

**Ministério da Saúde**



**COORDENAÇÃO DE ENSINO**

**Programa de residência médica em Radioterapia**

**DIOGO ANTONIO VALENTE FERREIRA**

**O papel da radioterapia hipofracionada na abordagem dos glioblastomas**

**Rio de Janeiro**

**2017**

**DIOGO ANTONIO VALENTE FERREIRA**

**O papel da radioterapia hipofracionada na abordagem dos glioblastomas**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Câncer José Alencar Gomes da Silva  
como requisito parcial para a conclusão  
do curso de residência médica em  
Radioterapia

Orientador (a): Raquel Guimarães  
Domingos da Silva

Rio de Janeiro

2017

**DIOGO ANTONIO VALENTE FERREIRA**

**O papel da radioterapia hipofracionada na abordagem dos glioblastomas**

Avaliado e Aprovado por:

Nome do(a) orientador(a) Dra Raquel Guimarães Domingos da Silva

Ass. \_\_\_\_\_

Rio de Janeiro, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Rio de Janeiro

2017

*Dedico este trabalho a todos os  
pacientes do Instituto Nacional de Câncer,  
pela confiança que depositam em nós,  
residentes.*

## RESUMO

FERREIRA, Diogo Antonio Valente. **O papel da radioterapia hipofracionada na abordagem dos glioblastomas.** Trabalho de conclusão de residência – INCA. Rio de Janeiro, 2017.

Glioblastomas são os tumores de sistema nervoso central mais frequentes em adultos. Apesar dos avanços terapêuticos, ainda é caracterizado como uma doença de prognóstico reservado, sendo a idade o principal fator relacionado a pior sobrevida. Neste cenário, radioterapia hipofracionada é mais condizente tendo em vista os fatores clínicos e as limitações dos pacientes, além de ser coerente com a expediência do serviço. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura utilizando os termos *glioblastoma*, *radiotherapy and hypofractionated* e *short course, radiotherapy and glioblastoma*. Foram selecionados artigos publicados em inglês, sem limitação de datas. Para glioblastomas recém diagnosticados, foram selecionados artigos prospectivos randomizados. Já para glioblastomas recidivados, foram selecionados artigos retrospectivos e prospectivos existentes. Foram excluídos estudos de revisão e relatos de caso. Estudos prospectivos fase III mostraram que a dose de 40 Gy em 15 frações é segura e tão eficaz que 60 Gy em 30 frações em termos de controle de doença e sobrevida global, sendo fortemente indicada para pacientes com mais de 70 anos, KPS  $\geq$  50% com glioblastomas recém diagnosticados. No âmbito da recidiva, não existe consenso quanto a melhor dose nem melhor abordagem a ser feita. Doses entre 30-36 Gy são as mais descritas em trabalhos retrospectivos e séries prospectivas fase I ou II.

Palavras-chave: GLIOBLASTOMAS, RADIOTERAPIA HIPOFRACIONADA, TUMORES CEREBRAIS.

## ABSTRACT

FERREIRA, Diogo Antonio Valente. **The role of hypofractionated radiotherapy in glioblastomas.** Monografia – INCA, Rio de Janeiro, 2017.

Glioblastomas are the most common central nervous system tumors in adults. Despite the therapeutic advances, it is still characterized as a severe disease, and aging is the main factor related to worse survival. In this scenario, hypofractionated radiotherapy is more appropriate considering the patients' clinical factors and the limitations, in addition to being consistent with the expediency of the service. A narrative review of the literature was performed using the terms "glioblastoma", "radiotherapy" and "hypofractionated" and "short course", "radiotherapy" and "glioblastoma". Articles published in English were selected without limitation of dates. For newly diagnosed glioblastomas, prospective and randomized articles were selected. For recurrent glioblastomas, retrospective and prospective articles were selected. We excluded review studies and case reports. Phase III prospective studies have shown that the 40 Gy dose in 15 fractions is safe and as effective as 60 Gy in 30 fractions in terms of disease control and overall survival, being strongly indicated for patients over 70 years, KPS  $\geq$  50% with newly diagnosed glioblastomas. In terms of relapse, there is no consensus about the best dose or best approach. Doses between 30-36 Gy are the most described in retrospective studies and prospective phase I or II series.

Keywords: GLIOBLASTOMAS, HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY, BRAIN TUMORS.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. RTOG <i>Recursive Partitional Analysis</i> para Glioblastomas	11
Tabela 2. Radioterapia hipofracionada na abordagem de pacientes com glioblastomas recidivados.	13
Tabela 3. Radioterapia hipofracionada na abordagem dos glioblastomas (tratamento primário). Relação de trabalhos prospectivos fase III.	14

## LISTA DE ABREVIATURAS

CTV – clinical target volume

DU - dose única.

Fx - frações

GTV – gross target volume

Gy – Gray

KPS - escore Karnofsky de performance

OMS – Organização Mundial de Saúde

PS ECOG – performance status Eastern Cooperative Oncology Group

PTV – planning target volume

QT – quimioterapia

RPA - *recursive partitional analysis*

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

SV - sobrevida global

SRS - radiocirurgia.

TMZ – temozolamida

# SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	10
2	JUSTIFICATIVA .....	11
3	METODOLOGIA .....	12
3	RESULTADOS .....	12
4	DISCUSSÃO .....	14
5	CONCLUSÃO .....	17
	REFERÊNCIAS.....	18

## INTRODUÇÃO

Os tumores primários de sistema nervoso central (SNC) representam importante causa de morbimortalidade nas populações. Dados referentes às estimativas de câncer para o biênio 2016-2017 colocam estes tumores entre os 10 mais incidentes no Brasil (INCA, 2015).

Dentre os tumores primários, os gliomas representam a grande maioria dos casos e os glioblastomas (GBM) representam a principal variante histológica (AZOULAY, 2017). Dados na literatura, embora pouco precisos, apontam para algo em torno de 12 mil novos casos em países desenvolvidos como os Estados Unidos (EUA). São tumores que acometem mais caracteristicamente indivíduos a partir da quinta década de vida, sendo a idade o mais importante fator epidemiológico descrito (ZARNETT, 2015).

O tratamento dos GBM apresentou grandes evoluções nos últimos 40 anos. A ressecção cirúrgica isolada, que resultava em sobrevida mediana de 4 meses, foi associada a radioterapia adjuvante e posteriormente a poliquimioterapia com melhores resultados (STUPP, 2005).

Atualmente, o tratamento padrão-ouro consiste na máxima ressecção cirúrgica possível, associada a radioterapia na dose de 60 Gy em 30 frações ao longo de 6 semanas e quimioterapia com temozolamida, feita de forma concomitante e sequencial à radioterapia (STUPP, 2005). Stupp e colaboradores mostraram que a adição de temozolamida para indivíduos com performance status entre 0 e 2 e idade entre 18 e 70 anos representou uma sobrevida mediana de 12,5 meses, o melhor resultado até então encontrado.

Na análise do escore RPA (*Recursive Partitional Analysis*) de estratificação prognóstica (tabela 1), observa-se que idade é um divisor de águas, sendo o mais importante fator prognóstico nos glioblastomas. Se um indivíduo for diagnosticado com GBM com idade menor que 45 anos, a sobrevida causa específica é 10 vezes maior que se o diagnóstico for realizado com idade maior que 65 anos (MINNITI, 2009).

Tabela 1: RTOG *Recursive Partitional Analysis* para Glioblastomas

<b>Classe IV</b>	<b>Idade &lt; 50 anos/ KPS 90%-100%</b> Idade < 50 anos/ KPS 70%- 90% Idade ≥ 50 anos / KPS ≥ 70%/ tempo de sintomas < 3 meses / Sem déficits neurológicos
<b>Classe V</b>	Idade ≥ 50 anos/ KPS ≥ 70% / Sem déficits neurológicos Idade ≥ 50 anos / KPS < 70 % / Sem déficits neurológicos
<b>Classe VI</b>	Idade ≥ 50 anos KPS < 70% Déficits neurológicos presentes

Nota: Classes I-III referem-se a gliomas OMS grau III.

Oferecer um tratamento ao longo de 30 dias, neste cenário, significa oferecer um tratamento potencialmente mórbido, que representa uma boa parcela do tempo total de sobrevida do paciente e que é inconveniente considerando os déficits funcionais frequentemente observados nestes pacientes.

Entretanto, omitir a radioterapia para estes pacientes não é uma opção a ser considerada. Kaime-Gilbert e colaboradores (2007) comparou 85 pacientes randomizados entre radioterapia com dose de 50,4 Gy em 28 frações versus tratamento paliativo exclusivo. Foram incluídos no estudo pacientes com mais de 70 anos e o escore Karnofsky de performance (KPS) maior que 70%. Os resultados mostraram benefício no braço submetido a radioterapia em termos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, sem impactar negativamente qualidade de vida.

Neste cenário, diversos esquemas de hipofracionamento foram sugeridos ao longo dos anos. Este trabalho consiste numa revisão das principais recomendações publicadas sobre o papel da radioterapia hipofracionada na abordagem dos GBM.

## JUSTIFICATIVA

Hipofracionamento é o tratamento de escolha para indivíduos com mais de 70 anos e com KPS maior que 50%. Tem como benefícios a redução do tempo de tratamento, otimização das filas de espera em países nos quais a radioterapia ainda é escassa e maior conforto para os pacientes, considerando inclusive condições sociais e limitações funcionais dos mesmos (SHAH, 2017). Além disso, existe um

racional radiobiológico que justifica a escolha do hipofracionamento nestas situações. Sabe-se de o tecido nervoso se comporta como um tecido de resposta tardia a radiação. Neste sentido, o tempo necessário para o desenvolvimento das toxicidades relacionadas à radioterapia muitas vezes é maior que o tempo de sobrevida dos pacientes, considerando o prognóstico desfavorável desta doença. Hipofracionar significa oferecer uma maior dose por fração num menor tempo de tratamento, o que pode ser traduzido em maior dano celular e menor repopulação tumoral, perpassando os mecanismos de rádio-resistência já bem elucidados nos glioblastomas (KHAN, 2016).

## **METODOLOGIA:**

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre o uso da radioterapia hipofracionada como tratamento não paliativo de pacientes com glioblastomas recém diagnosticados ou recidivados. Referências sobre esta análise foram identificadas a partir de pesquisa no PubMed, sem restrição de data. Para identificação dos artigos, foram utilizados os termos *glioblastoma, radiotherapy and hypofractionated* e *short course, radiotherapy and glioblastoma*.

Foram selecionados artigos em inglês a partir da avaliação do título e do resumo. Realizou-se a estratificação conforme natureza da publicação (revisão, retrospectivos, prospectivos não fase III e prospectivos fase III). Para GBM recém diagnosticados, foram selecionados artigos prospectivos randomizados. Já para GBM recidivados, foram selecionados artigos retrospectivos e prospectivos existentes. Foram excluídos estudos de revisão e relatos de caso.

## **RESULTADOS**

Foram encontrados 239 artigos utilizando os descritores escolhidos para pesquisa. Foram selecionados 65 artigos. Destes, 14 se tratavam de artigos de revisão, 23 artigos retrospectivos e 20 artigos prospectivos não-fase III.

Trinta e nove artigos abordavam o tratamento primário de pacientes com GBM e 10 referiam-se ao tratamento de tumores recidivados.

A tabela 2 sumariza os resultados encontrados sobre o hipofracionamento na recidiva.

Na tabela 3, estão listados os trabalhos prospectivos fase III que abordam o tratamento primário com hipofracionamento em GBM recém diagnosticados.

**Tabela 2** - Radioterapia hipofracionada na abordagem de pacientes com glioblastomas recidivados.

<i>Autor</i>	<i>Ano</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>QT</i>	<i>Dose</i>	<i>SV (meses)</i>
Fokas et al	2009	53	Não	30 Gy/ 10fx	9
Gutin et al (Fase 2)	2009	25	Bevacizumab	30 Gy/ 5fx	12,5
Schwerner et al (Fase 1)	2009	15	Gefitinib	18-36Gy/ 3fx (SRS)	ND
Patel et al	2009	26	Não	18 Gy DU; 36Gy/ 6fx	8,5; 7,4
Fogh et al	2010	147	Diversos	30-36Gy/ 5-6 fx	11
Ciammella et al	2013	91	Não	25Gy/ 5fx	9,5
Minniti et al	2013	56	TMZ	30Gy/ 6fx	12,4
Clark et al	2014	21	Bevacizumab	30Gy/ 5fx	12,5
Yazici et al	2014	37	Diversos	14-30Gy/ 1-5fx	10,6
Dincoglan	2015	28	Não	25Gy/ 5fx	10,3
Niranjan et al	2015	297	Diversos	15 Gy DU (SRS)	9,03

Legenda: QT: quimioterapia. SV: sobrevida global. SRS: radiocirurgia. DU: dose única. Fx: frações. ND: não disponível.

**Tabela 3** - Radioterapia hipofracionada na abordagem dos glioblastomas (tratamento primário). Relação de trabalhos prospectivos fase III.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Randomização</b>	<b>SV (meses)</b>	<b>p-valor</b>
Roa et al	2004	40 Gy em 15 fx 60 Gy em 30 fx	5,6 5,1	0,57
Malmström et al	2012	34 Gy em 10 fx TMZ isolada 60 Gy em 30 fx	7,5 8,3 6,0	0,001
Roa et al	2015	25 Gy em 5 fx 40 Gy em 15 fx	7,9 6,4	0,998
Guedes de Castro et al	2017	25 Gy em 5 fx 40 Gy em 15 fx	6,8 6,1	0,98
Perry et al	2017	40 Gy em 15 fx 40 Gy em 15 fx + TMZ	9,3 7,6	<0,001

Legenda: SV: sobrevida global. Fx: frações

## DISCUSSÃO

Hipofracionamento na abordagem dos glioblastomas tem despertado grande interesse e os resultados são promissores.

O primeiro ensaio clínico a avaliar esta modalidade terapêutica de forma prospectiva foi publicado por Roa e colaboradores em 2004. Este trabalho comparou fracionamento convencional de 60 Gy em 30 frações e hipofracionamento com dose de 40 Gy em 15 frações em indivíduos com idade maior ou igual a 60 anos e KPS maior ou igual a 50%. Teve como objetivo primário avaliar sobrevida global. Embora tenha sido desenhado para avaliar equivalência entre os tratamentos considerando um tamanho amostral de 224 pacientes, os autores mostraram que, dentre os 100 pacientes recrutados, não houve diferença estatisticamente significativa em termos de sobrevida global e qualidade de vida entre os dois braços do estudo.

O Nordic Trial (MALMSTRÖM, 2012) foi outro trabalho prospectivo que avaliou modalidades de tratamento menos intensificadas para uma população com mais de 60 anos e PS (ECOG) maior que 2. Trata-se de um estudo multicêntrico que também tinha como objetivo avaliar sobrevida global, considerando um tamanho amostral de 480 pacientes e randomizando em 3 braços: radioterapia com dose de 60 Gy em 30 frações, radioterapia hipofracionada com 34 Gy em 10 frações e

quimioterapia isolada com temozolamida (TMZ). Nesta publicação foram recrutados 347 pacientes e a análise mostrou que o tratamento farmacológico foi superior a radioterapia com dose convencional ( $p=0,01$ ) e que não houve diferença estatisticamente significativa entre os esquemas de fracionamento e entre temozolamida e hipofracionamento. Na análise de subgrupos, os autores mostraram que os pacientes que apresentavam metilação do gene MGMT eram mais beneficiados com o uso da TMZ e que o benefício estatístico do tratamento farmacológico foi identificado apenas em indivíduos com mais de 70 anos, situação em que hipofracionamento também foi superior ao fracionamento convencional.

Considerando os resultados positivos relacionamentos ao hipofracionamento, Roa e colaboradores (2015) em um trabalho multicêntrico fase III propuseram a utilização do fracionamento extremo em pacientes frágeis (KPS entre 50%-70%) e idosos. Noventa e oito indivíduos foram randomizados em dois braços: o experimental utilizando esquema de 25 Gy em 5 frações e o controle com fracionamento de 40 Gy em 15 frações. O estudo foi desenhado objetivando mostrar não inferioridade entre os esquemas terapêuticos, considerando um tamanho amostral de 144 indivíduos. Embora com alguns vieses metodológicos (KIM, 2016), os autores mostraram que não houve diferença de sobrevida global e sobrevida livre de progressão na comparação entre os dois braços. Guedes de Castro e colaboradores (2017) utilizaram a população deste trabalho e publicaram uma análise de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida em indivíduos com mais de 65 anos comparando estas duas modalidades de hipofracionamento. A conclusão foi que além de bem tolerado, o hipofracionamento extremo em 1 semana foi equivalente a 3 semanas de tratamento quanto a sobrevida (global e livre de progressão).

Mais recentemente, outro trabalho prospectivo fase III avaliou a adição de quimioterapia ao hipofracionamento (PERRY, 2017). Neste estudo, 562 pacientes com mais de 65 anos e PS ECOG entre 0 e 2 foram randomizados entre 40 Gy em 15 frações versus 40 Gy em 15 frações associado a temozolamida, com mesmo esquema de dose proposto para indivíduos mais jovens. A adição da temozolamida ao tratamento significou uma maior incidência de toxicidades agudas (em média grau 2), especialmente hematológicas e gastrointestinais. Por outro lado, trouxe benefício estatisticamente significativo em termos de sobrevida global e livre de progressão, com redução de 33% do risco de morte no tratamento combinado.

Encontra-se em fase de recrutamento um estudo clínico fase III com objetivo de avaliar hipofracionamento em indivíduos entre 18-70 anos. Trata-se de um trabalho liderado por um grupo canadense que vai comparar o fracionamento de 60 Gy em 30 frações associado a temozolamida com 60 Gy em 20 frações também associado a temozolamida.

No escopo do tratamento da recidiva, não existem trabalhos fase III que definam qual melhor tratamento de escolha. A radioterapia é frequentemente empregada, seja como adjuvância a uma nova abordagem cirúrgica ou como tratamento de primeira linha, associada ou não a tratamento sistêmico. O hipofracionamento ou até mesmo radiocirurgia são as técnicas utilizadas, principalmente por se tratar de casos de reirradiação na maioria das vezes. Diversos esquemas de dose e fracionamento já foram propostos (Tabela 2). A maior série que avaliou o emprego da radioterapia no tratamento da recidiva em GBM foi publicada em 2010 por Fogh e colaboradores. Neste trabalho retrospectivo com 147 pacientes, a sobrevida mediana pós-recidiva foi de 11 meses, com doses variando entre 30-36 Gy em doses diárias de 5-6 Gy. Os principais fatores prognósticos associados ao desfecho foram: idade (pacientes mais jovens apresentaram melhor evolução), tempo entre primeiro tratamento e recidiva e tamanho do volume tumoral.

Endossando todas estas publicações, as sociedades americanas de Radio-Oncologia e Oncologia Clínica recomendam fortemente o hipofracionamento com dose de 40 Gy em 15 frações como tratamento de escolha para indivíduos com idade maior ou igual a 70 anos e KPS maior que 50%, já que este fracionamento está associado a bons resultados de sobrevida e qualidade de vida, incluindo menor dependência à corticosteroides. Nesta publicação, são descritos também os volumes que devem ser utilizados no planejamento (CABRERA, 2016; SULMAN, 2017). Deve-se considerar como GTV a área de cavidade cirúrgica e tumor residual vista na ponderação T1 da ressonância magnética de encéfalo. O CTV é formado a partir de uma expansão de 2 cm do GTV e deve ser editado de áreas anatomicamente distintas e sabidamente não acometidas pela doença. A margem de PTV pode variar de acordo com a experiência dos serviços, mas recomenda-se uma expansão simétrica de aproximadamente 0,5 cm do CTV (CABRERA, 2016).

## **CONCLUSÃO:**

Hipofracionamento em pacientes com glioblastoma, estratificação RPA V ou VI, é seguro e não representa um tratamento paliativo. Trata-se da melhor opção de radioterapia em indivíduos com prognóstico sabidamente reservado, com resultados oncológicos e qualidade de vida comparáveis ao tratamento convencional. Nesta revisão, considera-se que o esquema de 40 Gy em 15 frações é o que apresenta o melhor embasamento científico no tratamento da doença primária. Já na abordagem da recidiva, hipofracionamento com estereotaxia ou radiocirurgia são as modalidades de escolha, com dose variando entre 30 e 36 Gy em 5 a 6 frações.

Portanto, é necessária a criação de protocolos que incluam hipofracionamento nas instituições com grandes volumes de pacientes e filas de espera.

## REFERÊNCIAS

AZOULAY, M. et al. New Hypofractionation Radiation Strategies for Glioblastoma. **Curr Oncol**, v. 19, n 9, 2017.

CABRERA, A.R. et al. Radiation therapy for glioblastoma: executive summary of American Society of Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. **Pract Rad Oncol**, v.6, p. 217-225, 2016.

CLARK, G. M. et al. Hypofractionated stereotactic radiosurgery with concurrent bevacizumab for recurrent malignant gliomas: the University of Alabama at Birmingham experience. **Neurooncol Pract**, v.1, p.172-177, 2014.

CIAMMELLA, P. et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy for recurrent glioblastoma: single institutional experience. **Rad Oncol**, v.8, p. 222, 2013.

DINCOGLAN, F. et al. Management of patients with recurrent glioblastoma using hypofractionated stereotactic radiotherapy. **Tumori**, v. 101, n. 2, p. 179-184, 2015.

FOGH, S.E. et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. **J Clin Oncol**, v. 28, n. 18, p. :3048-3053, 2010.

FOKAS, E. et al. Hypofractionated stereotactic reirradiation of recurrent glioblastomas. **Strahlenther Onkol**, v. 4, p. 235-240, 2009.

GUEDES DE CASTRO, D. et al. Survival outcomes with short-course radiation therapy in elderly patients with glioblastoma: data from a randomized phase 3 trial. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 98, n. 4, p. 931-938, 2017.

GUTIN, P.H. et al. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 72, n.1, p. 156-163, 2009.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2016**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2015.

KEIME-GUIBERT, F. et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. **N Engl J Med**, v. 356, p. 1527-1535, 2007.

KHAN L. et al. External beam radiation dose escalation for high grade glioma. **Cochrane Database Syst Rev**, 2016.

MALMSTRÖM, A. et al. The Nordic Clinical Brain Tumour Study Group (NCBTSG). 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**, v. 13, n. 9, p. 916-926. 2012.

MINNITI, G. et al. Hypofractionated radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy with temozolomide in elderly patients with glioblastoma. **J Neurooncol**, v. 91, p. 95-100, 2009.

MINNITI, G. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy and continuous low-dose temozolomide in patients with recurrent or progressive malignant gliomas. **J Neurooncol**, v. 111, n.2, p. 187-194, 2013.

NARANJAN, A. et al. Role of adjuvant or salvage radiosurgery in the management of unresected residual or progressive glioblastoma multiforme in the pre-bevacizumab era. **J Neurosurg**, v. 122, n.4, p. 757-765, 2015.

PATEL M. et al. Salvage reirradiation for recurrent glioblastoma with radiosurgery: radiographic response and improved survival. **J Neurooncol**, v. 92, n. 2, p. 185-191, 2009.

PERRY, J.R. et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. **N Eng J Med**, v. 376, n. 11, p. 1027-1037, 2017.

ROA, W. et al. An abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: A prospective randomized clinical trial. **J Clin Oncol**, v. 22, p.1583-1588, 2004.

ROA W. 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**, v. 33, n. 35, p. 4145–4150, 2015.

SCHWER, A.L. et al. Radiographic and histopathologic observations after combined EGFR inhibition and hypofractionated stereotactic radiosurgery in patients with recurrent malignant gliomas. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.73, n. 5, p. 1352-1358, 2009.

SHAH, J.L. et al. Stereotactic Radiosurgery and Hypofractionated Radiotherapy for Glioblastoma. **Neurosurgery**, v. 32, n.1, p. 24-34, 2018.

STUPP, R. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. **N Engl J Med**, v. 352, p.987-996, 2005.

SULMAN, E.P. et al. Radiation therapy for glioblastoma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the American Society of Radiation Oncology guideline. **J Clin Oncol**, v. 35, n. 3, p. 361-369, 2017.

YAZICI, G. et al. Hypofractionated stereotactic reirradiation for recurrent glioblastoma. **J Neurooncol**, v. 120, n. 1, p. 117-126, 2014.

ZARNETT, O.J. et al. Treatment of elderly patients with glioblastoma: a systematic evidence-based analysis. **JAMA Neurol**, v. 72, n. 5, p. 589-596, 2015.