

PACIENTES CON TUMORES CEREBRALES DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD TRATADOS CON MEZCLA DE INTERFERONES ALFA Y GAMMA.

PATIENTS WITH HIGH DEGREE OF MALIGNANCY BRAIN TUMORS TREATED WITH A MIX OF ALPHA AND GAMMA INTERFERONS.

Autores:

MSc. Lic. María Margarita Ríos Cabrera¹, DrC. Lic. Iraldo Bello Rivero², DrC. Dr. Javier Cruz Rodríguez³, Dr. Agustín Arocha García⁴, Dr. Erick Abelardo Márquez García⁵, Dra. Marbelys Guevara Rodríguez⁶

¹Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Investigador Auxiliar. Hospital Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Cuba. Correo electrónico: mariamrc@infomed.sld.cu

² Licenciado en Bioquímica. Doctor en Ciencias Biológicas. Investigador Titular. Profesor asistente. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba.

³ Doctor en Medicina. Doctor en Ciencias de la Salud. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de 1er grado en Medicina General Integral. Especialista de 1er grado en Cirugía General. Profesor Instructor. Investigador Auxiliar. Hospital Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Cuba.

⁴ Doctor en Medicina. Especialista de 1^{er} grado de Neurocirugía. Profesor Auxiliar. Hospital Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Cuba.

⁵ Doctor en Medicina. Especialista de 1^{er} grado de Neurocirugía. Profesor Instructor. Hospital Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Cuba.

⁶ Doctora en Medicina. Especialista de 1^{er} grado en Neurología. Profesor Instructor. Hospital Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Cuba.

Resumen

Fundamento: Los tumores de alto grado de malignidad en el sistema nervioso constituyen importantes problemas de salud dada las pocas opciones terapéuticas disponibles y el mal pronóstico de estos pacientes. Se presentan los resultados de una investigación clínica realizada desde 2009-2020 en el Hospital Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro" de Santa Clara. **Objetivo:** Se persiguió evaluar supervivencia y seguridad del tratamiento con la mezcla de interferones alfa y gamma en pacientes con tumores cerebrales en estadios avanzados. **Métodos:** Se realizó una investigación clínica, unicéntrica y cuasi-experimental con control histórico en el Hospital Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro" de la provincia Villa Clara (Cuba) desde mayo de 2009 hasta diciembre de 2020. Fueron incluidos 26 pacientes en el grupo experimental (tratados con la mezcla de interferones) y 25 en el grupo de control (tratados con la terapia establecida). **Resultados:** Se constató baja incidencia de eventos adversos graves relacionados con la enfermedad de base. Los demás eventos (leves y moderados) resultaron esperados para el tratamiento experimental con recuperación de los pacientes. Las medias de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global en los pacientes del grupo experimental resultaron superiores a las obtenidas en el grupo de control. **Conclusiones:** La mezcla de interferones aplicada resulta efectiva y segura.

Palabras claves: INTERFERONES, TERAPÉUTICA, NEOPLASIAS CEREBRALES

Abstract

Background: High-grade tumors in the nervous system constitute important health problems given the few therapeutic options available and the poor prognosis of these patients. The results of a clinical investigation carried out from 2009-2020 at the "Arnaldo Milián Castro" Clinical-Surgical Hospital in Santa Clara are presented.

Objective: It was pursued to evaluate survival and safety of treatment with the mixture of alpha and gamma interferons in patients with brain tumors in advanced stages. **Methods:** A clinical, single-center and quasi-experimental investigation with historical control was carried out at the "Arnaldo Milián Castro" Clinical-Surgical Hospital in Villa Clara province (Cuba) from May 2009 to December 2020. 26 patients were included in the experimental group (treated with the interferon mixture) and 25 in the control group (treated with established therapy). **Results:** There was a low incidence of serious adverse events related to the underlying disease. The other events (mild and moderate) were expected for the experimental treatment with recovery of the patients. The mean progression-free survival and overall survival in patients in the experimental group were higher than those obtained in the control group. **Conclusions:** The applied mixture of interferons is effective and safe.

Keywords: INTERFERONS, THERAPEUTICS, BRAIN NEOPLASMS

Introducción

Los tumores de alto grado de malignidad en el sistema nervioso constituyen importantes problemas de salud dada las pocas opciones terapéuticas disponibles y el mal pronóstico de estos pacientes. Los tumores primarios cerebrales y del sistema nervioso central corresponden en general al 2 % de todos los tipos de cáncer. La incidencia anual internacional para los tumores intracraneales primarios varía según las fuentes, pero como promedio es de 27.8 por 100 000 habitantes adultos, el 44% de ellos son de alto grado. ⁽¹⁾ En Cuba, el cáncer de encéfalo en 2018 tuvo una mortalidad de 617 casos, con una tasa ajustada entre 5,6 y 5,4 por cada 100 000 habitantes, para hombres y mujeres respectivamente. ⁽²⁾ El tratamiento de primera línea convencional de los tumores astrocíticos malignos es la cirugía, seguido de radioterapia (50-60 Gy). ⁽³⁾ A pesar de los avances de Neurocirugía, radioterapia (RT) y Quimioterapia, se ha obtenido un limitado progreso en el tratamiento de los gliomas de alto grado. ^(4,5) Se estima que en más del 95% de los casos, después del tratamiento de primera línea, ocurre una recurrencia en el área adyacente a la resección del mismo. ⁽⁶⁾ La sobrevida histórica de los pacientes con tumores astrocíticos persistentes o recidivantes es de aproximadamente 6 meses, y menos del 10% de los pacientes sobrevive dos años. ⁽⁷⁾

Estos resultados tan pobres conducen a la búsqueda de nuevas modalidades terapéuticas que produzcan un impacto real en la supervivencia.

El interferón (INF), primer modificador de respuesta biológica efectivo, se ha utilizado frecuentemente para tratar diversas neoplasias, como por ejemplo el Sarcoma de Kaposi y el Mieloma múltiple. ^(8,9) Existen 3 tipos de Interferones: el Tipo I (IFN- α e IFN- β), Tipo II (IFN- γ) y el Tipo III (IFN λ 1, λ 2, λ 3). Esta clasificación se basa en la procedencia celular, la derivación genética y las propiedades de cada uno de ellos. Pueden ser divididos en tipos antigénicamente distintos y también por el tipo de estímulo para su inducción. ^(10,11)

La acción antitumoral de los interferones (IFNs) está mediada fundamentalmente por la inhibición del crecimiento de las células tumorales y por la inducción de la apoptosis de estas. Los IFNs pueden detener el crecimiento celular por diferenciación de la célula

tumoral y actuar a nivel del ciclo celular. ⁽¹²⁾ Controlando la apoptosis, el IFN gamma puede ejercer acción antitumoral. Este efecto es dependiente del estado de diferenciación de las células y de los niveles de los receptores para IFN. ⁽¹³⁾ El Interferón alfa ha resultado eficaz en el tratamiento de tumores sólidos que constituyen indicaciones reconocidas de este tipo de producto, tales como carcinoma renal, carcinoma de mama, carcinoma basocelular, carcinoma superficial de vejiga y en carcinomas recurrentes de ovario. ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

En el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) se ha venido probando la combinación de interferones alfa y gamma en enfermedades oncológicas, con la hipótesis de que con dicha mezcla se potencian los efectos antitumoral y antiangiogénico. La característica principal de esta formulación es que la mezcla es sinérgica y presenta todas las propiedades biológicas descritas en la literatura para ambos tipos de interferones (antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora). La administración del producto en un modelo experimental de ratones desnudos con un tumor glial humano implantado, demostró ser eficaz en la reducción de volumen tumoral. La farmacodinamia, evaluada en primates no humanos, mostró un elevado nivel de expresión de neopterinina, que refleja la potenciación de su acción biológica. La farmacocinética y farmacodinamia comparada en voluntarios sanos brinda datos de seguridad que avalan su uso en humanos y una potencia biológica superior a los interferones por separado y similar a los interferones pegilados. Se han obtenido resultados excelentes en el carcinoma basocelular de la piel, en glioblastomas multiformes, entre otros. ⁽¹⁷⁾

Teniendo en cuenta las condiciones de Cuba que la definen como país en vías de desarrollo, resulta vital la selección de medicamentos esenciales, aquellos que satisfacen las necesidades de los cuidados de la salud de la población en general y por consiguiente, deben estar disponibles en todo momento en las cantidades adecuadas y en las formas de dosificación apropiadas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se trata de los que presentan eficacia y seguridad demostradas a través de estudios clínicos, que cuentan con calidad adecuada, incluyendo su biodisponibilidad y estabilidad, aquellos en los que la relación de costo-beneficio es favorable en términos de costo total de tratamiento. Se prefieren medicamentos con farmacocinética bien conocida, así como el resto del perfil farmacológico, con preparados que sean mono fármacos (con un solo principio activo excepcionalmente con dos comprobados mediante estudios clínicos) y con relevancia para el patrón o patología prevalentes.

La presente investigación propone el tratamiento con los IFNs alfa y gamma, mediante una formulación novedosa que los combina en un nuevo producto, basado en la mayor potencia de sus efectos, para ofrecer una opción terapéutica a pacientes con tumores sólidos avanzados o metastásicos gliales que carecen de variantes de tratamiento. Se necesita comparar este fármaco con los únicos tratamientos establecidos en Cuba para estas entidades.

Con la investigación se persiguió evaluar supervivencia y seguridad del tratamiento con la mezcla de interferones alfa y gamma en pacientes con tumores cerebrales en estadios avanzados.

Metodología

Se realizó una investigación clínica unicéntrica en el Hospital Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro" de la provincia Villa Clara (Cuba) desde mayo de 2009 hasta diciembre de 2020. Consistió en un estudio cuasi-experimental en el que fueron incluidos 26 pacientes en el grupo experimental (tratados con la mezcla de interferones) y 25 en el grupo de control (tratados con la terapia establecida con el anticuerpo monoclonal Nimotuzumab); los pacientes de ambos grupos recibieron

tratamiento quirúrgico y con RT previo a la inclusión. Se incluyeron los pacientes en el grupo experimental desde Octubre de 2011 hasta Diciembre de 2012. Para la comparación se utilizó un grupo de control histórico en el que se incluyeron los pacientes desde Mayo de 2009 hasta Septiembre de 2011. El seguimiento de ambos grupos se efectuó durante siete años. Los pacientes incluidos fueron casos consecutivos con los criterios diagnósticos, de inclusión y exclusión siguientes:

- Criterios diagnósticos: se incluyeron con diagnóstico histológico de tumor cerebral (estadio III o IV). Se consideraron: astrocitoma anaplásico (AA), oligoastrocitoma anaplásico (OAA), oligodendroglioma anaplásico (OA) y ependimoma anaplásico (tumores grado III) y glioblastoma multiforme (GBM) o gliosarcoma (grado IV), confirmado por técnicas anatomopatológicas (resultados de biopsias previas).
- Criterios de inclusión:
 - Pacientes con tumores cerebrales avanzados, recurrentes y/o progresivos de cualquier tamaño y localización. No se prohíben la toma de más de un hemisferio, o invasión de ganglios basales, cuerpo caloso o sistema ventricular
 - Evaluación imagenológica hasta 14 días previos a la inclusión y después que el paciente haya recibido el tratamiento convencional que su condición de salud o disponibilidad de estos haya permitido (Biopsia; Biopsia-RT; Cirugía; Cirugía-RT; RT)
 - Parámetros hematopoyéticos en el rango de normalidad para la institución, parámetros hepáticos ASAT/ALAT y FAL ≤ 2.5 limite normal superior (LNS) y Bilirrubina ≤ 1.5 LNS, parámetros renales creatinina ≤ 1.5 LNS.
 - Edad ≥ 18 años, cualquier género y raza, KPS 60-100%, al menos 4 semanas después de la cirugía y con expectativa de vida ≥ 4 semanas, pacientes en edad fértil deben usar un método contraceptivo efectivo, expresa voluntad escrita del paciente
- Criterios de exclusión:
 - Parámetros cardiovasculares: infarto del miocardio en los últimos 6 meses, angina severa o inestable, implante de bypass coronario o periférico, fallo cardiaco congestivo sintomático
 - Otros parámetros: embarazo, puerperio o mujeres lactando, infección activa del SNC, hipersensibilidad a Interferón, trastornos hematológicos o de coagulación severos, enfermedades crónicas descompensadas, enfermedades con compromiso metabólico, trastorno psiquiátrico severo, convulsiones intratables médicamente, signos de afectación medular.

Procedimientos y variables de la investigación:

Todos los datos de los pacientes incluidos en los estudios se registraron en la Historia Clínica como fuente primaria, y en el Cuaderno de Recolección de Datos. La Historia Clínica de cada paciente incluido en los estudios, se archivó identificada adecuadamente en el archivo de la institución, para mantener la mejor custodia de ellas y acceso rápido en caso de necesidad.

Para evaluar la efectividad de la administración de la mezcla de interferones se determinó:

- Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) a los 6 meses, 12 meses y al cierre del estudio, para toda la muestra y para los estadios III y IV por separado.
- Tasa de control de la enfermedad (TCE) o tasa de beneficio clínico: Se determinó la cantidad de pacientes cuyo tumor se redujo o permaneció estable durante 6 y 12 meses. La TCE es la suma de los casos con respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) y enfermedad estable (EE) entre el total de pacientes estudiados en cada grupo.

- Capacidad funcional según Escala de Karnofsky (EK) para tumores cerebrales. Se determinaron los cambios respecto al valor basal entre ambos grupos a los 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento, y luego al cierre del estudio. La EK asigna determinados valores en correspondencia a la capacidad funcional del paciente que se relacionan a continuación:
 - (100)-Normal, sin quejas ni signos de enfermedad
 - (90)-Capaz de desarrollar una actividad normal; signos o síntomas menores de enfermedad
 - (80)-Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de enfermedad
 - (70)-Se cuida solo. Incapacidad de desarrollar actividad normal o de desempeñar trabajo activo
 - (60)-Necesita asistencia ocasional, pero puede atender casi todas sus necesidades
 - (50)- Requiere una asistencia considerable y cuidados médicos frecuentes
 - (40)- Incapacitado, necesita cuidados y asistencia especiales
 - (30)- Grave incapacitación; está indicada la hospitalización aunque la muerte no es inminente
 - (20)-Hospitalización necesaria, muy enfermo. Tratamiento activo de apoyo
 - (10)- Moribundo, en proceso fatal que progresa rápidamente
 - (0)- Muerte

Se evaluó la proporción de pacientes con eventos adversos (EA) graves: Se calculó del total de pacientes que recibieron tratamiento, el porcentaje que desarrolló EA graves, según la clasificación del CTCAE v4.0. Se consideró que el producto es seguro y bien tolerado en un paciente cuando no se asocia a EA de grado igual o superior a 3 según los criterios. Se determinó la distribución de frecuencia de aparición de EA por tipo. Se identificó intensidad, resultado y relación de causalidad. Las evaluaciones sobre seguridad incluyeron examen físico e interrogatorio y parámetros de laboratorio clínico. Luego de este período, en cada consulta de aplicación del medicamento, se indagó por los EA presentados después de cada aplicación anterior. No obstante, este procedimiento se realizó en cualquier otro momento en que se presente algún EA.

Consideraciones éticas:

Este estudio se llevó a cabo atendiendo a lo normado en los Requisitos de Autorización y Modificación de Estudios Clínicos de Agosto/2000 del CECMED y de acuerdo a los principios éticos de protección a los sujetos que participan en investigaciones biomédicas promulgados en la Guía de Buena Práctica Clínica del CECMED (2000), la ICH (ICH E6), el código de Núremberg y en la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, Tokio 2004). El protocolo del estudio fue sometido a revisión por el Consejo Científico Institucional y el Comité de Ética de la Investigación Clínica, se evaluó desde el punto de vista científico, metodológico y ético. Los pacientes con posibilidades de incluirse participaron voluntariamente, se les solicitó el consentimiento de participación oral y escrita, luego de haber sido informados acerca de las características del estudio, objetivos, beneficios y riesgos posibles de la investigación. Fueron informados del derecho a participar o no y de abandonarlo en cualquier momento, sin exponerse a limitaciones para su atención médica.

Resultados

De manera global, tanto en la muestra total como por grupos se observó predominio del sexo masculino y de color de piel blanca. La razón de masculinidad en este estudio planteó que existen dos hombres por cada mujer. En esta investigación solo dos adultos jóvenes presentaron GBM, uno por grupo. Sobre el pico de incidencia de la

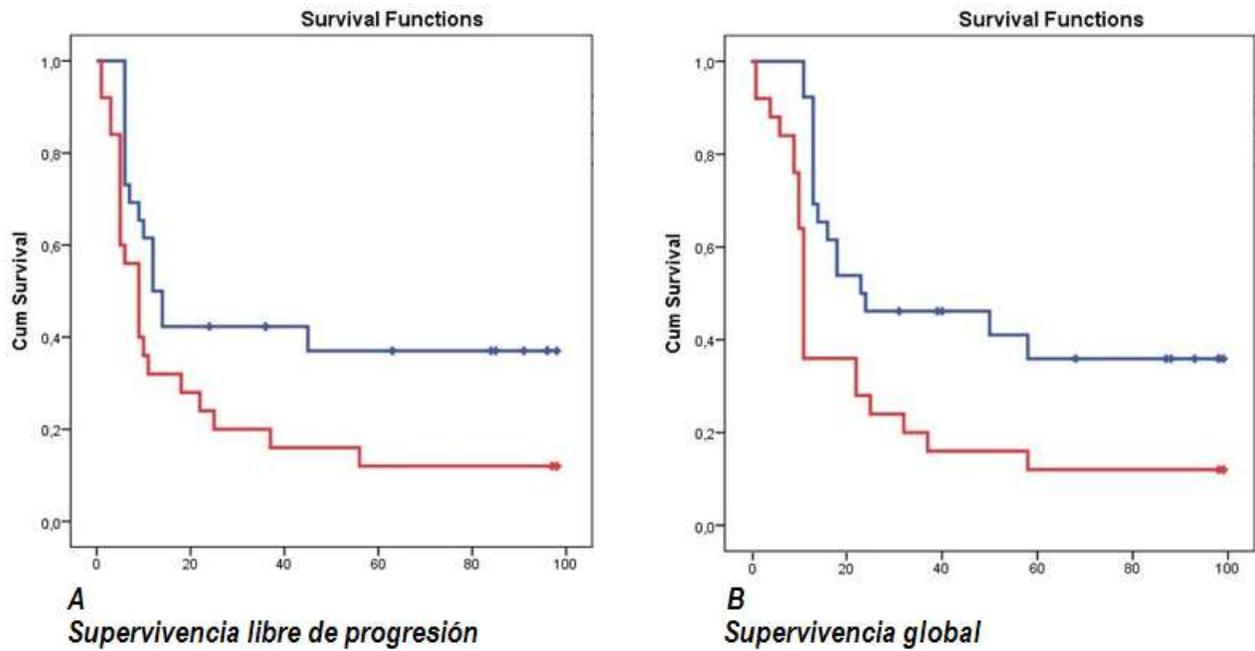
patología, en ambos grupos el 76% de los casos se presentaron después de los 45 años, para el grupo experimental el mayor rango etario de los tumores cerebrales fue entre 41 y 54 años con el 42.3%, mientras que para el grupo control fue entre 47 y 61, con el 52%. Con respecto al estadio tumoral, en ambos grupos prevaleció el estadio IV con el 57.7% de los pacientes del grupo experimental y el 68% de los casos del control, mientras el estadio III se presentó en el 42.3 y 32 % para los grupos experimental y control respectivamente, lo que coincidió con lo descrito en diversos estudios. Con respecto a la histología, en ambos grupos predominó el GBM, con 53.8 y 68% para experimental y control respectivamente. En segundo lugar de incidencia se reportó el AA para el experimental, con 26.9% de los pacientes diagnosticados, pero en el grupo control la segunda escala de incidencia quedó dividida con 12% para AA y 12% para OAA. Como diagnósticos infrecuentes quedaron dos casos con ependimoma anaplásico, dos con OAA y uno con gliosarcoma en el grupo experimental. En el grupo control dos pacientes se diagnosticaron con OA. Para ambos grupos predominó la consideración unilobular, con el 88.4% de los pacientes del grupo experimental con esta condición y el 100% de los casos control. Tres pacientes del grupo experimental, para un 11.5%, presentaron lesión multilobular frontoparietal, temporoparietal y frontotemporoparietal respectivamente. Otro factor analizado fue la resección tumoral desplegada sobre las lesiones antes de la inclusión siguiendo el sistema de clasificación de Berger.⁽¹⁸⁾ Ambos grupos resultan similares con más del 60% de los pacientes sometidos a resección parcial, o sea, entre el 50 y el 89% de la lesión extirpada. Se realizaron tres evaluaciones de SLP y de SG, a los 6 y 12 meses y al cierre del estudio. En las dos primeras evaluaciones no hubo diferencias significativas entre los grupos, sin embargo, al cierre del estudio el grupo experimental sí mostraba valores de media con diferencias estadísticamente significativas respecto al control tanto para la SLP como para la SG. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Supervivencia libre de progresión y supervivencia global general.Hospital Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", 2009-2020.

Variable		Grupo de estudio	Media	IC 95%	Valor de P	N*	Porcentaje
SLP	SLP-6	Experimental	34,08	20,569-47,585	0,511	26	100
		Control	34,27	16,363-52,171		15	60,0
	SLP-12	Experimental	57,14	39,333-74,955	0,445	14	53,8
		Control	56,38	31,349-81,401		8	32,0
	SLP al cierre	Experimental	43,74	27,209-60,262	0,019	10	38,4
		Control	22,12	10,161- 34,079		3	12,0
SG	SG-6	Experimental	40,85	28,069-53,623	0,304	26	100
		Control	29,38	15,945-42,817		21	84,0
	SG-12	Experimental	43,33	29,961-56,705	0,176	24	2,3
		Control	54,67	31,964-77,369		9	36,0
	SG al cierre	Experimental	49,27	33,995-64,544	0,005	10	38,5
		Control	25,20	13,508-36,892		3	12,0

Fuente: Historias clínicas. * N resultante (pacientes vivos o sin progresión al momento de la evaluación)

Las curvas de supervivencia según Kaplan Meir al cierre del estudio para la SLP y la SG se muestran en la figura 1.



Leyenda:



Figura 1. Supervivencia libre de progresión y supervivencia global general al cierre del estudio. Hospital Clínico-Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”, 2009-2020.

Se evaluó la SLP y la SG en función de los estadios tumorales al cierre del estudio, los resultados se muestran en la Tabla 2. En el estadio III no hubo diferencias significativas entre los grupos para ninguna de las dos variables, sin embargo, para el estadio IV el grupo experimental sí mostraba valores de media con diferencias estadísticamente significativas respecto al control tanto para la SLP como para la SG.

Tabla 2. Supervivencia libre de progresión y supervivencia global por estadios al cierre del estudio. Hospital Clínico-Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”, 2009-2020.

Variable	Estadio	Grupo de estudio	Media	IC 95%	Valor de P	N*	Porcentaje
SLP	III	Experimental (n = 11)	68,13	44,376-91,884	0,354	7	63,6
		Control (n = 8)	52,75	26,177-79,323		3	37,5
	IV	Experimental (n = 15)	23,87	8,594-39,139	0,017	3	12,0
		Control (n = 17)	7,71	5,136-10,276		0	0,0
SG	III	Experimental (n = 11)	71,46	49,522-93,387	0,367	7	63,6
		Control (n = 8)	56,25	31,177-81,323		3	37,5
	IV	Experimental (n = 15)	30,20	16,143-44,257	0,000	3	12,0
		Control (n = 17)	10,59	8,141-13,036		0	0,0

Fuente: Historias clínicas. * N resultante (pacientes vivos o sin progresión al momento de la evaluación)

Se determinó la TCE para ambos grupos, obteniéndose la proporción de pacientes que redujeron o estabilizaron la enfermedad a lo largo del estudio. Con respecto a este parámetro, el grupo control presentó una proporción de 0.1200 y 0.3846 el experimental, con diferencias significativas entre ellos ($p= 0.0301$). La relación entre las tasas de incidencia se corresponde con la evaluación del riesgo.

Sobre el análisis de riesgo, el riesgo absoluto del grupo experimental fue de 38.4%, con IC 95% 19.76%- 57.16%, el riesgo absoluto del grupo control fue de 12%, con IC 95% 0%- 24.73%. El HR fue de 3.205, con IC 95% 0.99%-10.30%, lo que significó una asociación positiva y directa entre el tratamiento propuesto y la supervivencia. Como el límite inferior del IC es menor que 1, no se consideró estadísticamente significativa la relación entre ambos. La posibilidad de sobrevivir para los pacientes que se trataron con la mezcla de interferones fue 3.205 veces superior a los tratados con el nimotuzumab solamente.

Sobre la capacidad funcional de los pacientes, se determinaron los cambios respecto al valor basal a los 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento, y luego al cierre de la investigación. Se reportaron diferencias para el grupo experimental con respecto al control en la inclusión, con peor capacidad funcional para los pacientes del grupo experimental. Esta salvedad en la homogeneidad de los grupos del estudio en detrimento del grupo experimental resultó estadísticamente significativa y resulta favorable a los efectos de la investigación, ya que situó en peores condiciones al grupo experimental. Las evaluaciones a los tres y seis meses no arrojaron diferencias significativas entre los grupos, pero a partir de los nueve meses se evidenciaron diferencias notables entre ellos, que se extienden al cierre de la investigación (verificar). El análisis de los resultados de las evaluaciones de la escala de Karnofsky en cada momento, se recogieron en la figura 2.

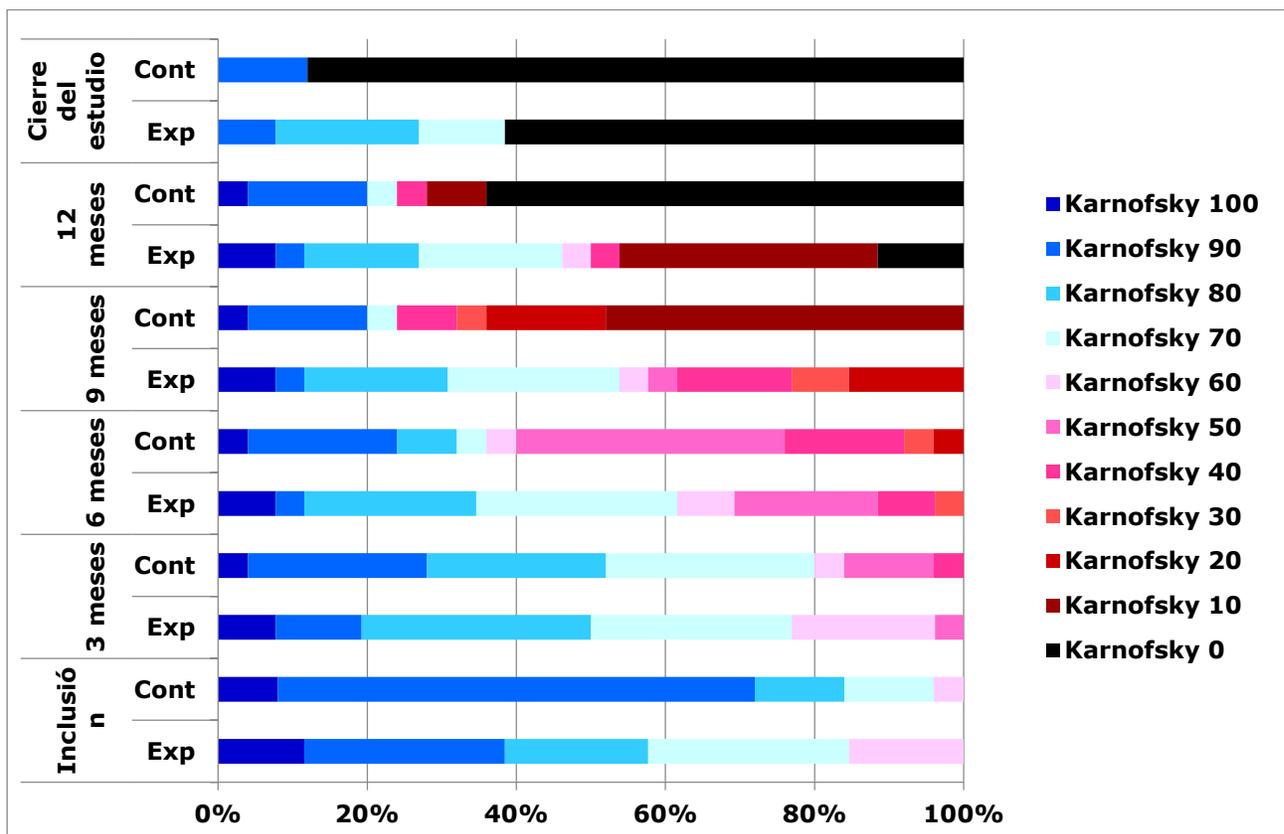


Figura 2. Capacidad funcional según escala de Karnofsky. Hospital Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", 2009-2020.

La mezcla de interferones resultó segura y bien tolerada, el 15.3% de los pacientes sometidos a este tratamiento presentaron EA graves, pero fueron neumonía, edema cerebral y coma, que estuvieron relacionados con la enfermedad de base y considerados como complicaciones relacionadas con la lesión oncológica y a la reducción de la capacidad funcional de los pacientes, es decir, según estudios precedentes son eventos esperados. El 32% de los pacientes del grupo control presentaron EA graves, pero igualmente no estuvieron relacionados con el Nimotuzumab, sino con la patología de base.

La distribución de frecuencia de aparición de EA se muestra en la tabla 3. En todos los pacientes del grupo experimental se presentaron EA, según lo esperado para este tipo de medicamento y para la enfermedad tratada. Para el grupo control, los eventos más frecuentes forman parte de las complicaciones típicas de los pacientes, relacionadas con los tumores del SNC. Los más frecuentes fueron el edema cerebral, el malestar general y la cefalea. En relación con los valores normales de laboratorio clínico, los parámetros con mayor incidencia de anomalías, clínicamente no significativas, resultaron la ALAT y la Glicemia. No hay diferencias significativas en el número de EA presentados entre ambos grupos.

Tabla 3. Distribución de frecuencia de aparición de eventos adversos. Hospital Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milión Castro", 2009-2020.

Eventos Adversos	Grupo Experimental		Grupo Control		Total	
	N	%	N	%	N	%
Mialgia	8	6.01	2	1.66	10	3.95
Artralgia	10	7.51	3	2.50	13	5.14
Fiebre	22	16.54	0	-	22	8.70
Escalofrío	12	9.02	0	-	12	4.74
Malestar general	9	6.76	11	9.17	20	7.90
Cefalea	7	5.26	10	8.33	17	6.72
Edema cerebral	5	3.76	11	9.17	16	6.32
Neumonía	3	2.26	1	0.83	4	1.58
Coma	3	2.26	3	2.50	6	2.37
Cansancio	7	5.26	7	5.83	14	5.53
Anorexia	6	4.51	2	1.66	8	3.16
Infarto cerebral	0	-	1	0.83	1	0.40
Hipertensión endocraneana	0	-	3	2.50	3	1.19
Hemiplejía	0	-	4	3.33	4	1.58
Vértigo	0	-	4	3.33	4	1.58
Convulsiones tónico clónicas	0	-	5	4.16	5	1.98
Disfasia	0	-	2	1.66	2	0.79
Hemiparesia	0	-	3	2.50	3	1.19
Dificultad para la marcha	0	-	1	0.83	1	0.40
Edema en miembros inferiores	0	-	1	0.83	1	0.40
Parámetros de laboratorio con alteraciones no clínicamente significativas						
Hemoglobina	2	1.50	5	4.16	7	2.77
Hematocrito	2	1.50	5	4.16	7	2.77
Plaquetas	1	0.75	4	3.33	5	1.98
Leucocitos totales	1	0.75	5	4.16	6	2.37
ASAT	14	10.52	6	5.00	20	7.90
ALAT	16	12.03	7	5.83	23	9.10
Fosfatasa alcalina	1	0.75	4	3.33	5	1.98

Glicemia	3	2.26	7	5.83	10	3.95
Calcio	1	0.75	3	2.50	4	1.58
Total	133	100	120	100	253	100

Fuente: Historias clínicas.

Los resultados de intensidad, resultado y relación de causalidad se muestran en la figura 3. Con respecto a la intensidad, en ambos grupos predominaron los EA leves y moderados, los EA graves se detallaron más arriba.

Al evaluar la relación de causalidad de aparición de EA en correspondencia con la administración del fármaco, se evidenció que la mayor parte de los EA se clasificaron como de muy probable relación con la misma en el grupo experimental, así como remota en el grupo control. En relación a la causalidad remota para el grupo experimental, los eventos presentados coincidieron con complicaciones ligadas al SNC como el coma, edema cerebral y neumonía como complicación de la enfermedad de base.

El mayor número de eventos del grupo experimental cedió sin apoyo farmacológico. En los casos que se presentó fiebre se indicó analgésicos y/o antipiréticos (Paracetamol o Dipirona). En este grupo hubo cuatro pacientes en los cuales el EA no se consideró como recuperado. En el grupo control, 67 eventos se consideraron no recuperados, todos relacionados a la enfermedad de base.

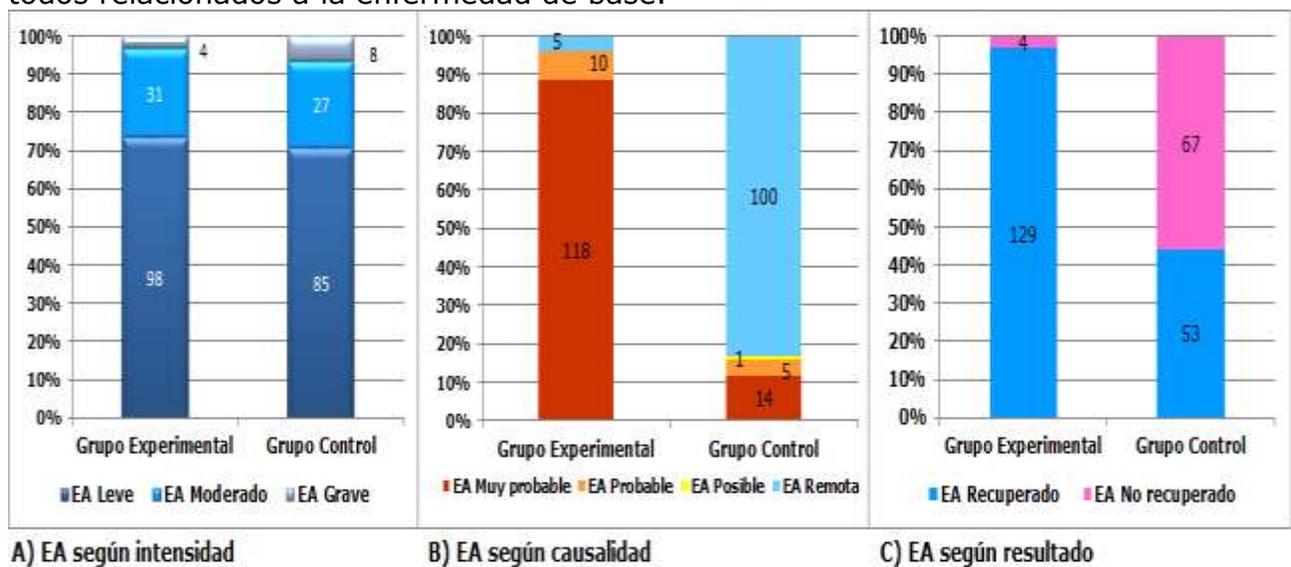


Figura 3. Clasificación de los eventos adversos por grupo de estudio. Hospital Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", 2009-2020.

De forma general, el tratamiento se consideró seguro. No se produjeron EA graves relacionados con el producto en investigación en ninguno de los grupos. Todos los pacientes que fallecieron al cierre de la investigación lo hicieron por complicaciones de la enfermedad o por patologías asociadas a su estado de base.

Discusión

Los resultados obtenidos se compararon con lo reportado en la literatura sobre los esquemas de tratamiento internacional para tumores cerebrales avanzados. Las pautas actuales para el tratamiento del AA recomiendan la resección máxima segura, seguida de RT y quimioterapia con temozolamida. A pesar de este enfoque de tratamiento multimodal, los pacientes tienen una limitada esperanza de vida. El estudio de Wahner (2020)⁽¹⁹⁾ realizado en Berlín con pacientes con AA que habían

recibido tratamiento entre enero de 2010 y enero de 2020, dividió una muestra de 108 pacientes y evaluó las características de los mismos y de la lesión tumoral presente, en función de su influencia en la SG, destacando que todos recibieron los mejores esquemas de tratamiento posibles y que a más del 65% se les realizó cirugía de resección amplia. Dicho estudio obtuvo un modelo predictivo de tres escalas de puntuación en las que la SG a los cinco años para el mejor grupo fue de 88%. En la presente investigación, sin definir el peor escenario posible y con limitaciones en la determinación de biomarcadores, en once años la SG para los AA alcanzó el 63.6%. La investigación de Christians (2019)⁽²⁰⁾ en Hannover estudió durante quince años a 139 pacientes con AA y GM. Para los astrocitomas los valores de media de SG se situaron en 41 meses sin considerar factores pronósticos asociados, en el estudio presentado aquí, este parámetro se situó en 71.4 meses, los valores de mediana no pudieron establecerse.

Con cierta frecuencia se reportaron en el mercado nuevas terapias para los tumores cerebrales de alto grado, pero no resultaron efectivas al compararlas con las terapias establecidas, y los resultados obtenidos en esta investigación resultaron superiores. Tal es el caso de Cloughesy (2020)⁽²¹⁾, que evaluó el efecto de Vocimagene Amiretrorepvec (vector de replicación retroviral que codifica un transgén para una citosina desaminasa de levadura optimizada, una enzima que convierte 5-fluorocitosina en 5-fluorouracilo en el microambiente tumoral, sin efectos adversos del 5-fluorouracilo sistémico) en combinación con flucitosina, frente al estándar de atención (quimioterapia de agente único con lomustina o temozolomida o bevacizumab) sobre la supervivencia después de la resección del tumor en pacientes con glioma de alto grado, para el grupo en investigación la mediana de SG de los AA fue de 16.4, frente a 12 en el grupo control.

El estudio de Esteyrie (2021)⁽²²⁾ comparó la SLP y la SG en AA con mutaciones en la Isocitrato deshidrogenasa 1 (factor de buen pronóstico) en dos esquemas de tratamiento postquirúrgico durante cuatro años, el primer esquema de tratamiento radiante conjuntamente con procarbina, lomustina y vincristina arrojó una SLP de 70.8% y una SG de 84.3%, el esquema de RT y temozolamida evidenció SLP del 53.5% y SG del 76.7%, sin embargo, la toxicidad fue significativamente más alta en el primer grupo con más de 45% de EA grado 3, frente al 8.6% en el segundo grupo. Los eventos adversos más comunes en dicho estudio fueron hepatotoxicidad (33.9% vs 8.9%) y toxicidad hematológica (86,7% frente al 36,2%).

El ensayo clínico fase II de Tabouret (2021)⁽²³⁾ evaluó el efecto de la combinación de carmustina y temozolamida antes de la RT en gliomas anaplásicos (AA, OAA y OA), obteniéndose valores de mediana de SLP y de SG de 16.6 y 25.4 meses respectivamente, y reportándose toxicidad mayor o igual de 3 en el 52% de los pacientes tratados, con tres fallecimientos relacionados con el tratamiento. En el presente estudio no se produjo ningún fallecimiento relacionado con el producto de investigación. El Zotiraciclib es un inhibidor de múltiples quinasas a base de pirimidina, con efectos inhibidores sobre quinasas dependientes de ciclina. Wu (2021)⁽²⁴⁾ realizó un estudio para evaluar toxicidad e indicios de efecto de dicho fármaco en dos esquemas de tratamiento, combinado con temozolamida en pacientes con AA, obteniéndose SLP de 25 y 40% para cada esquema, pero ocasionando neutropenia que llegó a ser profunda. Las toxicidades limitantes de la dosis empleada en el estudio fueron determinadas ante la presencia de neutropenia, diarrea, enzimas hepáticas elevadas y fatiga.

A pesar de que se han desarrollado numerosas terapias contra el cáncer en las últimas décadas, pocos medicamentos han sido aprobados por la FDA en el tratamiento del GBM. El estándar de atención para los GBM incluye la resección máxima seguida de RT

y quimioterapia concomitantes con TMZ, cuyo papel en el tratamiento del glioma se estableció en 2005, cuando un estudio demostró que la combinación de TMZ con RT prolongó de forma significativa la mediana de supervivencia de pacientes con GBM en comparación con RT sola con 9.8 y 1.9% respectivamente^(25,26). En la presente investigación, en el grupo experimental la mediana resultó de 16 meses, para un 13.2% de supervivencia global en los pacientes estadio IV. En el grupo tratado únicamente con RT se produjeron 10 casos de toxicidad aguda y siete en el grupo con temozolamida, en este mismo grupo se definió toxicidad tardía no hematológica, ya que la toxicidad no se informó hasta 9 meses después del fin de la radioterapia, toxicidad tardía grave (grado 3 o 4) se informó en tres pacientes en el grupo de temozolomida y uno en el grupo de radioterapia.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal sintético dirigido al factor de crecimiento endotelial. Un ensayo clínico fase II demostró la seguridad y la actividad antitumoral de bevacizumab solo y bevacizumab combinado con irinotecán en pacientes con GBM en el 2009. La alentadora eficacia del bevacizumab impulsó su aprobación formal de la FDA en el tratamiento estándar del GBM. Estudios más recientes han confirmado este resultado, como el estudio retrospectivo de Besson (2019)⁽²⁷⁾ que refirió que las medianas de SLP y de SG calculadas desde el inicio del tratamiento fueron de 6.51 y 10.41 meses, respectivamente. El 75% de los pacientes presentaron toxicidad, principalmente de grado 1 y 2 (92%), como hipertensión, proteinuria, hemorragia, trombosis, náuseas, diarrea, fatiga o neutropenia. La mayoría de las toxicidades de grado 3 y 4 estaban relacionadas con el tratamiento con el bevacizumab. Seystahl (2020)⁽²⁸⁾ analizó una cohorte de pacientes con quimioterapia basada en agentes alquilantes o bevacizumab sin o con irinotecán para el GBM, la mediana de supervivencia con agentes alquilantes fue más larga que con bevacizumab (11,1 frente a 7,4 meses), sin embargo, este estudio no ofrece evidencias de seguridad del tratamiento propuesto. Lu (2019)⁽²⁹⁾ analizó el régimen de triple terapia con temozolomida, bevacizumab e irinotecán, comparado con un régimen único de bevacizumab, los pacientes del primer grupo presentaron 18.9 y 10.7 meses de SG y SLP respectivamente, los pacientes que recibieron tratamiento único tuvieron SG y SLP de 11.8 y 4.7 meses. La pérdida de peso de grado III (23,3%) y la hipertensión (38,9%) fueron los efectos secundarios más comunes en ambos grupos. Alteraciones grado III de enzimas hepáticas, proteinuria e hipertensión fueron 10% más comunes en el grupo de triple terapia. La pérdida de peso y trombocitopenia (grado III y IV combinados) fueron más frecuente en el grupo con régimen único. Se produjo tromboembolia venosa grado III en 6.7% (grupo con bevacizumab) y 11.1% (grupo terapia triple) respectivamente.

El Nivolumab es un anticuerpo monoclonal que ha sido aprobado por la FDA como tratamiento de primera línea para pacientes con GBM irresecables en combinación con ipilimumab, un anti-cito anticuerpo monoclonal de proteína 4 asociada a linfocitos T tóxicos (CTLA4)⁽²⁵⁾. La seguridad y eficacia de nivolumab e ipilimumab en pacientes con GBM fue evaluada en el ensayo clínico fase III (NCT02017717)⁽³⁰⁾, los resultados mostraron que la combinación no mejoró la SG, Nivolumab como monoterapia fue mejor tolerado y logró una mejor mediana de SG en comparación con la combinación, con 10.4 meses frente a 9.2 meses. Los EA más comunes fueron fatiga, diarrea, dolor de cabeza, aumento de lipasa y náuseas. El único otro EA neurológico que se produjo fue el mareo. Un paciente recibiendo nivolumab e ipilimumab experimentó edema cerebral vasogénico relacionado con el tratamiento. Se informaron eventos de grado 3/4 siendo el más común el aumento de la ALAT y ASAT. Se notificaron EA graves relacionados con el tratamiento en ambos grupos. Los EA que llevaron a la interrupción ocurrieron en 8 pacientes, con aumento de lipasa y debilidad muscular.

Reardon (2020)⁽³¹⁾ determinó supervivencia de nivolumab frente a bevacizumab en pacientes con GBM, obteniendo resultados comparables entre los grupos, con nivolumab 9.8 meses y bevacizumab 10 meses. Los EA grados 3/4 relacionados con el tratamiento fueron similares entre los grupos (nivolumab, 33/182 [18,1%]; bevacizumab, 25/165 [15,2%]), sin EA neurológicos inesperados o muertes debidas a EA relacionados con el tratamiento. La efectividad de la administración intracavitaria del nivolumab fue estudiada por Schwarze (2020)⁽³²⁾, resultando en una SG de 17 meses. Los EA más frecuentes fueron fatiga (32 pacientes, 64%), fiebre (20 enfermos, 44%) y dolor de cabeza (25 casos, 50%). No hubo AE grado 5. No hubo correlación dosis / EA con aumento de dosis de nivolumab.

El Pembrolizumab es un antígeno monoclonal humanizado con actividad clínica sólida y seguridad aceptable. Los resultados del ensayo multicohorte fase 1 KEYNOTE-028⁽³³⁾ en pacientes tratados con pembrolizumab informaron que la tasa de SLP (mediana, 2.8 meses; IC del 95%, 1.9-8.1 meses) a los 6 meses fue del 37.7%, y la tasa de supervivencia global (mediana, 13.1 meses; IC del 95%, 8.0-26.6 meses) a los 12 meses fue del 58%. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento ocurrieron en 19 pacientes (73%) y 5 pacientes experimentaron eventos grado 3 o 4 (no hubo eventos grado 5). Nayak (2021)⁽³⁴⁾ analizó la efectividad del pembrolizumab como monoterapia del GBM multiforme frente a la combinación de pembrolizumab y bevacizumab, para la combinación la SLP-6 fue del 26% y la media de SG fue de 8.8 meses, para el tratamiento único con pembrolizumab, la SLP-6 fue de 6.7% y la mediana de SG de 10.3 meses, se consideró el tratamiento bien tolerado, pero poco efectivo. Groot (2020)⁽³⁵⁾ analizó la función efectora inmunitaria de pembrolizumab dentro del GBM, la SLP fue de 4.5 meses y la tasa de SLP a los 6 meses fue del 40%, la Supervivencia global media (SG) fue de 20 meses, con una tasa de SG estimada a 1 año del 63%. El metaanálisis de Chen(2021)⁽³⁶⁾ refiere los resultados de quince artículos con 17 tratamientos para el GBM, las comparaciones directas de todos los tratamientos indicaron que no hay diferencia significativa entre cualquiera de las terapias farmacológicas involucradas. En este estudio se obtuvieron resultados semejantes e incluso superiores a algunos de los reportados.

Referencias Bibliográficas

1. Contreras LE. Epidemiología de tumores cerebrales. Revista Médica Clínica Las Condes. [serie en Internet]. 2017 [citado 2021 Ene 29]; 28(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.05.001>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864017300585>)
2. Díaz Ojeda JL, Reyes Tápanes MD, Rodríguez Sánchez L, Sierra Benítez EM. Medios diagnósticos y tratamientos actuales del glioblastoma multiforme. Revista Progaleno [serie en Internet]. 2020 [citado 2021 Ene 29]; 3(2): [aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://www.revprogaleno.sld.cu/index.php/progaleno/article/view/165>
3. Lukas RV, Wainwright DA, Ladomersky E, Sachdev S, Sonabend AM, Stupp R. Diagnosed Glioblastoma: A Review on Clinical Management. Oncology (Williston Park). [serie en Internet]. 2019 [citado 2021 Ene 29]; 33(3): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7278092/>
4. You SL, Hara A, Kanayama T, Noguchi K, Niwa A, Miyai M, et al. Treatment Strategies Based on Histological Targets against Invasive and Resistant Glioblastoma. Journal of Oncology [serie en Internet]. 2019 [citado 2020 Dic 28]; 3(2): [aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jo/2019/2964783/>
5. Schenk R, Neuroonkologische therapiekonzepte zur behandlung von astrozytomen hoheren malignitätsgrades und rezidivlokalisation. [Tesis Doctoral Internet] Universidad Ratisbona, Alemania; 2019. [citado 2020 Dic 28]. Disponible en: <https://epub.uni->

regensburg.de/40710/1/Neuroonkologische%20Therapiekonzepte%20Astrozytom%20und%20Rezidivlokalisation%28ohne%20CV%29.pdf

6. Comas AS. Glioblastoma tras radioterapia: estudio de la supervivencia y del patrón de recaída en relación con la localización de la lesión respecto a la zona subventricular y la dosis de radiación recibida en dicha área. [Tesis Doctoral Internet] Universidad Autónoma de Barcelona; 2018. [citado 2020 Dic 28]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=271553>
7. Bruna J, Alemany M. Perspectiva histórica de los estudios con mayor impacto en el tratamiento de los gliomas. REV NEUROL [serie en Internet]. 2020 [citado 2020 Dic 28]; 70(06): [aprox.10 p.]. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2019144>
8. Requena C, Alsina M, Morgado-Carrasco D, Cruz J, Sanmartín O, Serra-Guillén C, et al. Sarcoma de Kaposi y angiosarcoma cutáneo: directrices para el diagnóstico y tratamiento. Actas Dermosifiliogr [serie en Internet]. 2018 [citado 2021 Ene 4]; 109(10): [aprox.10 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.06.013>
9. Consenso Mexicano de Mieloma Múltiple. Gaceta Médica de México. [serie en Internet]. 2020 [citado 2021 Ene 4]; 156(2): [aprox.10 p.]. Disponible en: http://www.gacetamedicademexico.com/gmm_20_156_supl_2
10. Hernández Perera JC, Roque Valdéz A. Interferones y SARS-CoV-2. Boletín Científico del CIMEQ. Actualización médica del SARS-CoV-2. [serie en Internet]. 2020 [citado 2021 Ene 4]; 1(8): [aprox.2 p.]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cimeq/files/2020/05/Bol-CCimeq-2020-1-8-pag6-7.pdf>
11. Sallard E, Lescure FX, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. Antiviral Res. [serie en Internet]. 2020 [citado 2021 Ene 4]; 178(104791): [aprox.4 p.]. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.antiviral.2020.104791>
12. Hao Q, Tang H. Interferon- γ and Smacmimetics synergize to induce apoptosis of lung cancer cells in a TNF α -independent manner. CancerCellInt. [serie en Internet]. 2018 [citado 2021 Ene 4]; 18(84): [aprox.12 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0579-y>
13. Deng S, Zhang G, Kuai J, Fan P, Wang X, Zhou P, et al. Lentinan inhibits tumor angiogenesis via interferon γ and in a T cell independent manner. J Exp Clin Cancer Res [serie en Internet]. 2018 [citado 2021 Ene 4]; 37(260): [aprox.12p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0932-y>
14. Provance OK, Lewis-Wambi J. Deciphering the role of interferon alpha signaling and microenvironment crosstalk in inflammatory breast cancer. Breast Cancer Res [serie en Internet]. 2019 [citado 2021 Ene 4]; 21(59): [aprox.10p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1140-1>
15. Lu C, Klement JD, Ibrahim ML, Xiao W, Redd PS, Nayak-Kapoo A, et al. Type I interferon suppresses tumor growth through activating the STAT3-granzyme B pathway in tumor-infiltrating cytotoxic T lymphocytes. J Immunotherapy Cancer [serie en Internet]. 2019 [citado 2021 Ene 4]; 7(157): [aprox.11p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0635-8>
16. Green DS, Nunes AT, David-Ocampo V, Ekwede IB, Houston ND, Highfill SL, et al. A Phase 1 trial of autologous monocytes stimulated ex vivo with Sylatron[®] (Peginterferon alfa-2b) and Actimmune[®] (Interferon gamma-1b) for intra-peritoneal administration in recurrent ovarian cancer. J Transl Med [serie en Internet]. 2018 [citado 2021 Ene 4]; 16(196): [aprox.9p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1569-5>
17. Bello Rivero I, Garcia Vega Y, Duncan Roberts Y, Vazquez Blomquist D, Santana Milian H, Besada Perez V, et al. HeberFERON, a new formulation of IFNs with improved pharmacodynamics: Perspective for cancer treatment. Seminars in oncology [serie en Internet]. 2018 [citado 2021 Ene 4]; 45(1-2): [aprox.6p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.04.007>
18. Li YM, Dima S, Kenneth H, Raymond S. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? Journal of Neurosurgery JNS [serie en Internet]. 2016 [citado 2021 Abr 4]; 124(4): [aprox.11p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.3171/2015.5.JNS142087>.
19. Wahner HCW, Träger M, Bender K, Schweizer L, Onken J, Senger C, et al. Predicting survival in anaplastic astrocytoma patients in a single-center cohort of 108 patients.

- RadiatOncol [serie en Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 16] 15(282): [aprox.9p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01728-8>
20. Christians A, Adel-Horowski A, Banan R, Lehmann U, Bartels S, Behling F, et al. The prognostic role of IDH mutations in homogeneously treated patients with anaplastic astrocytomas and glioblastomas. *Acta neuropathol commun* [serie en Internet]. 2019 [citado 2021 Abr 16] 7(156): [aprox.11p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0817-0>
21. Cloughesy TF, Petrecca K, Walbert T, Butowski N, Salacz M, Perry J, et al. Effect of Vocimagene Amiretrorepvec in Combination With Flucytosinevs Standard of Care on Survival Following Tumor Resection in Patients With Recurrent High-Grade Glioma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* [serie en Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 19] 6(12): [aprox.7p.]. Disponible en: <http://doi:10.1001/jamaoncol.2020.3161>
22. Esteyrie V, Dehais C, Martin E, Carpentier C, Uro-Coste E, Figarella-Branger D, et al. Vincristine Versus Radiotherapy Plus Temozolomide for IDH-Mutant Anaplastic Astrocytoma: A Retrospective Multicenter Analysis of the French POLA Cohort. *Oncologist.* [serie en Internet]. 2021 [citado 2021 Abr 19] 25: [aprox.9p.]. Disponible en: <http://doi:10.1002/onco.13701>.
23. Tabouret E, Fabbro M, Autran D, Hoang-Xuan K, Taillandier L, Ducray F, et al. TEMOBIC: Phase II Trial of Neoadjuvant Chemotherapy for Unresectable Anaplastic Gliomas: An ANOCEF Study. *TheOncol.* [serie en Internet]. 2021 [citado 2021 Abr 19] Accepted Author Manuscript: [aprox.18p.]. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/onco.13765\(\)](https://doi.org/10.1002/onco.13765),
24. Wu J, Yuan Y, Long Priel DA, Fink D, Peer CJ, Sissung TM, et al. Phase I Study of Zotiraciclib in Combination with Temozolomide for Patients with Recurrent High-grade Astrocytomas. *Clinical Cancer Research* [serie en Internet]. 2021 [citado 2021 Abr 20] Accepted Author Manuscript: [aprox.12p.]. Disponible en: <http://DOI10.1158/1078-0432.CCR-20-4730>
25. Xu S, Tang L, Li X, Fan F, Liu Z. Immunotherapy for glioma: Current management and future application. *Cancer letter* [serie en Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 20] 476: [aprox.12p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.02.002>
26. 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. *The Lancet Oncology* [serie en Internet]. 2009 [citado 2021 Abr 20] 10(5): [aprox.8p.]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
27. Besson C, Morisse M, Brut H, Waissi W, Noel G, Chauffert B, et al. Retrospective analysis of long-term response to bevacizumab in combination with irinotecan for recurrent glioblastoma: identification of prognostic factors. *Neuro Oncol.* [serie en Internet]. 2019 [citado 2021 Abr 20] 21(3) [aprox.2p.]. Disponible en: <http://doi:10.1093/neuonc/noz126.360>.
28. Seystahl K, Hentschel B, Loew S, Gramatzki D, Felsberg J, Herrlinger U, et al. Bevacizumab versus alkylating chemotherapy in recurrent glioblastoma. *J Cancer Res Clin Oncol* [serie en Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 20] 146 [aprox.11p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00432-019-03086-9>
29. Lu G, Rao M, Zhu P, Liang B, El-Nazer RT, Fonkem E, et al. Triple-drug Therapy With Bevacizumab, Irinotecan, and Temozolomide Plus Tumor Treating Fields for Recurrent Glioblastoma: A Retrospective Study. *Frontiers in Neurology*, [serie en Internet]. 2019 [citado 2021 Abr 20] 10(42): [aprox.10p.]. Disponible en: <http://doi:10.3389/fneur.2019.00042>
30. Omuro A, Vlahovic G, Lim M, Sahebjam S, Baehring J, Cloughesy T, et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent glioblastoma: results from exploratory phase I cohorts of Check Mate 143. *Neuro-Oncology*, [serie en Internet]. 2018 [citado 2021 Abr 20] 20(5): [aprox.12p.]. Disponible en: <http://doi:10.1093/neuonc/nox208>
31. Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, Mulholland P, Lim M, Wick A, et al. Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma: The Check Mate 143 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, [serie en Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 20] 6(7): [aprox.7p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1024>
32. Schwarze JK, Duerinck J, DufaitI, Awada G, Klein S, Fischbuch L, et al. A phase I clinical trial on intratumoral and intracavitary administration of ipilimumab and nivolumab in patients with recurrent glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology* [serie en Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 20] 38(15): [aprox.8p.]. Disponible en: http://doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.253

33. Reardon DA, Kim TM, Frenel JS, Simonelli M, Lopez J, Subramaniam DS, et al. Treatment with pembrolizumab in programmed death ligand 1-positive recurrent glioblastoma: Results from the multicohort phase 1 KEYNOTE-028 trial. *Cancer* [serie en Internet]. 2021 [citado 2021 Abr 20] 127(10): [aprox.9p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.33378>
34. Nayak L, Molinaro AM, Peters K, Clarke JL, Jordan JT, Groot J, et al. Randomized Phase II and Biomarker Study of Pembrolizumab plus Bevacizumab versus Pembrolizumab Alone for Patients with Recurrent Glioblastoma. *Clin Cancer Res* [serie en Internet]. 2021 [citado 2021 Abr 21] 27(4) [aprox.10p.]. Disponible en: <http://doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-2500>
35. Groot J, Penas-Prado M, Alfaro-Munoz K, Hunter K, Pei BL, O'Brien B, et al. Window-of-opportunity clinical trial of pembrolizumab in patients with recurrent glioblastoma reveals predominance of immune-suppressive macrophages. *Neuro-Oncology* [serie en Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 21] 22(4)[aprox.10p.].Disponible en: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz185>
36. Chen W, Wang Y, Zhao B, Liu P, Liu L, Wang Y, et al. Optimal Therapies for Recurrent Glioblastoma: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front. Oncol.* [serie en Internet]. 2021 [citado 2021 Abr 30] 11: [aprox.11p.]. Disponible en: <http://doi:10.3389/fonc.2021.641878>