



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTUDIOS CLÍNICOS DE FÁRMACOS
EN COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE
GLIOBLASTOMA. UNA REVISIÓN**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA
LIZBETH LÓPEZ COCA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.,

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE **Profesor:** Inés Fuentes Noriega
VOCAL **Profesor:** Helgi Helene Jung Cook
SECRETARIO **Profesor:** Kenneth Rubio Carrasco
1er. SUPLENTE: **Profesor:** María De Lourdes Beatriz Mayet Cruz
2° SUPLENTE: **Profesor:** Lauro Misael Del Rivero Ramírez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: BIBLIOTECAS DE LA UNAM

ASESOR DEL TEMA:



Dra. Helgi Helene Jung Cook

SUSTENTANTE:



Lizbeth López Coca

A mi tutora la Dra. Helgi Helene Jung Cook quien me brindo la oportunidad de trabajar con ella durante un largo periodo y me oriento acertadamente en la realización de este trabajo.

A mis padres Manuela Coca, Miguel Sergio López quienes con amor me brindaron su apoyo incondicionalmente en mi educación, salud y bienestar. También quiero agradecer a mis hermanas Montserrat y Jessica quienes fueron mi motivación seguir adelante.

A mis amigos de la universidad Marisol Ayala, María Ángela Cordero y Eber Martínez quienes compartieron conmigo este proceso y me brindaron su apoyo en cada momento.

ÍNDICE

1. Introducción	1
1.1 Planteamiento del problema	1
1.2 Objetivo	2
1.3 Hipótesis	2
2. Antecedentes	3
2.1 Tumores del Sistema Nervioso Central	3
2.2 Glioblastoma	5
2.3 Incidencia y mortalidad	6
2.4 Fisiopatología	6
2.5 Síntomas	8
2.6 Diagnostico	9
2.6.1 Estudios de imagen	9
2.7 Pronóstico	11
2.7.1 Alteraciones genéticas en glioblastoma	11
2.8 Tratamiento	14
3. Metodología	21
4. Discusión y Resultados	23
5. Conclusiones	39
6. Referencias	40

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura1	3
Figura 2	21
Figura 3	31

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	5
Tabla 2	7
Tabla 3	25

ABREVIATURAS

BCNU	Carmustina
BHE	Barrera Hematoencefálica
CCNU	Cloroetil-Ciclohexil-Nitrosourea/ Lomustina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos / Food and Drug Administration
GBM	Glioblastoma Multiforme
IDH	Gen Isocitrato deshidrogenasa
IFN	Interferón
IV	Vía Intravenosa
MGMT	O6 Metilguanina DNA Metiltransferasa
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PD-1	Muerte celular programada-1
RM	Resonancia Magnética
RNEC	Registro Nacional de Ensayos Clínicos
RT	Radioterapia
SG	Supervivencia general
SNC	Sistema Nervioso Central
SSP	Supervivencia Sin Progresión.
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TMZ	Temozolomida
TFields	Campos de Tratamiento Tumoral/ Tumor Treating Fields
VEGFR	Receptor del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular
α-IFN	Interferón alfa

GLOSARIO

- **Calidad de vida:** Los ensayos clínicos evalúan el efecto de los tratamientos sobre el bienestar y las capacidades básicas de un paciente en la vida diaria. Estos se miden usando las herramientas de calidad de vida (cuestionarios y escalas) que han sido desarrolladas para ello. Estas medidas son especialmente importantes para los pacientes, ya que muestran el impacto del tratamiento en su vida diaria desde el punto de vista del paciente.
- **Estudio clínico:** Toda investigación relativa a personas destinada a:
 - Descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos.
 - Identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos.
 - Estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de uno o más medicamentos, con el objetivo de determinar la seguridad y/o eficacia de dichos medicamentos.
- **Evento adverso (EA):** A cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un sujeto de investigación durante la etapa de investigación clínica de un medicamento o vacuna pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.
- **Fases de un Ensayo clínico:**
 - **Fase I:** Primera investigación de un nuevo fármaco con potencial en personas, para determinar cómo actúa el fármaco en el cuerpo, y cómo el cuerpo reacciona frente al fármaco: cómo se absorbe, se distribuye y se metaboliza o cómo es alterado/usado por el cuerpo. Comúnmente se lleva a cabo en un pequeño grupo de voluntarios sanos.
 - **Fase II:** Primeros estudios para evaluar la eficacia clínica del fármaco, y por lo tanto llevado a cabo en pacientes y no en voluntarios sanos. En esta fase también se evalúan los efectos adversos a corto plazo y los riesgos de seguridad asociados al fármaco en investigación.
 - **Fase III:** Estudios llevados a cabo en un número mayor de pacientes comparando el fármaco en investigación con el mejor tratamiento existente o estándar de tratamiento en esa enfermedad en particular. Si los resultados obtenidos son

positivos, toda la información obtenida hasta la fecha es recopilada en un dossier y se hace una solicitud a las autoridades sanitarias para uso clínico.

- **Fase IV:** Revisión del tratamiento en práctica clínica: También conocidos como estudios post-comercialización. Se llevan a cabo después de que el medicamento haya sido aprobado por las autoridades reguladoras y pueden incluir miles de pacientes. Estos ensayos generalmente están diseñados para evaluar la seguridad y eficacia del fármaco a largo plazo, y para analizarlo en la práctica clínica habitual
- **GBM recurrente:** Cuando el GBM reaparece en el mismo lugar del tumor original (primario) o en otra parte del cuerpo. También se denomina GBM recidiva.
- **Media de supervivencia:** El tiempo promedio de duración desde el momento del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad, como el cáncer, en el que los pacientes de una enfermedad todavía están vivos. En un ensayo clínico, la medida de la duración de la media de supervivencia permite determinar si el tratamiento es eficaz.
- **Mediana de supervivencia:** Tiempo que pasa desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad, durante el cual la mitad de los pacientes con la enfermedad siguen vivos. En un ensayo clínico, se mide la mediana de supervivencia como una forma de determinar la eficacia de un tratamiento nuevo. También se llama mediana de sobrevivida, mediana de sobrevivencia y mediana de supervivencia general.
- **Primera línea / Segunda línea:** La “línea” del tratamiento describe el orden en que se utiliza una terapia. Una primera línea es el tratamiento inicial. Se recurre a la segunda línea cuando la terapia de primera línea no funciona o el paciente recae (en caso de tumores)
- **Progresión de la enfermedad (PE):** Pacientes o proporción de pacientes con un aumento de $\geq 25\%$ en el tamaño de los tumores desde la anterior medición. A diferencia de los parámetros anteriores, la PE sugiere que el cáncer está avanzando, no reduciéndose ni estabilizándose.
- **Supervivencia general (SG):** Tiempo que pasa desde la fecha del diagnóstico, la aleatorización o el comienzo del tratamiento de una enfermedad, hasta la muerte de cualquier causa. También se llama supervivencia global.

- **Supervivencia sin progresión (SSP):** Tiempo que pasa desde la aleatorización hasta la fecha de progresión de la enfermedad documentada o muerte por cualquier causa.
- **Tasa de supervivencia general:** Porcentaje de personas en un estudio o grupo de tratamiento que siguen vivas durante determinado período después del diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad. A menudo, la tasa de supervivencia general se expresa como una tasa de supervivencia a 5 años, es decir, el porcentaje de personas en un estudio o grupo de tratamiento que están vivas cinco años después del diagnóstico o el comienzo del tratamiento. También se llama tasa de supervivencia global, tasa de supervivencia y tasa de supervivencia global.
- **Tratamiento estándar:** El tratamiento aprobado por la FDA que se usa normalmente y se considera efectivo contra una enfermedad o condición específica.

1. INTRODUCCIÓN

El glioblastoma multiforme es uno de los tumores cerebrales más agresivos del sistema nervioso central. Se diagnostica casi con el doble de frecuencia en hombres que mujeres siendo más común en personas mayores de 50 años. El tratamiento estándar consiste en resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia a base de temozolomida, sin embargo, la tasa de supervivencia de los pacientes es reducida, con un promedio menor a 15 meses. El mal pronóstico se atribuye a la naturaleza infiltrativa de las células tumorales, la dificultad de los fármacos para atravesar la barrera hematoencefálica, la heterogeneidad del tumor y la resistencia al tratamiento, lo que ha conllevado a la búsqueda de nuevas terapias para un mayor beneficio clínico.

La combinación de fármacos es una de las estrategias terapéuticas que puede ser útil para el tratamiento del glioblastoma. Permite aprovechar el mecanismo de acción de cada uno de los fármacos para incrementar la eficacia mediante mecanismos sinérgicos o aditivos. Así mismo se pueden encontrar combinaciones con compuestos que sean potencialmente más seguros y bien tolerados en comparación con un solo fármaco.

Considerando la importancia de esta enfermedad y a la necesidad de contar con nuevas opciones terapéuticas se realizó una revisión bibliográfica de los estudios que se encuentran en la fase 3 de la investigación clínica empleando fármacos en combinación, así como la búsqueda de estudios de la eficacia para determinar si las combinaciones podrían, a futuro, ser útiles para el tratamiento de glioblastoma multiforme.

1.1 Planteamiento del problema

El glioblastoma ha sido calificado como el tumor cerebral más letal, agresivo y de mayor incidencia en humanos (Wilson TA., 2014). A la fecha existen 4 medicamentos aprobados para el tratamiento de esta enfermedad: temozolomida, bevacizumab, lomustina y carmustina, los cuales permiten una supervivencia media de aproximadamente 14,6 meses y menos del 5% de los pacientes logra vivir más de cinco años (Gould., 2018).

Este mal pronóstico, ha dado lugar a que en las últimas décadas se hayan incrementado los estudios relacionados con las vías moleculares que impulsan la malignidad del tumor y los mecanismos de resistencia de las células tumorales, lo cual ha permitido establecer nuevas terapias dirigidas, entre las cuales la combinación de fármacos es una buena opción ya que, al tener blancos terapéuticos diferentes, se puede incrementar la eficacia mediante mecanismos sinérgicos o aditivos. Por lo anterior, es importante contar con información de la eficacia y seguridad de las nuevas combinaciones que se encuentran en fases de investigación clínica.

1.2 Objetivo.

- Realizar una revisión bibliográfica acerca de los estudios de combinaciones de fármacos para el tratamiento de glioblastoma que se encuentran en fase 3 de investigación clínica.
- Identificar aquellas combinaciones que podrían ser prometedoras para el tratamiento de esta enfermedad.

1.3 Hipótesis.

Existe al menos un tratamiento en combinación de fármacos que puede ser prometedora para el tratamiento de glioblastoma.

2. ANTECEDENTES.

2.1 Tumores del Sistema Nervioso Central

El término glioma es empleado para describir una gran variedad de tumores cerebrales que son generados en la glía, la cual está constituida por un conjunto de células funcionalmente diferentes a las neuronas. Estas células gliales incluyen células ependimarias, oligodendrocitos y astrocitos como se muestra en la figura 1.

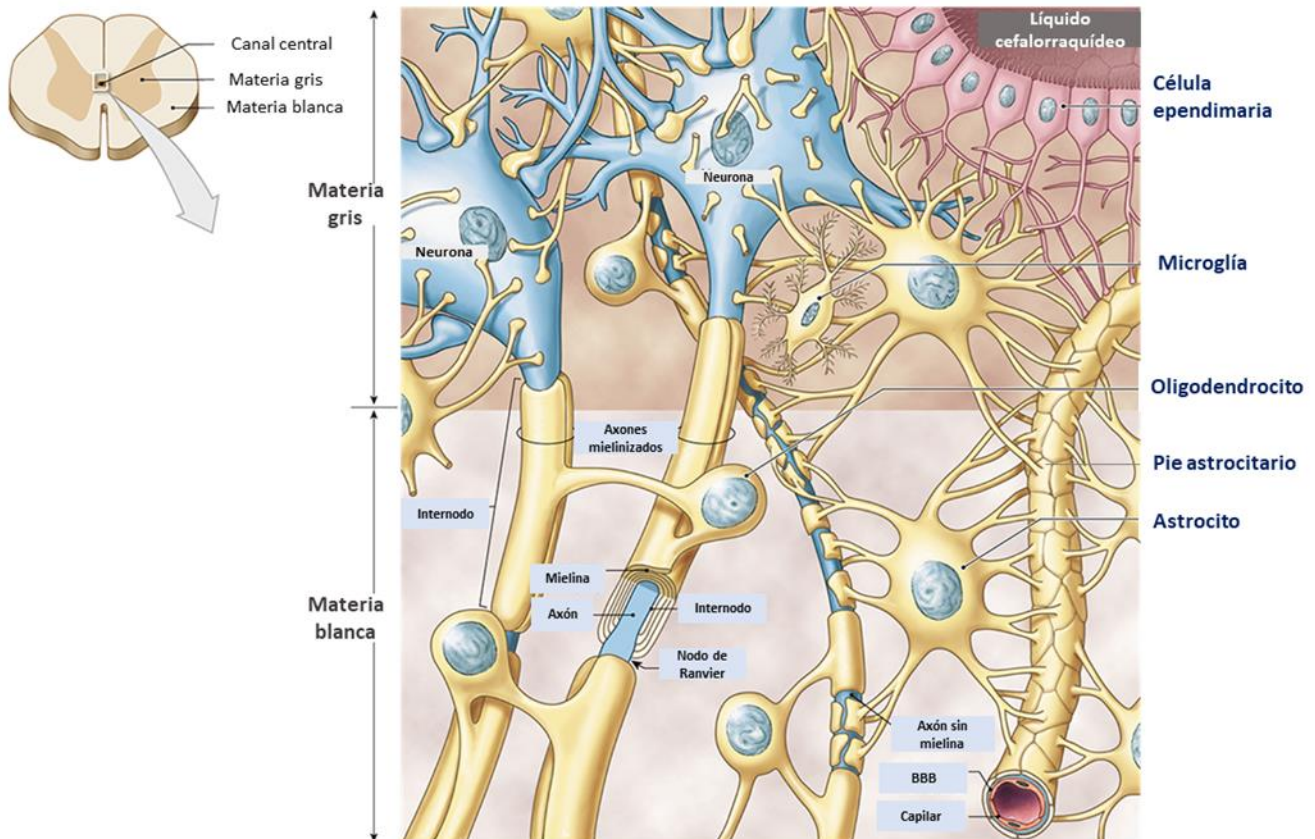


Figura 1. Anatomía de la glía. El glioma tiene su origen en la glía, la cual, está constituida por diferentes tipos de células que comparten una estrecha relación con las neuronas y cumplen funciones específicas el mantenimiento y funcionamiento del sistema nervioso central.

Las células ependimarias recubren los ventrículos dentro de la parte central del encéfalo y forman parte de la vía a través de la cual fluye el líquido cefalorraquídeo. A los tumores que se originan en estas células se les llama ependimomas.

Los oligodendrocitos son las células gliales que rodean el axón de cada neurona con una vaina de mielina para aumentar la eficiencia de la conducción de impulsos eléctricos a lo largo de la neurona, los tumores que se originan de estas células se les llama oligodendrogliomas.

Los astrocitos proporcionan nutrición a las neuronas circundantes y el medio ambiente extracelular. Estas células son las más numerosas de todas las células gliales en el sistema nervioso central (SNC). Presentan prolongaciones dendríticas que interactúan con las membranas basales de las células endoteliales para formar la barrera hematoencefálica (BHE). Los tumores principales que se originan en estas células se les llama astrocitomas o glioblastomas.

Para describir el nivel de anomalía, los astrocitomas se clasifican por grados empleando una escala de I a IV como se describe a continuación:

- Grado I: Tumores circunscritos de lento crecimiento y bajo potencial de conversión a un tumor de mayor malignidad. El tumor se considera benigno, presenta un buen pronóstico puesto que la resección quirúrgica completa se considera curativa. Estos tumores se diagnostican frecuentemente en la infancia.
- Grado II: Tumores de borde difuso, lento crecimiento, a menudo se designan como de “grado bajo” ya que tienen la tendencia a progresar a tumores de mayor malignidad. Los pacientes requieren un control consecutivo mediante resonancias magnéticas o tomografías computarizadas para vigilar que el tumor no vuelva a aparecer.
- Grado III: Tumores infiltrantes con células atípicas o anaplásicas y mayor número de mitosis.
- Grado IV: Tumores de rápido crecimiento con alta tasa mitótica, pudiendo presentar vasos de neoformación y áreas de necrosis. Presentan un alto nivel de malignidad.

Los términos “glioma maligno” y “glioma de grado alto” comprenden tanto a los gliomas grado III y grado IV.

En el año 2016, la OMS publicó una nueva clasificación de los tumores del SNC, la cual se presenta en la tabla 1. Esta clasificación representa un cambio importante en el abordaje del diagnóstico de los tumores del SNC, bajo el concepto de un diagnóstico integrado, ya que incluye no sólo el fenotipo (su aspecto al microscopio) sino también por el genotipo (sus alteraciones moleculares) (Louis DN., 2016; Sinning M., 2017; American Brain Tumor Association., 2012).

Tabla 1. Clasificación de tumores del sistema nervioso central, OMS año 2016.

GLIOMAS DE BAJO GRADO	DIAGNÓSTICO OMS 2016	GRADO OMS
Astrocitoma difuso	Astrocitoma difuso <i>IDH</i> mutado	Grado II
	Astrocitoma difuso <i>IDH</i> silvestre	Grado II
	Astrocitoma difuso NOS	Grado II
Oligodendroglioma	Oligodendroglioma <i>IDH</i> mutado y 1p19q codeletado	Grado II
	Oligodendroglioma NOS	Grado II
Oligoastrocitoma	Oligoastrocitoma NOS	Grado II
GLIOMAS ALTO GRADO		
Astrocitoma anaplásico	Astrocitoma anaplásico <i>IDH</i> mutado	Grado III
	Astrocitoma anaplásico <i>IDH</i> silvestre	Grado III
	Astrocitoma anaplásico NOS	Grado III
Oligodendroglioma anaplásico	Oligodendroglioma anaplásico <i>IDH</i> mutado y 1p/19q codeletado	Grado III
	Oligodendroglioma anaplásico NOS	Grado III
Oligoastrocitoma anaplásico	Oligoastrocitoma NOS	Grado III
Glioblastoma	Glioblastoma <i>IDH</i> mutado	Grado IV
	Glioblastoma <i>IDH</i> silvestre	Grado IV
	Glioblastoma NOS	Grado IV

IDH: gen de la isocitrato deshidrogenasa 1, NOS: no especificado, se utiliza en aquellos casos en los que el estudio molecular no se ha realizado (Sinning M., 2017).

2.2 Glioblastoma

El glioblastoma o GBM es la forma más maligna de astrocitoma y es sinónimo de glioma de grado IV. Las características histológicas que distinguen a los glioblastomas de todos los demás grados son la presencia de necrosis (células muertas) y el aumento de vasos sanguíneos alrededor del tumor, suelen ser muy agresivos, crecen hacia el tejido cerebral circundante y se disemina muy rápidamente (GARD., 2021; American Brain Tumor Association., 2012).

El GBM puede comprometer cualquier estructura neuroanatómica, pero en adultos es más común en los hemisferios cerebrales, mientras que en los niños lo es en la fosa posterior. Su crecimiento infiltrativo es extremadamente rápido. La denominación multiforme se debe a la gran heterogeneidad que lo caracteriza con variados patrones y rasgos citológicos. En general, muestran focos bien diferenciados que alternan con otros pobremente diferenciados (Castañeda., 2015).

2.3 Incidencia y mortalidad

Los glioblastomas representan el 45,2% de los tumores primarios malignos del cerebro y del SNC y el 54% de todos los gliomas (Ghosh, D., 2018). Son más comunes en adultos entre 45 a 65 años de edad y afecta más a hombres que mujeres. La incidencia en México es de 3,5 casos por cada 100 mil habitantes y representa la segunda y quinta causa de mortalidad por cáncer en grupos de 0 a 17 y de 18 a 29 años respectivamente (González Arenas., A 2020). Globocan 2012 reporta que la tasa de incidencia de GBM es aproximadamente de 3,8 casos por cada 100 mil habitantes al año, lo que se traduce en cerca de 240 mil casos durante este periodo (Castañeda., 2015). La mortalidad por estos tumores aumenta a medida que incrementa la edad en la que son diagnosticados. En países desarrollados solamente el 14% de los pacientes diagnosticados con tumores del SNC tienen una supervivencia de más de 10 años y solo el 1% de ellos es prevenible (Alegría-Loyola M. A., 2017). El pobre pronóstico asociado con esta neoplasia la convierte en un problema de salud pública.

2.4 Fisiopatología

Como se mencionó anteriormente los glioblastomas son malignos, se infiltran ampliamente en el cerebro y crecen rápidamente. Histológicamente está compuesto de células de gran variabilidad morfológica, algunas bizarras, pleomórficas y multinucleadas; con actividad mitótica elevada; proliferación microvascular; severa y característica hiperplasia endotelial; microtrombos intravasculares, y necrosis extensas de carácter isquémico (Castañeda., 2015). La transformación maligna se produce por la acumulación secuencial de alteraciones genéticas o moleculares y la regulación anormal de las vías de señalización del factor de crecimiento dentro de los astrocitos. Los GBM contienen la mayor cantidad de cambios genéticos que, en la mayoría de los casos, son el resultado de la acumulación de múltiples mutaciones (ABM Salah Uddin MD., 2020).

En términos clásicos el glioblastoma se clasifica en dos tipos: El GBM primario, que es el predominante (80% de los casos), se manifiestan de *novo* (es decir, sin evidencia clínica o histopatológica de una lesión precursora preexistente menos maligna) y se presenta en adultos mayores de 50 años, mientras que el GBM secundario, se desarrolla a través de la progresión maligna de un astrocitoma de grado inferior (grados II o III de la OMS) y prevalece en pacientes más jóvenes menores de 45 años (Ghosh D., 2018).

La creciente evidencia indica que los glioblastomas primarios y secundarios constituyen entidades patológicas distintas que evolucionan a través de diferentes vías genéticas, afectan a pacientes de diferentes edades y difieren en respuesta a algunas de las terapias actuales (Jeffrey N. Bruce MD., 2019). En la tabla 2, se presentan sus características y diferencias entre ambos glioblastomas.

TABLA 2. Características clave de los glioblastomas *IDH* de tipo silvestre e *IDH* mutado.

	Glioblastoma primario <i>IDH</i> de tipo silvestre	Glioblastoma secundario <i>IDH</i> mutado
Lesión precursora	Identificado de <i>novo</i>	Astrocitoma difuso Astrocitoma anaplásico
Proporción del glioblastoma	~ 90%	~10%
Edad media en el momento del diagnóstico	~62 años	~44 años
Proporción hombre: mujer	1,42 :1	1,05 :1
Tiempo de síntomas previo a diagnóstico	4 meses	15 meses

Mediana de supervivencia		
Cirugía + Radioterapia	9,9 meses	24 meses
Cirugía + RT + QT	15 meses	31 meses
Localización	Supratentorial	Preferente frontal
Necrosis	Extensa	Limitada
Metilación del promotor <i>MGMT</i>	36%	75%
Mutaciones <i>TP53</i>	27%	81%
Mutaciones <i>ATRX</i>	Excepcional	71%
Amplificación de <i>EGFR</i>	35%	Excepcional
Mutación <i>PTEN</i>	24%	Excepcional

ATRX: gen del síndrome de déficit intelectual/alfa talasemia relacionado al X, EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico, GBM: glioblastoma multiforme, IDH: gen isocitrato deshidrogenasa, MGMT: O6 -metilguanina-DNA metiltransferasa PTEN: homólogo de fosfatasa y tensina, QT: quimioterapia, RT: radioterapia, TP53: proteína tumoral 53 (Mansouri A., 2017).

2.5 Síntomas

Los síntomas dependen del tamaño (síntomas generalizados) y la localización (síntomas focales) del tumor en el cerebro. A medida que el tumor crece puede interferir con las funciones normales del cerebro, los primeros síntomas en aparecer son dolores de cabeza con tendencia a ser progresiva y a mejorar parcialmente con el uso de analgésicos, dependiendo de la localización se asocia con náusea y vómito, otros síntomas son las convulsiones, la pérdida de memoria y los cambios de comportamiento. Las lesiones en el lóbulo frontal causan cambios en la personalidad, la pérdida de movimiento y debilidad; las lesiones del lóbulo occipital dan

lugar a alteraciones visuales, y las del lóbulo temporal generan crisis sensitivas (gustativas, auditivas, olfatorias, etcétera) o autonómicas, por lo que su calidad de vida se ve severamente afectada (Morales Torres L., 2016; Alegría-Loyola M. A., 2017).

2.6 Diagnóstico

El diagnóstico histopatológico es indispensable para conocer los criterios morfológicos del tumor y realizar la correspondiente correlación clínica y radiológica (Erazo-Valle-Solís., 2018). Es por eso que la neuroimagen juega un papel importante en la evaluación de estos tumores. Generalmente se diagnostica con base en un examen físico que identifica síntomas característicos y estudios de imagen. La extirpación quirúrgica del tumor o una pequeña biopsia puede confirmar el diagnóstico.

El diagnóstico inicia con un examen neurológico seguido por una resonancia magnética o tomografía computarizada. La exploración se realizará con una tinción de contraste para tener una mejor visualización en aspectos macroscópicos (Erazo-Valle-Solís., 2018). La espectroscopía por resonancia magnética, que mide los niveles químicos y minerales en un tumor, puede dar una sugerencia de si el tumor es maligno o benigno. También puede ayudar a distinguir entre un tumor cerebral y otros problemas médicos, como una infección (tuberculosis, parásitos, bacterias y hongos), desmielinización (una enfermedad que daña la mielina, o la vaina protectora, de las neuronas del cerebro) o una apoplejía (sangrado dentro del cerebro).

2.6.1 Estudios de imagen

Los estudios de imagen utilizados para la evaluación de los tumores del SNC son las siguientes (Erazo-Valle-Solís, A., 2018; Alegría-Loyola, M. A., 2017):

- **Resonancia magnética (RM) con o sin gadolinio:** Estándar de oro en la evaluación de los tumores del SNC, así como de las características que pueden orientar a la etiología. Proporciona información sobre el tipo específico de tumor. En T1 (tiempo que tarda la magnetización longitudinal en recuperarse) se define la anatomía y debería obtenerse pre y poscontraste. Además, la RM tiene la ventaja sobre la tomografía axial computarizada (TAC) en que se visualizan mejor las meninges, el espacio subaracnoideo, la fosa posterior y la distribución vascular de la neoplasia.
- **Imágenes en T2 y FLAIR:** Ayudan a detectar edema o infiltración del parénquima cerebral, incluida la infiltración a través del cuerpo calloso, lo cual no es infrecuente en este tipo de tumores. Los astrocitomas tienen un aumento de la intensidad de señal en

T2 (tiempo que tarda la magnetización transversal en recuperarse) y FLAIR (recuperación de la inversión atenuada por fluido), aunque no siempre se refuerzan con contraste.

- **Resonancia magnética con espectroscopía (RMe):** Permite mejorar la diferenciación de tumores infiltrantes de otras lesiones por medio del análisis de la composición química del área de interés seleccionada por el radiólogo. La RMe tiene como objetivo diferenciar entre una neoplasia y otro proceso no neoplásico, así como a evaluar respuesta y seguimiento. Es auxiliar en la selección del mejor sitio de toma de biopsia. Sus limitaciones son tumores cerca de vasos sanguíneos y hueso, así como requerir mayor tiempo en su realización.
- **Resonancia magnética con perfusión (RMp):** Se utiliza para evaluar el volumen sanguíneo, velocidad y oxigenación en los tumores del SNC. Es útil en tumores recién diagnosticados o recurrentes, ya que se observa perfusión incrementada por la presencia de hipervascularidad.
- **Resonancia magnética funcional (RMf):** Mide la diferencia del flujo sanguíneo en regiones específicas del cerebro cuando estas se activan. Es útil para la planeación preoperatoria cuando el tumor se encuentra adyacente a áreas elocuentes del cerebro, permitiendo la diferenciación entre el tejido tumoral y el tejido funcional. Además, tiene mayor resolución para la detección de edema en los límites tumorales.
- **Tomografía axial computarizada (TAC):** Es útil en ciertas situaciones, identifica una lesión, su localización y su morfología se emplea cuando el tumor infiltra hueso, el paciente tiene contraindicaciones para una resonancia magnética, o cuando la obtención de imagen sea urgente.
- **Imagen por difusión:** Determina la densidad celular de la lesión. Cuando hay un incremento en el tamaño o el número de células, se restringe la difusión y se observa una imagen con incremento en la señal de captación. Es útil en la detección de un tumor recurrente por el aumento en la permeabilidad vascular.
- **Tractografía (o imagen ponderada por difusión):** Permite la distinguir la relación espacial entre el límite del tumor y la sustancia blanca a través de la visualización de las fibras. Es muy útil para la planeación preoperatoria, a fin de que se evite comprometer tejido funcional y tractos nerviosos.

- **La tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés: Positron Emission Tomography) con Fluorodeoxiglucosa (FDG):** Evalúa el metabolismo dentro del tumor y tejido normal; ayuda en la diferenciación del tumor y la radionecrosis, pero con limitaciones. Esto puede ayudar al neurocirujano a detectar las regiones con comportamiento biológico más agresivo, y permite localizar áreas funcionales antes de la cirugía o radiación si se complementa con una RMf. Además, la PET es útil para determinar si un paciente se puede beneficiar con radioterapia o quimioterapia, mediante la administración intravenosa del radiofármaco FDG un análogo de la glucosa que es detectado en una cámara PET, la FDG es captada por las células cancerosas de manera que proporciona evidencia in vivo de actividad bioquímica y fisiológica permitiendo evaluar anticipadamente los efectos de los tratamientos (Macías J. A. S., 2005)
- **La tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT, por sus siglas en inglés Single Photon Emission Computed Tomography):** Distingue las lesiones benignas de las malignas y puede predecir el grado histológico de los tumores para seleccionar el área para biopsia.

2.7 Pronóstico

El glioblastoma es una enfermedad que no tiene cura ya que es difícil lograr la destrucción completa del tumor. El mal pronóstico se le atribuye a la naturaleza infiltrativa de las células, la dificultad que tienen los fármacos para atravesar la BHE, la heterogeneidad del tumor y los mecanismos de reparación del daño del DNA (Ghosh D., 2018). En los últimos años se han reportado avances en los estudios de genómica y proteómica, así como en la investigación de medicamentos biotecnológicos, sin embargo, la supervivencia general sigue siendo baja con un tiempo de supervivencia promedio menor a 15 meses después del diagnóstico y solo el 3-7% de los pacientes sobreviven más de 5 años (ABM Salah Uddin MD., 2020). Sin tratamiento el tiempo de supervivencia es de 3 meses (Jeffrey N. Bruce, MD., 2019). Considerando que en el glioblastoma se encuentran modificadas diferentes vías de señalización, oncogén y factores de transcripción, se han identificado diferentes rutas alteradas en esta neoplasia, las cuales, se han utilizado para el diagnóstico, el pronóstico y la respuesta o resistencia a tratamientos específicos. Algunas de estas alteraciones se emplean actualmente como marcadores moleculares como parte de su identificación (Ghosh D., 2018).

A continuación, se presenta las principales alteraciones genéticas encontradas en los glioblastomas, así como el valor pronóstico de estas mutaciones.

2.7.1 Alteraciones genéticas en glioblastoma.

- **Alteración de la metilación de la O⁶metilguanina DNA metiltransferasa (*MGMT*):**

La enzima de reparación *MGMT* repara el DNA de las células expuestas a agentes alquilantes, a través de la eliminación directa de un grupo metilo en el átomo O⁶ de la guanina. Si el promotor del gen de la enzima *MGMT* se encuentra metilado, el gen es silenciado y no se produce proteína reparadora; con lo que la lesión citotóxica producida por la quimioterapia en la célula tumoral se convierte en irreversible y la célula entra en apoptosis.

La metilación del gen *MGMT* es un marcador de valor pronóstico y predictivo de la respuesta al tratamiento con agentes alquilantes y la supervivencia de los pacientes (Szopa W., 2017; Yi,G.Z,Huang,G., 2019). Aquellos pacientes que presentan el promotor *MGMT* metilado tendrán un mejor pronóstico de respuesta al tratamiento (Erazo-Valle-Solís, A., 2018).

- **Mutación de la isocitrato deshidrogenasa (*IDH*):**

El isocitrato deshidrogenasa (*IDH*) es una enzima que tiene un papel central en el ciclo del ácido cítrico. La familia *IDH* presenta tres isoformas: *IDH1*, *IDH2* e *IDH3*. La *IDH1* se encuentra en los peroxisomas y en el citoplasma mientras que las isoformas *IDH2* e *IDH3* se encuentran en la mitocondria. A través de la descarboxilación oxidativa por la *IDH1* o *IDH2*, el isocitrato con la NADP⁺ se convierte a α -cetoglutarato (α -KG), NADPH, y CO₂. La mutación en *IDH* se presenta en la mayoría de los casos de glioblastoma secundario y es rara en glioblastomas primarios. Esta mutación *IDH* da lugar a una pérdida de la regulación de la función enzimática lo cual previene la conversión de α -KG y con ello se dispara el proceso angiogénico. Alrededor del 90% de las mutaciones de las *IDH* involucran el gen *IDH1* y el resto el *IDH2* (Erazo-Valle-Solís, A. 2018).

- **Mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*):**

La mutación más común (40%) en el GBM es la variante III de *EGFR* que corresponde a la pérdida de los exones, lo que lleva a una delección de 267 aminoácidos en el dominio extracelular. Esta mutación da lugar a una sobreproducción de proteínas receptoras del

factor de crecimiento epidérmico, lo que hace que las células cancerosas se multipliquen más rápidamente. Esta sobreexpresión está altamente asociada con un mal pronóstico (Lombardi MY, Assem M. 2017)

- **Alteraciones de la vía *TP53*/MDM2/p14:**

Las mutaciones en *TP53* son detectables en las primeras etapas de la enfermedad (Lombardi MY, Assem M., 2017). El *TP53* es un gen supresor de tumor y fue una de las primeras alteraciones genéticas identificadas en los tumores cerebrales astrocíticos. Cuando existe mutación de este gen, los daños del DNA no pueden ser reportados, lo cual produce un aumento en la división celular y una disminución de la apoptosis. Se ha reportado que la mutación de este gen se encuentra en aproximadamente el 25-40% de todos los glioblastomas multiformes y es más comúnmente identificado en el GBM secundario (Jeffrey N. Bruce, MD., 2019).

- **Pérdida de heterocigosidad (LOH) del cromosoma 1p y el 19q:**

Este proceso es el resultado de la pérdida alélica conjunta 1p19q. Es la alteración genética más frecuente en los glioblastomas primarios y secundarios; ocurre en el 60-90% de los casos. Esta mutación está asociada con un mejor pronóstico y es rara en neoplasias pediátricas (Ghosh, D 2018).

- **Alteración en fosfatasa y tensina (*PTEN*):**

El gen *PTEN* es un tipo de proteína supresora de tumores. Codifica una tirosina fosfatasa ubicada en 10q23.3, desactivando las vías de señalización. Cuando se pierde la actividad de la fosfatasa debido a una mutación genética, las vías de señalización pueden activarse de manera constitutiva, lo que da como resultado una proliferación celular aberrante. La presencia de esta mutación está asociada a un pobre pronóstico. La mutación en *PTEN* se encuentra exclusivamente en la GBM primario y representa el 20-40% de los glioblastomas (Lombardi MY, Assem M., 201).

- **Mutación *ATRX*:**

El gen *ATRX* (gen del síndrome de déficit intelectual/alfa talasemia relacionado al X) codifica una proteína reguladora de la cromatina. La inactivación del gen puede ser por

mutación, delección o fusión génica, lo cual se asocia a la presencia de las mutaciones *IDH* y del gen *TP53*, presente en los astrocitomas.

Esta mutación, se encuentra con mayor frecuencia en el GBM secundario (57%), con menos frecuencia en la GBM pediátrico (24%) y rara vez en GBM primario (4 %) y se asocia con un mal pronóstico para el paciente (Ghosh D., 2018).

2.8 Tratamiento

El tratamiento estándar del glioblastoma multiforme consiste en: resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia a base de temozolomida, que se puede combinar con campos eléctricos alternos de frecuencia intermedia. Una vez que se presenta recurrencia, las opciones terapéuticas son limitadas (Touat M., 2017).

➤ Cirugía

La cirugía es la modalidad terapéutica inicial en pacientes con diagnóstico reciente, es también una fuente en la toma de muestra de tejido para diagnóstico patológico (Erazo-Valle-Solís, A., 2018). Tiene como objetivo principal la resección máxima segura, preservando la función del paciente de manera que no se vea comprometida las áreas elocuentes (motora, lenguaje, sensitiva, visual), reducir los síntomas provocados por la presencia del tumor otorgándole así una mejor calidad de vida retrasando el empeoramiento clínico. Por lo general está indicada para aquellos pacientes menores a 70 años (Celis M.Á., 2015).

➤ Radioterapia

La radioterapia se ha venido utilizando como tratamiento estándar y complementario a la cirugía, empleando radiaciones de 60 Gy. Hay diferentes tipos de radiación que se pueden administrar usando diversas dosis y programas, sin embargo, se cree que la radiación también promueve la progresión maligna de los gliomas (Celis M.Á., 2015). Y la capacidad de respuesta del GBM a la radioterapia varía (Jeffrey N. Bruce MD., 2019).

➤ Quimioterapia

El régimen quimioterapéutico óptimo para el GBM aún no está definido, pero la quimioterapia adyuvante parece producir un beneficio de supervivencia significativo en más del 25% de los pacientes (Jeffrey N. Bruce MD., 2019). Los objetivos de la quimioterapia son: detener el crecimiento del tumor haciendo que las células tumorales no puedan copiarse a sí mismas e iniciar artificialmente el proceso normal de muerte celular (apoptosis) en el tumor. A la fecha

existen cuatro medicamentos aprobados para el tratamiento de esta enfermedad: temozolomida, bevacizumab, carmustina y lomustina, así como el dispositivo Optune TTFIELDS (Campos de tratamiento tumoral), sin embargo, la esperanza de vida se incrementa entre 6 meses y 2 años (Erazo-Valle-Solís, A., 2018).

- **Lomustina**

La lomustina conocida como CCNU (cloroetil-ciclohexil-nitrosourea), fue aprobada por la FDA en 1976. Actualmente se emplea sola y en combinación con otros agentes quimioterapéuticos para tratar: tumores cerebrales, primarios y metastásicos, enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (Lomustine - GLEOSTINE -FDA s.f; Weller, M 2020). También ha demostrado tener resultados positivos en la tasa de supervivencia en pacientes con glioblastoma recurrente (Erazo-Valle-Solís, A. A. 2018). Es un agente alquilante inespecífico de la familia de las nitrosoureas. Su mecanismo de acción no se conoce por completo, pero se cree que actúa como un agente alquilante involucrando mecanismos como la carbamilación y la modificación de proteínas celulares. Su principal efecto es la inhibición de la síntesis de DNA y RNA. Por su alta lipofiliidad puede atravesar la BHE, lo que los hace útiles en el tratamiento del GBM (Weller M., 2020). La dosis aprobada es de 130 mg/m² tomada en una dosis oral única cada 6 semanas. En relación a su farmacocinética, se ha reportado que el fármaco se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. El metabolismo hepático es rápido y completo formando 2 metabolitos monohidroxilados el trans-4-hidroxi lomustina y el cis-4-hidroxi lomustina en una proporción 6:4. Los metabolitos también fueron cuantificados en el tumor, lo que indica que también son responsables de la actividad antitumoral. La vida media es de 94 minutos, sin embargo, la vida media de los metabolitos de la lomustina oscila entre 16 a 48 horas. La lomustina se excreta principalmente en la orina como metabolitos, después de la administración oral de lomustina marcada con (14) C, aproximadamente el 50% de la radiactividad se excreta en 12 horas y el 75% en 4 días. (Lomustine - GLEOSTINE -FDA s.f.; DrugBank Lomustine., s.f).

Con relación a la farmacovigilancia se estima un registro de 45 eventos adversos significativos posterior a la comercialización de lomustina de acuerdo con informes enviados a la base de datos de la FDA por parte de profesionales de la salud (LOMUSTINE profile page | Open Targets Platform s.f.).

▪ **Carmustina**

La carmustina (BCNU: 1,3-bis (2-cloroetil)-1-nitrosourea) fue aprobada por la FDA en marzo de 1977 para tratar tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. La carmustina es una nitrosourea que pertenece a los agentes alquilantes. Su mecanismo de acción consiste en provocar enlaces cruzados en el DNA y el RNA, lo que da lugar a la inhibición de la síntesis de proteínas. También se une y modifica la glutatión reductasa, lo que conduce a la muerte celular. Debido a la alta solubilidad en lípidos y a la relativa falta de ionización a pH fisiológico la carmustina atraviesa la BHE con bastante eficacia. La dosis recomendada es de 150-200 mg / m² una vez cada 6 semanas. Después de la infusión intravenosa de carmustina, el volumen de distribución en estado estacionario promedió 3,25 L / kg. La vida media es de 15-30 minutos. Aproximadamente del 60% al 70% de la dosis total se excreta en la orina en 96 horas (BiCNU, Medscape; DrugBank Carmustine s.f. ; Southern Research., 2017).

En relación con la farmacovigilancia se estima un registro de 94 eventos adversos significativos posterior a la comercialización de carmustina de acuerdo con informes enviados a la base de datos de la FDA por parte de profesionales de la salud (CARMUSTINE profile page | Open Targets Platform s.f.).

▪ **Implantes de carmustina**

Los implantes de obleas de carmustina (llamada oblea de Gliadel) fueron aprobados por la FDA en 1996 para el tratamiento de gliomas de alto grado recién diagnosticado como complemento de la cirugía y la radiación. Se emplean también para tratar las recurrencias. La terapia consiste en implantar las obleas en la cavidad quirúrgica después de la extirpación de un tumor cerebral. Cuando la oblea de carmustina se expone al entorno acuoso de la cavidad de resección, se produce la hidrólisis de los enlaces anhídrido del copolímero, lo que da como resultado la liberación de carmustina. Cada oblea contiene 7,7 mg de carmustina, la dosis recomendada es de ocho obleas (un total de 61,6 mg) implantados intracraneal (GLIADEL® WAFER., 2018, Erazo-Valle-Solís A., 2018). No hay estudios que evalúen la toxicidad reproductiva sin embargo, la carmustina, el componente activo de GLIADEL Obleas, es embriotóxica y teratogénica en ratas a dosis intraperitoneales de 0,5 mg/kg/día cuando se administra en los días 6 a 15 de gestación (GLIADEL® WAFER., 2018).

- **Temozolomida.**

En marzo de 2005 la FDA aprobó la temozolomida (TMZ) para la terapia de tumores cerebrales malignos, incluidos el astrocitoma y el glioblastoma. La TMZ en combinación con RT han logrado prolongar el tiempo de supervivencia general (SG) y la supervivencia sin progresión (SSP) en pacientes con GBM. El estudio de fase 3 (EORTC 2698), reportó que los pacientes sobrevivieron en promedio 14,6 meses después de la administración de TMZ y RT, en comparación con 12,1 meses con radioterapia sola. Los resultados fueron respaldados posteriormente por otros ensayos. Desde entonces, TMZ ha sido el fármaco quimioterapéutico oral de primera línea para el tratamiento de GBM (De Vleeschouwer, S. 2017).

La temozolomida es un profármaco que pertenece a una clase de medicamentos llamados agentes alquilantes. Tiene poca o ninguna actividad farmacológica hasta que se hidroliza a pH fisiológico al metabolito 5-(3-metiltriazen-1-il)-imidazol-4-carboxamida (MTIC) que es la forma activa del fármaco. El principal mecanismo citotóxico de MTIC esta mediada a través de la metilación del DNA en la posición O⁶ y N⁷ de la guanina, formando pares de bases letales que causan la rotura de una o dos hebras del DNA y eventualmente conduce a la apoptosis celular.

Los estudios de Tomografía por emisión de positrones (TEP) en seres humanos y los datos preclínicos sugieren que el TMZ inalterado cruza la barrera hematoencefálica rápidamente y está presente en el líquido cefalorraquídeo. La dosis indicada es de 75 mg/m² al día, vía oral, durante 42 días concomitante con radioterapia (60 Gy administrada en 30 fracciones) seguida de una dosis de mantenimiento de 150 mg/m² una vez al día durante los días 1-5 de cada ciclo de 28 días, durante 6 ciclos (TEMODAR® (temozolomide)-FDA., s.f.). Los estudios de farmacocinética han demostrado que la temozolomida presenta una absorción rápida y completa en el tracto gastrointestinal. El volumen de distribución promedio es de 0.4 litro/Kg. Su unión a proteínas es baja (10 a 20 %) y por lo tanto, no se espera que interactúe con sustancias de alta afinidad por proteínas. Su tiempo de vida media es de aproximadamente 1.8 horas. Las concentraciones en plasma aumentan de manera proporcional con la dosis. La principal ruta de eliminación es renal. Tras la administración oral, aproximadamente el 5 % - 10 % de la dosis se recupera inalterada en orina durante 24 horas, y el resto se excreta como temozolomida ácida, 5 aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) y otros metabolitos polares no identificados en la actualidad (DrugBank Temozolomide., s.f, TEMODAR® (temozolomide)-FDA., s.f).

El análisis farmacocinético poblacional reveló que el aclaramiento de TMZ en el plasma fue independiente de la edad, función renal o consumo de tabaco. En otro que participaron pacientes con disfunción hepática leve y moderada, se encontró que los perfiles farmacocinéticos fueron similares a los observados en pacientes con función hepática normal (Brada,1999).

Aunque TMZ ha mejorado la supervivencia y la calidad de vida en pacientes con GBM, se ha demostrado que una de las principales causas del fracaso en el tratamiento es la resistencia adquirida a TMZ, lo cual se asocia al reordenamiento genómico en el gen de reparación *MGMT*, lo que contribuye a su sobreexpresión. Cuando se producen estos reordenamientos, el daño al ADN inducido por la temozolomida se repara y el glioma continúa creciendo incluso a pesar del tratamiento (Jiapaer, S., 2018).

En relación con la farmacovigilancia se estima un registro de 32 eventos adversos significativos posterior a la comercialización de temozolomida de acuerdo con informes enviados a la base de datos de la FDA (TEMOZOLOMIDE profile page | Open Targets Platform s.f.).

- **Bevacizumab**

El desarrollo de nuevas terapias para el GBM se ha basado en los inhibidores de la angiogénesis, como el bevacizumab (Avastin) el cual fue aprobado por la FDA en mayo de 2009, para el tratamiento de pacientes con GBM con enfermedad progresiva después de una terapia previa como resección quirúrgica parcial o completa, radioterapia y temozolomida (Cohen, MH., 2009). El bevacizumab es un anticuerpo IgG monoclonal humanizado que inhibe la angiogénesis al unirse y neutralizar el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La dosis es de 10 mg/kg por vía intravenosa (IV), cada 2 semanas, el tiempo de dosificación dependerá de la afección que tenga, los medicamentos que estén utilizando y de qué tan bien responde su cuerpo al tratamiento. El volumen de distribución promedio es de aproximadamente 3,29 L y 2,39 L para el hombre y la mujer respectivamente. Se estima que la vida media de bevacizumab es de 20 días (rango de 11 a 50 días). Debido a su tamaño, una vez unido el complejo anticuerpo-antígeno se elimina mediante degradación lisosomal. El catabolismo o la excreción son los procesos primarios de eliminación. (*DrugBank. Bevacizumab*). Tiene la capacidad para reducir la filtración vascular, lo que resulta en una

disminución del edema intracraneal y disminuye el tamaño tumoral, mejora los síntomas neurológicos (AVASTIN (bevacizumab) – FDA, s.f, *Erazo-Valle-Solís A., 2018*).

Con relación a la farmacovigilancia se estima un registro de 18 eventos adversos significativos posterior a la comercialización de bevacizumab de acuerdo con informes enviados a la base de datos de la FDA por parte de profesionales de la salud (BEVACIZUMAB profile page | Open Targets Platform s.f.).

▪ **Berubicina**

En diciembre del 2020, la FDA aprobó una nueva solicitud de aprobación para iniciar la investigación clínica de berubicina para el tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme. La berubicina una antraciclina, es uno de los quimioterapéuticos más potentes y eficaces contra distintos tipos de cáncer. La berubicina se intercala en el DNA de las células cancerosas e inhibe la actividad de la topoisomerasa II, la cual da lugar a la inhibición de la replicación del DNA a la síntesis de RNA y a la síntesis de proteínas. La berubicina presenta una vida media terminal de 31.9 horas (11- 89.2 h), un valor de depuración corporal de 49.7 (22.3-107.5) L/hr/m² y un volumen de distribución en el estado estacionario V_{ss} de 1842 L/m². Este fármaco cruza la barrera hematoencefálica.

La empresa biofarmacéutica CNS Pharmaceuticals ha iniciado el ensayo fase 2 para investigar la eficacia de la berubicina en adultos con GBM que han fallado en la terapia de primera línea (CNS Pharmaceuticals Inc., 2020).

➤ Terapia con campos eléctricos

La terapia de campos de tratamiento tumoral (TTFields) fue aprobada por la FDA en octubre del 2015, para el tratamiento del glioblastoma recurrente sobre la base de un ensayo de fase 3, que demostró una mejora estadísticamente y clínicamente significativa en la supervivencia con TTFields más TMZ. Es por eso que TTFields se ha denominado una "cuarta modalidad de tratamiento del cáncer", después de la cirugía, la radioterapia y la farmacoterapia. Representa un enfoque novedoso para el tratamiento del cáncer que utiliza la administración localizada de campos eléctricos alternos de baja intensidad y frecuencia intermedia para producir efectos antimitóticos en las células tumorales que se dividen rápidamente (Mehta,M, 2017).

Además de la terapia estándar se han evaluado otras estrategias como fototerapia e inmunoterapia, las cuales han dado buenos resultados en animales, pero no han sido estudiados en clínica (Clarke J. 2010; Lim M, 2018)

El presente trabajo se enfocó a la revisión del estado actual de los estudios clínicos fase 3, que están evaluando combinaciones de fármacos para el tratamiento de glioblastoma.

3. METODOLOGÍA

La presente investigación corresponde a un estudio de tipo no experimental, transversal y descriptivo. Transversal ya que se recolectaron datos en un tiempo único y descriptivo ya que pretendía medir o recoger información de manera independiente, de la variable a estudiar, que es el tratamiento de glioblastoma.

La investigación bibliográfica se dividió en 2 fases:

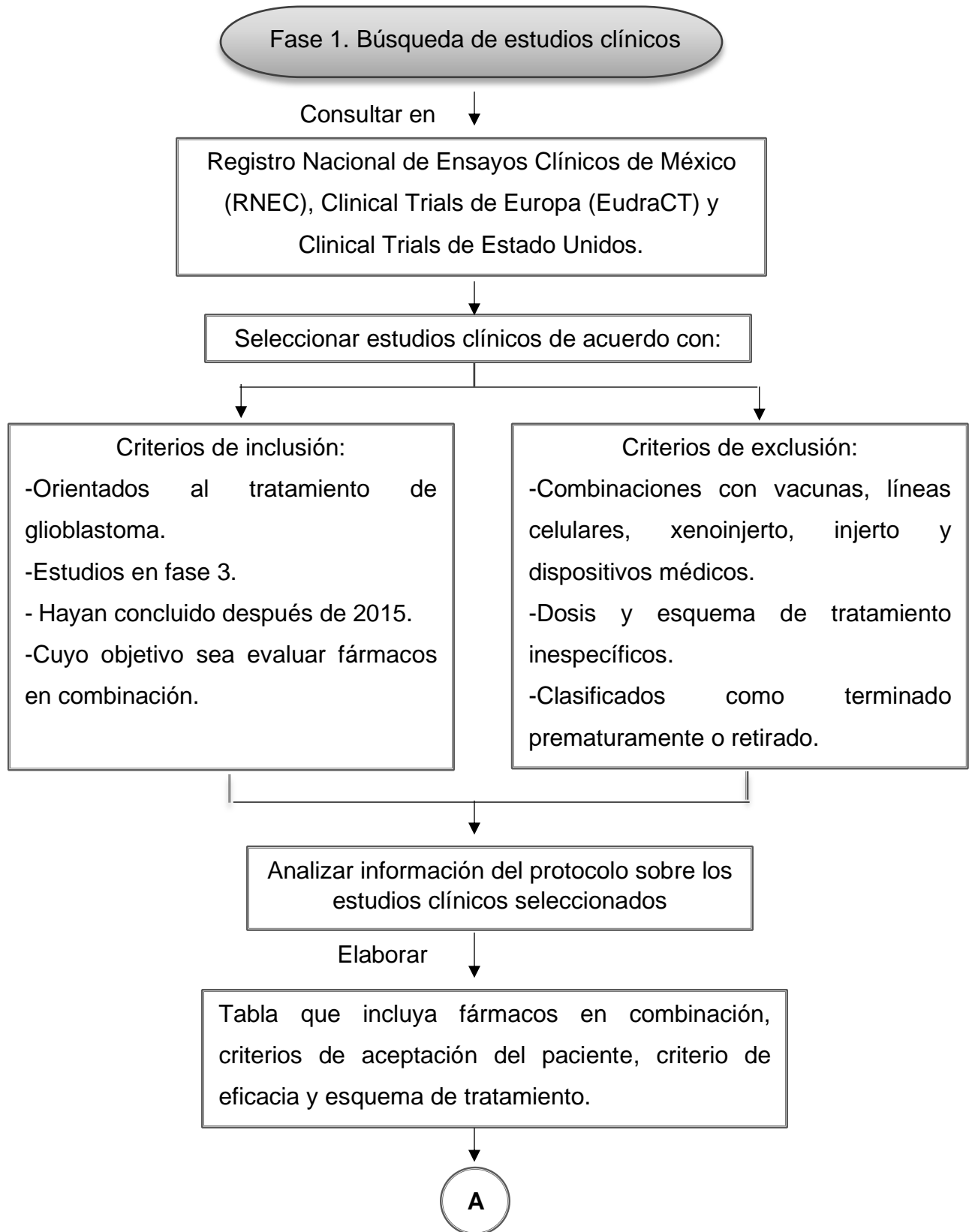
Fase 1: Se realizó la búsqueda de estudios clínicos que se encuentran en fase 3 y estén evaluando fármacos en combinación para el tratamiento de glioblastoma, que hayan concluido después de 2015. Las bases de datos utilizadas fueron: La página web de RNEC (Registro Nacional de Ensayos Clínicos de México), la página Web EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database) y la página Web Clinical Trials de Estado Unidos.

Las palabras clave fueron: glioblastoma, combination, combined y phase 3.

Fase 2: Se realizó la búsqueda de artículos científicos en las principales bases de datos disponibles en Internet (PubMed, Medline, Web of Science, NIH (National Institutes of Health) ScienceDirect y Google académico), con el fin de determinar si existen resultados publicados que documenten la eficacia o ineficacia de las combinaciones que se encuentran en la fase 3 de estudio. La revisión se delimitó a aquellos artículos publicados durante 2015-2021.

Las palabras clave empleadas en esta fase del estudio fueron: diagnosed, efficacy, study, combination, phase 3, patients with recurrent glioblastoma, temozolomide with interferón alpha, temozolomide with nivolumab, temozolomide with JP001 y bevacizumab with temozolomide.

En el diagrama (figura 2) se presenta la metodología utilizada para la búsqueda y selección de los estudios clínicos, los criterios de inclusión y exclusión, la organización de la información y el manejo de los resultados.



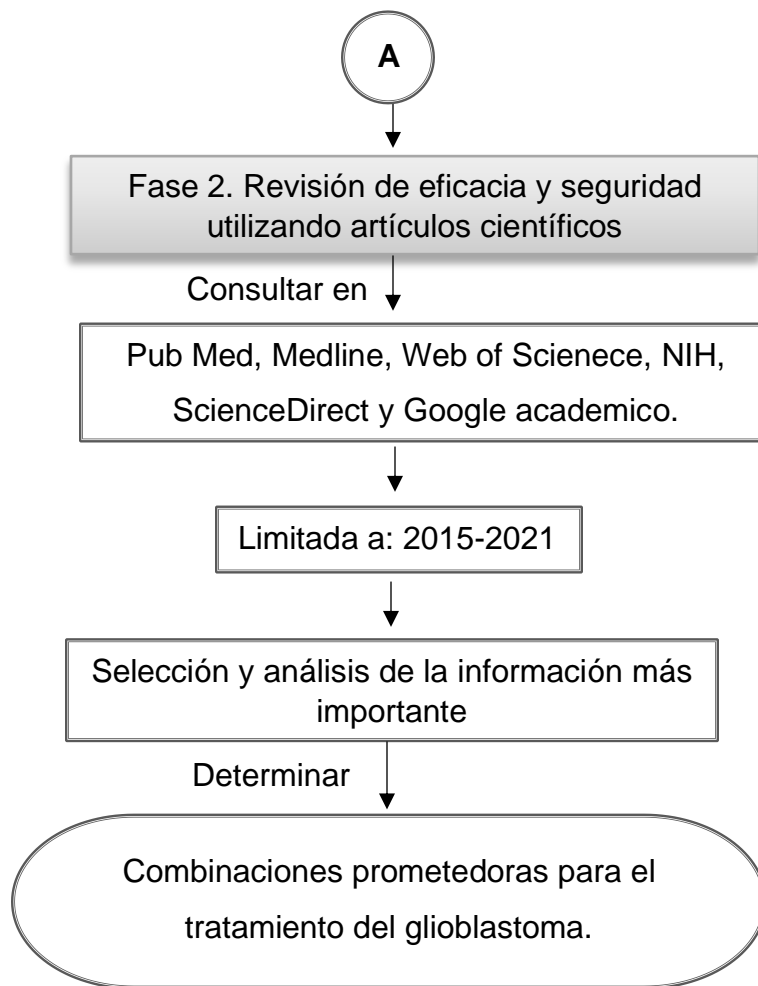


Figura 2. Diagrama general de la investigación bibliográfica realizada

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

El tratamiento de los gliomas de alto grado es un área que representa un reto formidable, dado su mal pronóstico y los escasos resultados de éxitos obtenidos sobre la tasa de supervivencia. En la búsqueda de nuevas opciones de tratamiento, una de las líneas de investigación se ha centrado en la evaluación de combinaciones seguras y efectivas. El presente estudio se enfocó en la búsqueda de combinaciones en dosis fija de fármacos que se encuentran en la fase 3 de investigación clínica, que pudieran ser útiles para el tratamiento de esta enfermedad.

Las bases de datos elegidas se basaron en lo siguiente:

RNEC (Registro Nacional de Ensayos Clínicos de México). Para determinar si existen estudios registrados en nuestro país que estén orientados a evaluar tratamientos para esta enfermedad.

EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database). Por ser la base de datos en la que se encuentran publicados todos los estudios clínicos internacionales aprobados para la investigación de los productos medicinales en la Comunidad Europea.

El sitio web ClinicalTrials.gov fue desarrollado por los institutos NIH a través de la National Library of Medicine (NLM), con la colaboración de la FDA y ofrece la información actualizada, relacionada con los estudios clínicos de un amplio rango de enfermedades y situaciones clínicas. En ella se encuentra información no solo de los estudios clínicos realizados en Estados Unidos de Norteamérica, sino también los que se están realizando en otros países. Entre estos registros encontramos ensayos clínicos en curso y terminados

Los resultados de la revisión fueron los siguientes:

- En la página del Registro Nacional de Ensayos Clínicos de México se encontraron 2 estudios clínicos autorizados por la COFEPRIS para la investigación de tratamientos de glioblastoma, ambos del mismo laboratorio farmacéutico, uno corresponde a un estudio aleatorizado de fase 2 del Grupo de Tumores Cerebrales de la EORTC “Intelligence 2: ABT-414 solo o ABT-414 más Temozolomida versus Lomustina o Temozolomida para Glioblastoma recurrente”. El cual no fue seleccionado debido a que se encontraba en fase 2. El otro estudio fase 2b/3 aleatorizado Intelligence 1: ABT-414 con quimiorradiación concurrente y Temozolomida adyuvante en sujetos con Glioblastoma (GBM) recién diagnosticado con amplificación del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR). Fue seleccionado, sin embargo, dada la escasa información que se incluía para su registro en la base de RNEC se decidió dejar el que se encontraba registrado en

Clinical Trials de Estados Unidos NCT02573324 ya que proporcionaba mayor información.

- En la página de Clinical Trials de Europa se encontraron dos estudios clínicos registrados, sin embargo, uno de ellos se encontraba registrado en Clinical Trials de Estados Unidos NCT00777153, mientras que el otro estudio no fue seleccionado debido a que no cumplió con los criterios de inclusión establecidos en la selección del estudio.
- La página de Clinical Trials de Estados Unidos fue la que proporcionó mayor información. En ella se localizaron 14 estudios clínicos, de los cuales se incluyeron 11 estudios clínicos aleatorizados. En la tabla 3 se presenta un resumen de cada uno de ellos que incluye, el tipo de combinación, los criterios de inclusión, el criterio para evaluar la eficacia y los esquemas de tratamiento.

Tabla 3. Estudios clínicos en combinación de dosis fija y en fase 3 para el tratamiento del glioblastoma multiforme.

Número Identificador de ClinicalTrials	Fármacos	Criterio de inclusión y tamaño de muestra	Variables primarias y secundarias a evaluar	Esquema de tratamiento.
NCT01765088	Temozolomida Versus Temozolomida + IFN - α	Glioblastoma recién diagnosticado.	Variable de eficacia primaria: -Supervivencia general Variable de eficacia secundaria: - Calidad de vida	<p>Tratamiento estándar: Temozolomida Cuatro semanas después de la radioterapia, se administra temozolomida a una dosis de 150 mg / m² los días 1-5 en el primer ciclo y 200 mg / m² los ciclos posteriores (2-6). El tratamiento se repite cada 28 días hasta completar 6 ciclos.</p> <p>Tratamiento comparador: Temozolomida + α-IFN Cuatro semanas después de la radioterapia, los pacientes recibirán temozolomida (TMZ) más α-IFN: -α-IFN: 3 MU (millones de unidades) los días 1,3,5 de cada 28 días por ciclo. - TMZ: temozolomida a una dosis de 150 mg / m² los días 1-5 en el primer ciclo y 200 mg / m² los ciclos posteriores (2-6). El tratamiento se repite cada 28 días durante 6 ciclos.</p>
	Número de participantes registrados: 300			
NCT02017717	Bevacizumab Versus Nivolumab + Ipilimumab Versus Nivolumab	Glioblastoma recurrente.	Variable de eficacia primaria: -Supervivencia general Variable de eficacia secundaria: -Tasa de supervivencia general a 12 meses - Supervivencia sin progresión	<p>Tratamiento estándar: Grupo B: Bevacizumab Dosis de bevacizumab IV (vía intravenosa) 10 mg / kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad, los efectos tóxicos inaceptables o la muerte.</p> <p>Tratamiento comparador: Grupo N + I: Nivolumab + Ipilimumab Cohorte 1: Nivolumab infusión IV durante 60 minutos a dosis 1 mg/kg combinado con ipilimumab vía IV durante 90 minutos a 3 mg/kg cada 3 semanas durante 4 ciclos. Cohorte 1b: Nivolumab infusión IV durante 60 minutos a dosis 3mg/kg combinado con ipilimumab vía IV durante 90 minutos a 1 mg/kg cada 3 semanas durante 4 ciclos. Tratamiento comparador: Brazo N: Nivolumab Nivolumab vía IV durante 60 minutos a razón de 3 mg/kg cada 2 semanas hasta progresión Un ciclo cada 30 días.</p>
	Número de participantes registrados: 439			

Continuación Tabla 3. Estudios clínicos en combinación de dosis fija y en fase 3 para el tratamiento del glioblastoma multiforme.

<p>NCT02667587</p>	<p>Temozolomida Versus Nivolumab + Temozolomida</p>	<p>Glioblastoma recién diagnosticado con promotor <i>MGMT</i> metilado. Exclusión. Tratamiento previo Para GBM (que no sea resección quirúrgica)</p>	<p>Variable de eficacia primaria: -Supervivencia general -Supervivencia sin progresión Variable de eficacia secundaria: -Supervivencia general a los 24 meses. -Supervivencia sin progresión a los 35 meses.</p>	<p>Tratamiento estándar: Temozolomida + Radioterapia Temozolomida: 75 mg/m² diario durante la radioterapia (2 Gray 5 veces por semana durante 6 semanas), descanso de 4 semanas. Posteriormente se administra temozolomida a dosis de 200 mg/m² (150 mg/m² para el primer ciclo) durante 5 días consecutivos. Se repite el tratamiento cada 28 días hasta completar 6 ciclos. Tratamiento comparador: Nivolumab + Temozolomida + Radioterapia Nivolumab: 3 mg/kg cada 2 semanas en los ciclos 1-4 se administrará simultáneamente junto con el régimen estándar de temozolomida 75 mg/m² diario durante la radioterapia (2 Gray 5 veces por semana durante 6 semanas), habrá una pausa del tratamiento de 4 semanas, posteriormente se administra temozolomida a una dosis de 200 mg/m² (150 mg/m² para el primer ciclo) diariamente durante 5 días consecutivos, repetido cada 28 días durante 6 ciclos.</p>
<p>NCT03008148</p>	<p>Temozolomida Versus Temozolomida + Siroquina (JP001)</p>	<p>Glioblastoma recién diagnosticado. Número de participantes registrados: 370</p>	<p>Variable de eficacia primaria: -Supervivencia general. Variable de eficacia secundaria: -Supervivencia sin progresión - Tasa de supervivencia general al año</p>	<p>Tratamiento estándar: Radiación, Temozolomida 1. Fase: Radiación y quimioterapia (60 Gy en 2 Gy / fracción por 30 días) + Temozolomida diaria (75 mg / m² / día durante 6 semanas). 2. Descanso durante 4 semanas. 3.Fase de quimioterapia: Temozolomida a una dosis de 200 mg/m² (150 mg/m² en el primer ciclo) diariamente durante 5 días consecutivos, lo cual se repite cada 28 días hasta completar 6 ciclos. Tratamiento comparador: Radiación, Temozolomida, Siroquina (JP001) Fase 1: Radiación (60 Gy en 2 Gy / fracción) + Temozolomida diaria (75 mg / m² / día durante 6 semanas) + Siroquina Diario (2 comprimidos una vez al día durante 6 semanas).</p>

Continuación Tabla 3. Estudios clínicos en combinación de dosis fija y en fase 3 para el tratamiento del glioblastoma multiforme.

			- Tasa de supervivencia sin progresión al año.	Fase 2: Siroquina diario (2 comprimidos / día) durante 4 semanas. Fase 3: Temozolomida a una dosis de 200 mg/m ² (150 mg/m ² para el primer ciclo) diariamente durante 5 días consecutivos, lo cual se repite cada 28 días hasta completar 6 ciclos. + Siroquina diario (2 tabletas una vez al día) durante 24 semanas (4 semanas por cada ciclo). Fase 4: Siroquina (2 comprimidos una vez al día) hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.
NCT02761070	Bevacizumab	Glioblastoma recurrente	Variable de eficacia primaria: - Supervivencia general	<p>Tratamiento estándar: Bevacizumab (BEV) solo Bevacizumab 10 mg / kg por vía intravenosa una vez cada 2 semanas durante 48 ciclos.</p> <p>Tratamiento comparador: Dosis densa de temozolomida seguida de BEV Temozolomida 120 mg / m² por 7 días, cada 2 semanas por ciclo, en el 3er ciclo la dosis de TMZ aumentará a 150 mg / m² y se administrará junto con bevacizumab (10 mg / kg cada 2 semanas). Durante 48 ciclos.</p>
	Versus	Número de participantes registrados: 146	Variable de eficacia secundaria: -Supervivencia sin progresión -Tasa de respuesta completa después de la quimioterapia en casos con lesiones medibles hasta la finalización -Eventos adversos	
NCT00943826	Temozolomida	Glioblastoma recién diagnosticado	Variable de eficacia primaria: - Supervivencia general	<p>Tratamiento estándar: RT + Temozolomida+ placebo Los participantes recibirán placebo IV cada 2 semanas en combinación con radioterapia (dosis total de 60 Gy, administrada en fracciones de 2 Gy, 5 días / semana) más temozolomida (75 mg/m²) administración oral diario durante 6 semanas.</p>
	Versus			

Continuación Tabla 3. Estudios clínicos en combinación de dosis fija y en fase 3 para el tratamiento del glioblastoma multiforme.

	Bevacizumab + Temozolomida	Número de participantes registrados: 921	-Supervivencia sin progresión. Variable de eficacia secundaria: -Supervivencia general a los 12 y 24 meses. -Número de participantes con eventos adversos no graves, eventos adversos graves y muerte	Habrà una pausa del tratamiento de 4 semanas, posteriormente se administra el placebo IV cada dos semanas y temozolomida a una dosis de 200 mg/m ² (150 mg/m ² para el primer ciclo) diariamente durante 5 días consecutivos, lo cual se repite cada 28 días hasta completar 6 ciclos. Después de la fase de mantenimiento, continuó la monoterapia los participantes recibirán placebo IV cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad/toxicidad inaceptable Tratamiento comparador: Bevacizumab + RT + Temozolomida Bevacizumab 10mg / kg por vía intravenosa (IV) una vez cada 2 semanas, en combinación con radioterapia (dosis total de 60 Gy, administrada en fracciones de 2 Gy, 5 días / semana) más temozolomida 75 mg / m ² administración oral al día) durante 6 semanas. Descanso de 4 semanas, posteriormente se administrará bevacizumab (10 mg / kg IV cada 2 semanas), más temozolomida a una dosis de 200 mg/m ² (150 mg/m ² para el primer ciclo) diariamente durante 5 días consecutivos, repetido cada 28 días durante 6 ciclos. Después de la fase de mantenimiento, se administrará bevacizumab (15 mg / kg) IV cada 3 semanas, hasta la progresión de la enfermedad.
NCT01149109	Temozolomida Versus Temozolomida +Lomustina	Glioblastoma recién diagnosticado con promotor MGMT metilado. Número de participantes registrados: 141	Variable de eficacia primaria: -Supervivencia general Variable de eficacia secundaria: -Supervivencia sin progresión	Tratamiento estándar: Temozolomida y radioterapia Radioterapia (RT) estándar de 60 Gy en 30 fracciones de un día (RT, 30 x 2 Gy) y TMZ 75 mg / m ² diario comenzando con el primer día de radioterapia. Descanso de 4 semanas, en caso de que se presente toxicidad, se administra temozolomida a una dosis de 200 mg/m ² (150 mg/ m ² para el primer ciclo) diariamente durante 5 días consecutivos, la cual se repite cada 28 días hasta completar 6 ciclos. Tratamiento comparador: Lomustina (CCNU) + Temozolomida (TMZ) y radioterapia Radioterapia estándar (RT, 30 x 2 Gy). Los pacientes recibirán hasta 6 ciclos lomustina 100 mg / m ² (día1) y TMZ 100 mg / m ²

Continuación Tabla 3. Estudios clínicos en combinación de dosis fija y en fase 3 para el tratamiento del glioblastoma multiforme.

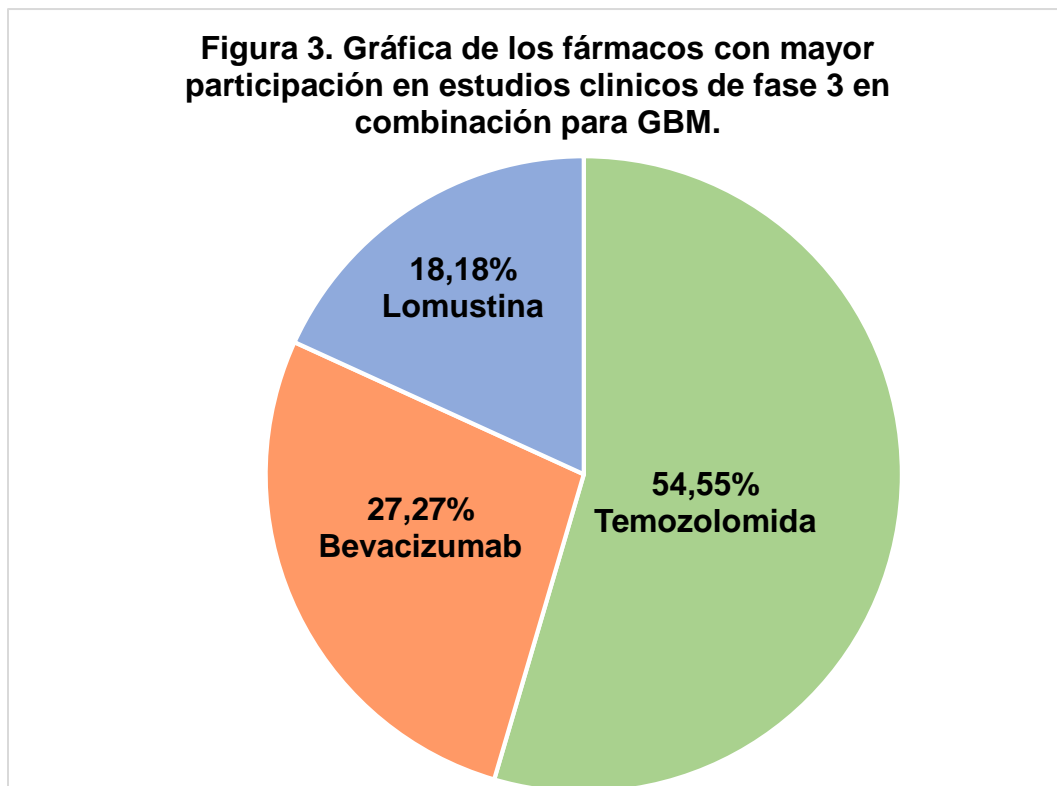
			-Toxicidad aguda y tardía -Calidad de vida	(días 2–6). En los ciclos 2-6 la dosis de TMZ se ajusta a de 200 mg/m ² diariamente durante 5 días consecutivos, la cual se repite cada 28 días hasta completar 6 ciclos. Nota la lomustina se da una vez a la semana.
NCT00777153	Lomustina Versus Cediranib Versus Cediranib + Lomustina	Glioblastoma recurrente.	Variable de eficacia primaria: - Supervivencia sin progresión Variable de eficacia secundaria: - Supervivencia general - Tasa viva (proporción de pacientes vivos) y libre de progresión a los 6 meses	<p>Tratamiento estándar: Lomustina y Placebo Cediranib Dosis de 20 mg de cediranib placebo por vía oral, una vez al día. Lomustina por vía oral al inicio del estudio y posteriormente cada 6 semanas a una dosis de 110 mg / m². La dosis de 110 mg / m² fue la dosis inicial, pero la lomustina se limitó a una dosis máxima total de 240 mg/ m².</p> <p>Tratamiento comparador: Cediranib Dosis de 30 mg por vía oral, una vez al día.</p> <p>Tratamiento comparador: Cediranib 20 mg + lomustina Dosis de 20 mg de cediranib una vez al día. La lomustina se administró por vía oral al inicio del estudio y posteriormente cada 6 semanas a una dosis de 110 mg / m². La dosis de 110 mg / m² fue la dosis inicial, pero la lomustina se limitó a una dosis máxima total de 240 mg/ m².</p>
		Número de participantes registrados: 423		
NCT02511405	Bevacizumab Versus VB111 (obadenovec) + Bevacizumab	Glioblastoma recurrente.	Variable de eficacia primaria: - Supervivencia general Variable de eficacia secundaria: -Supervivencia sin progresión - Respuesta tumoral	<p>Tratamiento estándar: brazo 2: Bevacizumab Bevacizumab se administrará por vía intravenosa a una dosis de 10 mg / kg cada 2 semanas.</p> <p>Tratamiento comparador: Brazo 1: VB-111 + Bevacizumab El VB-111 se administrará por vía intravenosa a una dosis de 1x10¹³ partículas virales (VP) cada 8 semanas. Dosis de bevacizumab por vía intravenosa 10 mg / kg cada 2 semanas.</p>
		Número de participantes registrados: 252		
	Lomustina	Glioblastoma recurrente.	Variable de eficacia primaria:	<p>Tratamiento estándar: Lomustina Lomustina en monoterapia 110 mg / m² (límite de 200 mg). cada 6 semanas.</p>

Continuación Tabla 3. Estudios clínicos en combinación de dosis fija y en fase 3 para el tratamiento del glioblastoma multiforme.

<p>NCT01290939</p>	<p>Versus Bevacizumab + Lomustina</p>	<p>Número de participantes registrados: 592</p>	<p>- Supervivencia general Variable de eficacia secundaria: - Supervivencia sin progresión a los 6 y 12 meses. - Calidad de vida y desarrollo de deterioro cognitivo.</p>	<p>Tratamiento comparador: Lomustina más bevacizumab Lomustina a dosis de 90 mg / m² cada 6 semanas + bevacizumab 10 mg / kg cada 2 semanas.</p>
<p>NCT02573324</p>	<p>Temozolomida Versus ABT- 414 (Depatuxizumab Mafodotin) + Temozolomida</p>	<p>Glioblastoma recién diagnosticado con amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)</p> <p>Número de participantes:6 40</p>	<p>Variable de eficacia primaria: - Supervivencia general Variable de eficacia secundaria: -Supervivencia sin progresión -Tiempo hasta el deterioro del funcionamiento neurocognitivo - Número de eventos adversos</p>	<p>Tratamiento estándar: RT + Temozolomida+ placebo Radiación (60 Gy en 2 Gy / fracción por 30 días) + Temozolomida diaria (75 mg / m² / día durante 6 semanas) + Placebo una vez por semana durante tres semanas. Descanso durante 4 semanas. En la fase de quimioterapia: Temozolomida a una dosis de 200 mg/m² (150 mg/m² en el primer ciclo) diariamente durante 5 días consecutivos, lo cual se repite cada 28 días hasta completar 6 ciclos, el placebo se administra una vez cada dos semanas junto con TMZ hasta finalizar los 6 ciclos.</p> <p>Tratamiento comparador: ABT-414 + Temozolomida Radiación (60 Gy en 2 Gy / fracción por 30 días) + Temozolomida diaria (75 mg / m² / día durante 6 semanas) + ABT-414 se administra IV a una dosis de 1,25 mg/Kg de 30 a 40 minutos una vez a la semana durante un periodo de tres semanas. Descanso durante 4 semanas. En la fase de quimioterapia: Temozolomida a una dosis de 200 mg/m² (150 mg/m² en el primer ciclo) diariamente durante 5 días consecutivos, lo cual se repite cada 28 días hasta completar 6 ciclos. El ABT-414 se administra IV a una dosis de 1,25 mg / kg de 30 a 40 minutos, una vez cada 2 semanas junto con TMZ hasta finalizar los 6 ciclos.</p>

Al hacer el análisis de la información, se encontró que:

- **Fármacos:** La mayoría de los estudios empleó, temozolomida, bevacizumab o lomustina para la combinación. Todos ellos se encuentran aprobados para el tratamiento de GBM y/o bien para GBM recurrente como es el caso del bevacizumab y la lomustina (Weller, M 2020). En la figura 3 se observa que el fármaco que se empleó con mayor frecuencia en las combinaciones fue temozolomida con un 54,55%. Ello puede deberse a que es el fármaco de primera línea para el tratamiento de esta enfermedad.



- **Criterios de inclusión:** El 54,55 % de los estudios estuvieron dirigidos a evaluar la eficacia de las combinaciones en pacientes con GBM recién diagnosticado, mientras que en el 45,55% restante se incluyeron pacientes con GBM recurrente.
- **Tamaño de muestra:** De acuerdo con la literatura un estudio en fase 3 puede incluir cientos a miles de participantes a nivel mundial. Lo recomendable es tener entre 300 a 3000 voluntarios que padecen la enfermedad. En la tabla 3 se observa que en tres de los estudios el tamaño de muestra fue pequeño: NCT01149109 (141 participantes), NCT02761070 (146 participantes) y el NCT02511405 (256 participantes), lo que indica que los resultados de estos

estudios clínicos merecen ser investigado más a fondo. El resto de los estudios presentan un tamaño de muestra adecuado y son estudios fundamentales para demostrar si la combinación de fármacos ofrece o no un beneficio el tratamiento del GBM.

- Variables a evaluar: En la mayoría de los estudios, la variable de eficacia primaria fue: la supervivencia general (SG) y la supervivencia sin progresión (SSP). La variable de eficacia secundaria en siete estudios fue la SSP con un intervalo de tiempo establecido (a los 6,9,12, 24 y 35 meses) y la SG (12 y 24 meses), también se evaluó la calidad de vida del paciente, la toxicidad y la respuesta a eventos adversos. De manera que la SG y la SSP son los indicadores de mayor prevalencia para medir la respuesta al tratamiento.
- Dosis: Al analizar las dosis empleadas se encontró que en el caso de Temozolomida y Bevacizumab, la dosis coincide con lo aprobada para su uso en monoterapia. La dosis inicial recomendada para temozolomida es de 75 mg/m^2 al día durante 6 semanas como tratamiento concomitante a la radioterapia, mientras que en la fase de mantenimiento la dosis es de 200 mg/m^2 (150 mg/m^2 en el primer ciclo) durante cinco días seguido de 23 días sin tratamiento lo cual se repite cada ciclo de 28 días en un máximo de 6 ciclos (TEMODAR® (temozolomide)-FDA., s.f).

En el caso de bevacizumab la dosis es de 10 mg/kg vía infusión una vez cada 2 semanas (AVASTIN (bevacizumab) -FDA., s.f). Para la lomustina las dosis empleadas en los estudios en combinación fueron de 100 mg/m^2 y 110 mg/m^2 , las cuales son menores a la dosis aprobada que es de 130 mg/m^2 tomada en una dosis oral única cada 6 semanas. (Lomustine - GLEOSTINE -FDA., s.f). En el caso de los fármacos α – IFN (3 MU), VB-111(1×10^{13} PV), nivolumab (1 mg/kg / 3 mg/kg) e ipilimumab (1 mg/kg / 3 mg/kg) los cuales se adicionaron al tratamiento estándar, las dosis empleadas coincidieron con las aprobadas por la FDA para pacientes con carcinoma de células renales avanzado, mientras que la JP-001 (siroquina), el cediranib y depatuxizumab mafodotin (ABT-414) se encuentran en fase de investigación clínica, por lo que no existen dosis aprobadas para su uso en la práctica clínica.

Los resultados fueron los siguientes:

- **Temozolomida + IFN- α**

Los interferones (IFN) se han estudiado como agentes antitumorales para una variedad de neoplasia incluidos los gliomas, debido a su efecto antivírico, antiproliferativo e inmunomodulador (Galani, V., 2017). La acción antitumoral de los IFN está mediada, fundamentalmente, por la inhibición del crecimiento de las células tumorales y por la inducción de la apoptosis de estas (muerte celular

programada) (Silginer, M., 2017). La combinación de interferón alfa (α -IFN) más temozolomida (TMZ) busca poder mejorar la actividad de TMZ que interfiere en la detención del ciclo celular (De Vleeschouwer, S., 2017) y con ello obtener un beneficio sobre el tiempo de supervivencia.

A la fecha no hay datos de eficacia publicados para el estudio clínico en fase 3, sin embargo, en un trabajo de congreso concluyó que el IFN- α podría mejorar la eficacia de TMZ en gliomas de alto grado (Chen, Z. P., 2017). Se requiere esperar la publicación de los resultados en fase 3 para conocer si el IFN- α en combinación con TMZ tiene potencial terapéutico para el GBM.

▪ **Nivolumab + Ipilimumab**

Esta combinación ha sido aprobada para el tratamiento de mesotelioma pleural maligno y para carcinoma renal. Se ha reportado que la combinación produce un efecto sinérgico antitumoral debido al bloqueo dual de PD-1 (inhibidor de muerte celular programada) causada por el nivolumab y el efecto anti CTLA-4 (proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos) del ipilimumab (Duerinck, J. 2021). Por lo tanto, se consideró que la combinación de nivolumab con ipilimumab podrían tener un efecto benéfico para el tratamiento del glioblastoma aprovechando el efecto que ambos agentes terapéuticos tienen sobre la especificidad de la respuesta inmune adaptativa (Lakin, N.,2017). El ensayo clínico aleatorio CheckMate 143 (NCT02017717) reportó que la combinación de nivolumab + ipilimumab no alcanzó el criterio de eficacia principal dado que no se observó una mejora en la supervivencia general en comparación con los pacientes tratados con bevacizumab y nivolumab en monoterapia, sin embargo, los autores destacan que los pacientes con promotor *MGMT* metilado y sin uso inicial de esteroides experimentaron una tendencia a la prolongación en la mediana supervivencia general con nivolumab (nivolumab 17,0 meses frente a bevacizumab 10,1 meses), lo que sugiere que estos pacientes pueden beneficiarse potencialmente con el uso de nivolumab (Reardon, D. A.,2020).

Recientemente se publicaron los resultados de un ensayo clínico de fase 1 en el cual se comparó la eficacia de la administración intracerebral de ipilimumab + nivolumab contra la administración intravenosa de nivolumab, en pacientes con glioblastoma recurrente. En el estudio participaron 27 pacientes, los cuales se dividieron en 2 cohortes (cohorte-1: n = 3; cohorte-2: n = 24). El esquema de tratamiento consistió en la administración de 10 mg de nivolumab mediante infusión intravenosa durante 15 min, después de veinticuatro horas se realizó la resección quirúrgica y posteriormente se inyectaron, en el tejido que recubría la cavidad de resección, 2mL de ipilimumab (10 mg; cohorte-1) o bien 1mL nivolumab (10 mg) más 1mL de ipilimumab (5mg cohorte-2), empleando múltiples administraciones de 100 μ L en diferentes sitios para cubrir homogéneamente la pared de la cavidad

de resección. En todos los casos la dosis intravenosa de 10mg de nivolumab se repitió cada 2 semanas hasta un máximo total de cinco administraciones.

Los autores reportan una mediana de supervivencia general (SG) de 38 semanas con una tasa de SG de 27% (2 años). La SG fue comparada con los resultados históricos de una cohorte (n=469) de una población tratada con bevacizumab en monoterapia o terapias de bloqueo del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) que incluían fármacos de investigación como el axitinib, avelumab y lomustina. La tasa de SG en este grupo control histórico fue de 5,3% (2 años). Los resultados fueron favorables sobre la SG la cual ofrece una posibilidad de un nuevo régimen de tratamiento con toxicidad aceptable (eventos adversos manejables de bajo grado de enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario) y de bajo costo al emplear dosis bajas de nivolumab e ipilimumab en comparación con la dosis estándar. Se necesitará mayor información para conocer si existe un beneficio sobre el tiempo de supervivencia en los pacientes con glioblastoma recurrente (Duerinck, J. 2021).

- **Nivolumab + Temozolomida**

Como ya se mencionó previamente, se ha encontrado que la vía PD-1/PD-L1 inhibe la función de las células T lo cual puede dar lugar a erradicar las células tumorales, lo cual hacia prometedora esta combinación para pacientes con glioblastoma recién diagnosticado con promotor *MGMT* metilado (Heynckes, S., 2019). El ensayo fase 3 CheckMate -548 (NCT02667587) reportó que los pacientes que recibieron la combinación de nivolumab, temozolomida y radioterapia no obtuvieron un beneficio significativo en la supervivencia sin progresión en comparación con los que recibieron temozolomida y radioterapia sola (Immuno-Oncology Resource Center, 2019) por ende, esta combinación no es recomendable para el tratamiento del GBM.

- **Temozolomida + Siroquina (JP001)**

La siroquina es un inhibidor de mTOR, que inhibe la proliferación de las células tumorales, promueve la apoptosis celular, induce la autofagia y aumenta la sensibilidad de la quimiorradioterapia. Este compuesto ha demostrado tener efecto en una variedad de cánceres, incluido el GBM. A la fecha no se encontraron publicaciones relacionados con la eficacia y seguridad en combinación. De manera que será necesario esperar los resultados del estudio clínico en fase 3 para conocer si la combinación tiene potencial terapéutico. (HebaBiz Biotech 2021).

▪ **Bevacizumab + Temozolomida**

La justificación de la combinación de temozolomida y bevacizumab se sustenta en: aumentar la eficacia de ambos fármacos para generar un beneficio en la prolongación del tiempo de supervivencia. Aprovechando los diferentes mecanismos de actividad antitumoral con el fin de superar la resistencia adquirida a TMZ y reducir la proliferación endotelial del crecimiento vascular (VEFG) dentro del GBM, ya que son factores que contribuyen a la progresión de la enfermedad. (Saran, F.,2016; Chinot, O. L. 2016).

Se encontraron dos estudios clínicos (RE-GEND y AVAglio) en fase 3 como se muestra en la tabla 3, los cuales se evalúa la combinación: temozolomida y bevacizumab. La diferencia principal entre ellos es el régimen del tratamiento, el uso de la radioterapia y el tratamiento control. En el estudio RE-GEND (NCT02761070) se evaluó el bevacizumab solo frente a la combinación de temozolomida y bevacizumab, la dosis administrada de TMZ inicia con 120 mg / m^2 durante 7 días cada 2 semanas, y a partir del tercer ciclo la dosis aumenta a 150 mg / m^2 hasta finalizar los 48 ciclos de 28 días y no hace uso de la radioterapia, mientras que la dosis de bevacizumab es de 10 mg / kg. A la fecha no han reportado datos de eficacia, pero en la literatura existen ensayos anteriores donde mencionan que este tipo de régimen de dosificación sin el uso de la radioterapia no es prometedor (Desjardins, A., 2012).

En el caso del estudio AVAglio ([NCT00943826](#)) se evaluó el tratamiento estándar de temozolomida frente a la combinación de temozolomida y bevacizumab, haciendo uso de la radioterapia (60 Gy en 30 fracciones) y la dosis de TMZ es la misma que la empleada en la práctica clínica (75 mg / m^2 / día durante 6 semanas) , luego seis ciclos de mantenimiento de TMZ (150-200 mg / m^2 / día durante los primeros 5 días de un ciclo de 28 días) (TEMODAR® (temozolomide)-FDA). Se emplearon dos dosis diferentes de bevacizumab las cuales fueron: 15 mg / kg en la fase de monoterapia y 10 mg / kg durante la fase concurrente y de mantenimiento (Saran, F.,2016). Como resultado la combinación de bevacizumab con RT-TMZ prolonga la mediana supervivencia sin progresión y la supervivencia general en 3,6 meses (Chinot, O. L. 2016). Por lo anterior la combinación de TMZ más bevacizumab bajo este régimen es prometedora para tratar el GBM.

▪ **Temozolomida + Iomustina**

La Iomustina (CCNU; cloroetilciclohexilnitrosourea) es un agente alquilante del DNA que provoca la detención de la división celular en las células tumorales, puede atravesar la barrera hematoencefálica por su alta lipofilidad siendo útil en el tratamiento del GBM. Así mismo ha mostrado su eficacia tanto como agente único como en combinación con procarbazona y vincristina

para el tratamiento de gliomas de alto grado (De Vleeschouwer, S. 2017). El ensayo NCT01149109 de fase 3 reportó un beneficio en la prolongación de la supervivencia general con la terapia combinada de CCNU-TMZ en comparación con la TMZ sola, la mediana de SG fue 48,1 frente 31,4 meses respectivamente. Así mismo no se encontró ningún deterioro significativo con respecto a elementos de la calidad de vida relacionados con la salud (estado de salud general, funcionalidad física y social, función motora y capacidad de comunicación) [Weller, J.,2019]. Aun cuando el tamaño de muestra (17 pacientes) del ensayo fue pequeño. El estudio sugiere que la quimioterapia con CCNU-TMZ es prometedora particularmente los pacientes con promotor *MGMT* metilado. [Herrlinger, U.,2019].

▪ **Cediranib + lomustina**

El cediranib es un potente inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) que causa el bloqueo del desarrollo de vasos sanguíneos que participan en el crecimiento del tumor (AZD2171 cediranib – NIH s.f). Como agente único ha demostrado ser prometedor en el cáncer, lo que llevó al desarrollo de estudios clínicos en combinación para el tratamiento de glioblastoma.

Los resultados del ensayo de fase 3 REGAL (NCT00777153) mostraron que la combinación de cediranib y lomustina no es eficaz, ya que no prolongó la supervivencia general ni la supervivencia sin progresión a pesar de que el cediranib presentó una reducción significativa en el uso de corticosteroides y fue tolerado a dosis altas (Batchelor, T. T., 2013). Por los resultados obtenidos, no se descarta su uso en combinación para tratar el GBM, puesto que existen ensayos en fase 2 que evalúan el cediranib junto con otros agentes terapéuticos (por ejemplo, el gentinib).

▪ **VB-111 + Bevacizumab.**

El VB-111 (ofranergene obadenovec) es la primera terapia génica dirigida en su clase, producida por el vector adenovirus 5 de replicación deficiente, el cual distribuye el promotor murino pre-endotelina (PPE-1) y el transgén humano Fas-Chimera /Fas-TNFR1. Este compuesto tiene una acción dual: aprovecha la interacción natural del virus con el sistema inmunitario para poner en marcha una respuesta inmunitaria antitumoral y ejerce también una actividad de alteración vascular y antiangiogénesis.

Un estudio fase 2 en monoterapia mostró un beneficio de supervivencia para pacientes con glioblastoma recurrente por lo que se después se continuó con el tratamiento combinado con

bevacizumab. Se llevaron a cabo 4 ensayos clínicos de fase 1/ 2, demostrando que la terapia en combinación fue segura y bien tolerada en pacientes con glioblastoma recurrente cuando VB-111 se administra en dosis de hasta 1×10^{13} partículas virales. En el ensayo de fase 3 GLOBE (NCT02511405) en el cual participaron 256 pacientes la combinación VB-111 y bevacizumab no fue eficaz, ya que la mediana de supervivencia general fue de 6,8 meses en el brazo de combinación frente a 7,9 meses en el brazo control de bevacizumab y la supervivencia sin progresión fue 3,4 meses con la combinación frente a 3,7 meses en el brazo control de bevacizumab. Los autores consideran estudiar el VB-111 a fondo puesto que en estudios anteriores resulto ser prometedor en monoterapia para el tratamiento del glioblastoma (Cloughesy, T. F.,2020)

- **Bevacizumab + Lomustina**

Teniendo en cuenta que el bevacizumab y la lomustina se encuentran aprobados para el tratamiento del glioblastoma, se consideró que la combinación de bevacizumab con lomustina podría mejorar el tiempo de supervivencia en comparación con las monoterapias. Los resultados del estudio fase 3 de EORTC (NCT01290939) mostraron que la combinación no confirió una ventaja en la supervivencia general y la supervivencia sin progresión comparado con la lomustina sola, la mediana de SG fue 9,1 frente a 8,6 meses respectivamente y la mediana de SSP fue de 4,2 frente a 1,5 meses respectivamente, a pesar del ligero aumento en la SSP este dato no fue asociado con un aumento en la supervivencia general. Además, la terapia en combinación se asoció con un mayor número de eventos adversos en comparación con la monoterapia. Al no producir resultados prometedores la combinación de bevacizumab y lomustina no es oportuna (Wick, W.,2017).

- **Temozolomida + ABT- 414 (Depatuxizumab Mafodotin)**

ABT- 414 es un anticuerpo monoclonal- conjugado con un fármaco (ADC) conocido como depatuxizumab mafodotin. En 2014 la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos otorgaron la designación de medicamento huérfano como fármaco de investigación para el tratamiento del glioblastoma y el glioma en adultos. El ABT-414 está conformado por un anticuerpo IgG1k con actividad específica al epítipo del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) humano, el cual está unido a la monometilauristatina-F (MMAF) mediante un grupo maleimido-caproilo con potente actividad de inhibición de la función microtubular. El ABT-414 está diseñado para ser estable en el torrente sanguíneo y liberar el potente agente de quimioterapia solo dentro de las células cancerosas específicas (Lassman, AB, 2019). ABT-414 solo o en combinación con temozolomida ha demostrado tener un perfil farmacocinético y de seguridad aceptable en el

glioblastoma (Gan, H. K.,2018), por lo que se veía como una combinación prometedora con la temozolomida. A la fecha los resultados son contradictorios. Mientras que Lassman y colaboradores (2019), reportan que el ABT-414 no mostró mejora en la eficacia, Padovan y colaboradores (2021) reportaron que, aun cuando los pacientes recibieron el medicamento como segunda línea, se observó un beneficio clínico como el reportando en el estudio INTELLANCE 2. En relación a la seguridad, se presentó toxicidad ocular (queratitis, fotofobia y conjuntivitis), la cual fue manejable. Se recomienda continuar con la búsqueda de marcadores moleculares como la mutación de *EFGR* (EGFR SNV) para establecer cuáles serían los pacientes que podrían tener mayor beneficio con este tratamiento. A la fecha, el depatuxizumab mafodotin, no ha sido aprobado para su uso en la clínica.

5. CONCLUSIONES

El tratamiento del glioblastoma representa un enorme reto, por su invasividad, malignidad y el escaso éxito de los tratamientos utilizados, lo cual ha dado lugar a la investigación y desarrollo de una gran variedad de estrategias para este fin. De la evidencia encontrada en la presente revisión bibliográfica, se puede destacar que las combinaciones de temozolomida con bevacizumab y temozolomida con lomustina podrían ser útiles para el tratamiento del GBM. No se cuenta con evidencia clínica suficiente acerca de la eficacia de la combinación de temozolomida con interferón alfa, temozolomida con siroquina y temozolomida con ABT-414. El resto de las combinaciones: nivolumab con ipilimumab, temozolomida con nivolumab, temozolomida con bevacizumab (sin el uso de radioterapia), cedinarib con lomustina, VB-111 con bevacizumab y bevacizumab con lomustina no mostraron resultados prometedores y no serían útiles para el tratamiento de esta enfermedad. Se requiere continuar con la investigación para encontrar nuevos tratamientos que permitan incrementar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

6. REFERENCIAS

- ABM Salah Uddin MD (2020). Neurologic Manifestations of Glioblastoma Multiforme: Background, Pathophysiology, Epidemiology. Editor jefe: Stephen A Berman, MD, PhD, MBA; <https://emedicine.medscape.com/article/1156220-overview>
- Actualización en investigación clínica Glosario de términos (s.f). Se recuperó el 28 de noviembre de 2021, de: https://www.instituto-roche.es/jornadas/static/jornadas/archivos/Glosario_EECC_seminario_FIR-ANIS.pdf
- Alegría-Loyola, M. A., Galnares-Olalde, J. A., & Mercado, M. (2017). Tumores del sistema nervioso central. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 55(3), 330-340.
- AVASTIN (bevacizumab) - Accessdata.fda.gov (s.f). Recuperado el 2 de julio de 2021, de: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125085s301lbl.pdf
- AZD2171 (cediranib) - NIH. (s.f) Recuperado el 2 julio 2021 de: <https://ncats.nih.gov/files/AZD2171.pdf>
- Batchelor, T. T., Mulholland, P., Neyns, B., Nabors, L. B., Campone, M., Wick, A., Mason, W., Mikkelsen, T., Phuphanich, S., Ashby, L. S., Degroot, J., Gattamaneni, R., Cher, L., Rosenthal, M., Payer, F., Jürgensmeier, J. M., Jain, R. K., Sorensen, A. G., Xu, J., Liu, Q., ... van den Bent, M. (2013). Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 31(26), 3212–3218. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.2464>
- BEVACIZUMAB profile page | Open Targets Platform (s.f.). Recuperado el 8 de febrero de 2022, de: <https://platform.opentargets.org/drug/CHEMBL1201583/?drug=CHEMBL1201583>
- BiCNU, Gliadel (carmustine) dosing . Medscape. (s.f). Recuperado el 2 de julio de 2021, de: <https://reference.medscape.com/drug/bicnu-gliadel-carmustine-342194>.
- Bolcaen, J., Acou, M., Descamps, B., Kersemans, K., Deblaere, K., Vanhove, C., & Goethals, I. (2017). PET for therapy response assessment in glioblastoma. Exon Publications, 175-195.
- Brada, M., Judson, I., Beale, P., Moore, S., Reidenberg, P., Statkevich, P., ... & Cutler, D. (1999). Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of temozolomide (SCH 52365) for refractory or relapsing malignancies. British journal of cancer, 81(6), 1022-1030.
- CARMUSTINE profile page | Open Targets Platform (s. f.). Recuperado el 8 de febrero de 2022, de: <https://platform.opentargets.org/drug/CHEMBL513>

- Castañeda, Carlos A, Casavilca, Sandro, Orrego, Enrique, García-Corrochano, Pamela, Deza, Pedro, Heinike, Hugo, Castillo, Miluska, Belmar-Lopez, Carolina, & Ojeda, Luis. (2015). Glioblastoma: Análisis molecular y sus implicancias clínicas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 32(2), 316-325
- Celis, M. Á., Alegría-Loyola, M. A., González-Aguilar, A., Martínez-Tlahuel, J., Green-Renner, D., Reyes-Soto, G., & Cacho-Díaz, B. (2015). Primer consenso mexicano sobre recomendaciones de la atención multidisciplinaria del paciente con glioblastoma multiforme (GBM). Grupo Interdisciplinar Mexicano de Investigación en Neurooncología (GIMINO). *Gaceta Médica de México*, 151(3), 403-415.
- Chen, Z. P., Yang, Q., Guo, C., & Shen, D. (2017). ACTR-18. d *Neuro-Oncology*, 19(Suppl 6), vi4. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox168.013>
- Chinot, O. L., Nishikawa, R., Mason, W., Henriksson, R., Saran, F., Cloughesy, T., Garcia, J., Revil, C., Abrey, L., & Wick, W. (2016). Upfront bevacizumab may extend survival for glioblastoma patients who do not receive second-line therapy: an exploratory analysis of AVAglio. *Neuro-oncology*, 18(9), 1313–1318. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now046>
- ClinicalTrials. Estudio 1. A Phase III Trial on Adjuvant Temozolomide With or Without Interferon-alpha in Newly Diagnosed High-grade Gliomas. Recuperado el 26 de mayo de 2021, de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01765088?cond=Glioblastoma+Multiforme&phase=2&draw=2>
- ClinicalTrials. Estudio 10. Bevacizumab and Lomustine for Recurrent GBM. Recuperado el 26 de mayo de 2021, de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01290939?cond=Glioblastoma+Multiforme&phase=2&draw=2>
- ClinicalTrials. Estudio 11. A Study of ABT-414 in Participants With Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Amplification (Intelligence1). Recuperado 26 de mayo de 2021, de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02573324?term=abt+414&cond=Glioblastoma&draw=2&rank=3>
- ClinicalTrials. Estudio 2. A Study of the Effectiveness and Safety of Nivolumab Compared to Bevacizumab and of Nivolumab With or Without Ipilimumab in Glioblastoma Patients (CheckMate 143). Recuperado el 26 de mayo de 2021, de:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02017717?cond=Glioblastoma+Multiforme&phase=2&draw=2>

- ClinicalTrials. Estudio 3. An Investigational Immuno-therapy Study of Temozolomide Plus Radiation Therapy With Nivolumab or Placebo, for Newly Diagnosed Patients With Glioblastoma (GBM, a Malignant Brain Cancer) (CheckMate548). Recuperado el 26 de mayo de 2021, de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02667587?cond=Glioblastoma+Multiforme&phase=2&draw=2&rank=66>
- ClinicalTrials. Estudio 4. Phase II/III Trial of CCRT With or Without JP001 for Newly Diagnosed GBM. Recuperado el 26 de mayo de 2021, de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03008148?cond=Glioblastoma+Multiforme&phase=2&draw=2&rank=61>
- ClinicalTrials. Estudio 5. Bevacizumab Alone Versus Dose-dense Temozolomide Followed by Bevacizumab for Recurrent Glioblastoma, Phase III (RE-GEND). Recuperado el 26 de mayo de 2021, de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02761070?cond=Glioblastoma+Multiforme&phase=2&draw=2&rank=39>
- ClinicalTrials. Estudio 6. A Study of Bevacizumab (Avastin®) in Combination With Temozolomide and Radiotherapy in Participants With Newly Diagnosed Glioblastoma. Recuperado el 26 de mayo de 2021, de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00943826?cond=Glioblastoma+Multiforme&phase=2&draw=2&rank=33>
- ClinicalTrials. Estudio 7. Efficacy and Safety Study of Lomustine/Temozolomide Combination Therapy vs. Standard Therapy for Glioblastoma Patients (CeTeG). Recuperado el 26 de mayo de 2021, de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01149109?cond=Glioblastoma+Multiforme&phase=2&draw=2&rank=29>
- ClinicalTrials. Estudio 8. Cediranib in Combination With Lomustine Chemotherapy in Recurrent Glioblastoma (REGAL). Recuperado el 26 de mayo de 2021, de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00777153?cond=Glioblastoma+Multiforme&phase=2&draw=2&rank=30>
- ClinicalTrials. Estudio 9. A Phase 3, Pivotal Trial of VB-111 Plus Bevacizumab vs. Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma (GLOBE). Recuperado el 26 de mayo

de

2021,

de:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02511405?cond=Glioblastoma+Multiforme&phase=2&draw=2>

- Cloughesy, T. F., Brenner, A., de Groot, J. F., Butowski, N. A., Zach, L., Campian, J. L., Ellingson, B. M., Freedman, L. S., Cohen, Y. C., Lowenton-Spier, N., Rachmilewitz Minei, T., Fain Shmueli, S., GLOBE Study Investigators, & Wen, P. Y. (2020). A randomized controlled phase III study of VB-111 combined with bevacizumab vs bevacizumab monotherapy in patients with recurrent glioblastoma (GLOBE). *Neuro-oncology*, 22(5), 705–717. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz232>
- CNS Pharmaceuticals, Inc. (2020). CNS Pharmaceuticals Announces FDA Approval of IND Application for its Brain Cancer Drug Candidate Berubicin. Retrieved from <https://www.financialnewsmedia.com/news-cnsp/>
- Cohen, MH; Shen, YL; Keegan, P; Pazdur, R. Resumen de aprobación de fármacos de la FDA: Bevacizumab (Avastin) como tratamiento del glioblastoma multiforme recurrente. *Oncólogo* (2009) 14 , 1131-1138
- De Vleeschouwer, S. (Ed.). (2017). *Glioblastoma*. Codon Publications. Recuperado el 23 de abril de 2021, de : <https://doi.org/10.15586/codon.glioblastoma.2017>
- Depatuxizumab Mafodotin (ABT-414) Drug Description - ADC Review (s.f). Se recuperó el 6 de diciembre de 2021, de: <https://www.adcreview.com/abt-414-drug-description/>
- Desjardins, A., Reardon, D. A., Coan, A., Marcello, J., Herndon, J. E., Bailey, L., ... & Vredenburgh, J. J. (2012). Bevacizumab and daily temozolomide for recurrent glioblastoma. *Cancer*, 118(5), 1302-1312. <https://doi.org/10.1002/cncr.26381>
- DrugBank Carmustine: Uses, Interactions, Mechanism of Action (s.f). Recuperado el 2 de julio de 2021, de: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00262>
- DrugBank Lomustine: Uses, Interactions, Mechanism of Action (s.f). Recuperado el 2 de julio de 2021, de: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01206>
- DrugBank Temozolomide: Uses, Interactions, Mechanism of Action (s.f). Recuperado el 2 de julio de 2021, de: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00853>
- DrugBank. Bevacizumab: Uses, Interactions, Mechanism of Action (s.f). Recuperado el 2 de julio de 2021, de: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00112>
- Duerinck, J., Schwarze, J. K., Awada, G., Tijtgat, J., Vaeyens, F., Bertels, C., Geens, W., Klein, S., Seynaeve, L., Cras, L., D'Haene, N., Michotte, A., Caljon, B., Salmon, I., Bruneau,

- M., Kockx, M., Van Dooren, S., Vanbinst, A. M., Everaert, H., Forsyth, R., ... Neyns, B. (2021). Intracerebral administration of CTLA-4 and PD-1 immune checkpoint blocking monoclonal antibodies in patients with recurrent glioblastoma: a phase I clinical trial. *Journal for immunotherapy of cancer*, 9(6), e002296. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002296>
- Erazo-Valle-Solís, A. A., Juárez-Ramiro, A., Mora-Pérez, J., Cervantes-Sánchez, M. G., Fernández-Orozco, A., GilOrtiz-Mejía, C. & Ceja-García, J. P. (2018). Recomendaciones institucionales ISSSTE en el tratamiento multidisciplinario de los gliomas de alto grado. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 22(3), 110-130.
 - Escamilla-Ramírez, A., Castillo-Rodríguez, R. A., Zavala-Vega, S., Jimenez-Farfan, D., Anaya-Rubio, I., Briseño, E., & Trejo-Solís, C. (2020). Autophagy as a potential therapy for malignant glioma. *Pharmaceuticals*, 13(7), 156.
 - Fernandes C, Costa A, Osório L, et al. Current Standards of Care in Glioblastoma Therapy. In: De Vleeschouwer S, editor. *Glioblastoma* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Sep 27. Chapter 11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK469987/> doi: 10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch11
 - Galani, V., Papadatos, S. S., Alexiou, G., Galani, A., & Kyritsis, A. P. (2017). In Vitro and In Vivo Preclinical Effects of Type I IFNs on Gliomas. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, 37(4), 139–146. <https://doi.org/10.1089/jir.2016.0094>
 - Gallego O. (2015). Nonsurgical treatment of recurrent glioblastoma. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 22(4), e273– e281. <https://doi.org/10.3747/co.22.2436> 6.
 - Gan, H. K., Reardon, D. A., Lassman, A. B., Merrell, R., van den Bent, M., Butowski, N., Lwin, Z., Wheeler, H., Fichtel, L., Scott, A. M., Gomez, E. J., Fischer, J., Mandich, H., Xiong, H., Lee, H. J., Munasinghe, W. P., Roberts-Rapp, L. A., Ansell, P. J., Holen, K. D., & Kumthekar, P. (2018). Safety, pharmacokinetics, and antitumor response of depatuxizumab mafodotin as monotherapy or in combination with temozolomide in patients with glioblastoma. *Neuro-oncology*, 20(6), 838–847. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox202>
 - GARD (Genetic and Rare Diseases Information Center) – an NCATS Program (2021). Glioblastoma. Recuperado el 21 de abril de 2021, de: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/2491/glioblastoma>

- Ghosh, D., Nandi, S., & Bhattacharjee, S. (2018). Combination therapy to checkmate Glioblastoma: clinical challenges and advances. *Clinical and translational medicine*, 7(1), 1-12.
- Gilbert, M. R., Pugh, S. L., Aldape, K., Sorensen, A. G., Mikkelsen, T., Penas-Prado, M., Bokstein, F., Kwok, Y., Lee, R. J., & Mehta, M. (2017). NRG oncology RTOG 0625: a randomized phase II trial of bevacizumab with either irinotecan or dose-dense temozolomide in recurrent glioblastoma. *Journal of neuro-oncology*, 131(1), 193–199. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2288-5>
- GLIADEL® WAFER (carmustine implant), for intracranial use. (2018) Se recuperó el 26 de noviembre de 2021, de: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020637s029lbl.pdf
- Glosario de términos | FDA (2019). Se recuperó el 28 de noviembre de 2021, de: <https://www.fda.gov/patients/clinical-trials-what-patients-need-know/glosario-de-terminos>
- González Arenas, A., 2020. AL AÑO, Diagnostican 300 mil nuevos casos de tumores cerebrales en el mundo. Boletín UNAM-DGCS-580. [online] Ciudad Universitaria: Dirección General de Comunicación Social, p.1. Recuperado el 21 de abril de 2021, de: https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2020_580.html.
- Gould J. (2018). Breaking down the epidemiology of brain cancer. *Nature*, 561(7724), S40–S41. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-06704-7>
- HebaBiz Biotech (2021). HebaBiz Biotech's anti-cancer drug candidate under development Siroquine (JP001) has been approved for IND clinical trials in the United States. Recuperado el 20 de agosto de 2021, de: <https://www.prnewswire.com/news-releases/hebabiz-biotechs-anti-cancer-drug-candidate-under-development-siroquine-jp001-has-been-approved-for-ind-clinical-trials-in-the-united-states-301359646.html>
- Herrlinger, U., Tzaridis, T., Mack, F., Steinbach, J. P., Schlegel, U., Sabel, M., ... & Society, C. (2019). Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA–09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The lancet*, 393(10172), 678-688.
- Heynckes, S., Daka, K., Franco, P. et al. Crosslink between Temozolomide and PD-L1 immune-checkpoint inhibition in glioblastoma multiforme. *BMC Cancer* 19, 117 (2019). <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-5308-y>

- Immuno-Oncology Resource Center (2019) Nivolumab fails to extend PFS in glioblastoma subset. Recuperado el 26 de mayo de 2021, de: <https://www.healio.com/news/hematology-oncology/20190905/nivolumab-fails-to-extend-pfs-in-glioblastoma-subset>
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2018). Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (p. 13). México [Comunicado]. Recuperado el 21 de abril de 2021, de: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2018/cancer2018_nal.pdf
- Jain, K. K. (2018). A critical overview of targeted therapies for glioblastoma. *Frontiers in oncology*, 8, 419.
- Jeffrey N. Bruce, MD (2019). Glioblastoma multiforme. Editor jefe: Herbert H Engelhard, III, MD, PhD, FACS, FAANS. Recuperado el 21 de abril de 2021, de: <https://emedicine.medscape.com/article/283252-overview>
- Jiapaer, S., Furuta, T., Tanaka, S., Kitabayashi, T., & Nakada, M. (2018). Potential Strategies Overcoming the Temozolomide Resistance for Glioblastoma. *Neurologia medico-chirurgica*, 58(10), 405–421. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2018-0141>
- Kingwell, K. (2016). New targets for drug delivery across the BBB. *Nature Reviews Drug Discovery*, 15(2), 84-85.
- Lakin, N., Rulach, R., Nowicki, S., & Kurian, K. M. (2017). Current Advances in Checkpoint Inhibitors: Lessons from Non-Central Nervous System Cancers and Potential for Glioblastoma. *Frontiers in oncology*, 7, 141. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00141>
- Lassman, A., Pugh, S., Wang, T., Aldape, K., Gan, H., Preusser, M., Vogelbaum, M., Sulman, E., Won, M., Zhang, P., Moazami, G., Macsai, M., Gilbert, M., Bain, E., Blot, V., Ansell, P., Samanta, S., Kundu, M., Seidel, C., De Vos, F., ... Mehta, M. (2019). ACTR-21. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of depatuxizumab mafodotin (abt-414) in epidermal growth factor receptor (egfr) amplified (amp) newly diagnosed glioblastoma (nGBM). *Neuro-Oncology*, 21(Suppl 6), vi17.
- Lim, M., Xia, Y., Bettegowda, C., & Weller, M. (2018). Current state of immunotherapy for glioblastoma. *Nature reviews Clinical oncology*, 15(7), 422-442.
- Lombardi MY, Assem M. (2017). Genómica del glioblastoma: una historia muy complicada. En: De Vleeschouwer S, editor. *Glioblastoma*. Brisbane (AU). Capítulo 1. Recuperado el 22 de abril de 2021, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470004/> doi: 10.15586 / codon.glioblastoma.2017.ch1
- Lomustine - GLEOSTINE - US Food and Drug Administration (s.f). Recuperado el 2 de julio de 2021, de: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/017588s042lbl.pdf

- LOMUSTINE profile page | Open Targets Platform (s. f.). Recuperado el 8 de febrero de 2022, de: <https://platform.opentargets.org/drug/CHEMBL514/?drug=CHEMBL514>
- Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., Von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., ... & Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathologica*, 131(6), 803-820.
- Macías, J. A. S., Suárez, A. M., Suárez, J. P., Arias, J. L. R., & Luviano, C. (2005). Tomografía por emisión de positrones y tomografía computada (PET-CT). *Acta Médica Grupo Ángeles*, 3(4), 235-242.
- Mansouri A, Karamchandani J, Das S. (2017). Molecular Genetics of Secondary Glioblastoma. In: De Vleeschouwer S, editor. Glioblastoma [Internet]. Recuperado el 21 de abril de 2021, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK469981/table/chapter2.t1/>
- Mehta, M., Wen, P., Nishikawa, R., Reardon, D., & Peters, K. (2017). Critical review of the addition of tumor treating fields (TTFields) to the existing standard of care for newly diagnosed glioblastoma patients. *Critical reviews in oncology/hematology*, 111, 60-65.
- Morales Torres, L. (2016). Glioblastoma Multiforme grado 4 (Médico). Técnica de ambato. Facultad de Ciencias de la Salud.
- Nam, J. Y., & De Groot, J. F. (2017). Treatment of glioblastoma. *Journal of oncology practice*, 13(10), 629-638.
- Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. - DOF. Recuperado el 5 de diciembre de 2021, de: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/201
- Osuka S, Meir EGV. Overcoming therapeutic resistance in glioblastoma: the way forward. *J Clin Invest*. 2017;127:415-56
- Padovan, M., Eoli, M., Pellerino, A., Rizzato, S., Caserta, C., Simonelli, M., Michiara, M., Caccese, M., Anghileri, E., Cerretti, G., Rudà, R., Zagonel, V., & Lombardi, G. (2021). Depatuzumab Mafodotin (Depatux-M) Plus Temozolomide in Recurrent Glioblastoma Patients: Real-World Experience from a Multicenter Study of Italian Association of Neuro-Oncology (AINO). *Cancers*, 13(11), 2773.
- Rajaratnam, V., Islam, M. M., Yang, M., Slaby, R., Ramirez, H. M., & Mirza, S. P. (2020). Glioblastoma: Pathogenesis and Current Status of Chemotherapy and Other Novel Treatments. *Cancers*, 12(4), 937. <https://doi.org/10.3390/cancers12040937>
- Reardon, D. A., Brandes, A. A., Omuro, A., Mulholland, P., Lim, M., Wick, A., Baehring, J., Ahluwalia, M. S., Roth, P., Bähr, O., Phuphanich, S., Sepulveda, J. M., De Souza, P.,

- Sahebjam, S., Carleton, M., Tatsuoka, K., Taitt, C., Zwirtes, R., Sampson, J., & Weller, M. (2020). Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma: The CheckMate 143 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 6(7), 1003–1010. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1024>
- Saran, F., Chinot, O. L., Henriksson, R., Mason, W., Wick, W., Cloughesy, T., Dhar, S., Pozzi, E., Garcia, J., & Nishikawa, R. (2016). Bevacizumab, temozolomide, and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma: comprehensive safety results during and after first-line therapy. *Neuro-oncology*, 18(7), 991–1001. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov300>
 - Shen, D., Guo, C. C., Wang, J., Qiu, Z. K., Sai, K., Yang, Q. Y., Chen, Y. S., Chen, F. R., Wang, J., Panasci, L., & Chen, Z. P. (2015). Interferon- α/β enhances temozolomide activity against MGMT-positive glioma stem-like cells. *Oncology reports*, 34(5), 2715–2721. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4232>
 - Silginer, M., Nagy, S., Happold, C., Schneider, H., Weller, M., & Roth, P. (2017). Autocrine activation of the IFN signaling pathway may promote immune escape in glioblastoma. *Neuro-oncology*, 19(10), 1338–1349. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox051>
 - Sinning, M. (2017). Clasificación de los tumores cerebrales. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 28(3), 339-342.
 - Southern Research.(2017). Southern Research's carmustine is approved by the FDA as a cancer treatment. Recuperado el 22 de abril de 2021, de: <https://southernresearch.org/news/timeline/event/fda-approves-southern-researchs-carmustine-as-anticancer-treatment/>
 - Springer. (2017). Advances in biology and treatment of glioblastoma /Somasundaram, Kumaravel ,editor (pp. 1,19-22,57,91.).
 - Szopa, W., Burley, T. A., Kramer-Marek, G., & Kaspera, W. (2017). Diagnostic and therapeutic biomarkers in glioblastoma: current status and future perspectives. *BioMed research international*, 2017.
 - Taphoorn, M. J., Henriksson, R., Bottomley, A., Cloughesy, T., Wick, W., Mason, W. P., ... & Chinot, O. L. (2015). Health-related quality of life in a randomized phase III study of bevacizumab, temozolomide, and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 33(19), 2166-2175.
 - Taylor, O. G., Brzozowski, J. S., & Skelding, K. A. (2019). Glioblastoma multiforme: an overview of emerging therapeutic targets. *Frontiers in oncology*, 9, 963.

- TEMODAR® (temozolomide) capsules PHARMACIST (s.f). Recuperado el 2 de julio de 2021, de: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/21029s035lbl.pdf
- TEMOZOLOMIDE profile page | Open Targets Platform (s. f.). Recuperado el 8 de febrero de 2022, de: <https://platform.opentargets.org/drug/CHEMBL810>
- Touat, M., Idbaih, A., Sanson, M., & Ligon, K. L. (2017). Glioblastoma targeted therapy: updated approaches from recent biological insights. *Annals of Oncology*, 28(7), 1457-1472
- Wakabayashi, T., Natsume, A., Mizusawa, J., Katayama, H., Fukuda, H., Sumi, M., Nishikawa, R., Narita, Y., Muragaki, Y., Maruyama, T., Ito, T., Beppu, T., Nakamura, H., Kayama, T., Sato, S., Nagane, M., Mishima, K., Nakasu, Y., Kurisu, K., Yamasaki, F., ... Members of Japan Clinical Oncology Group Brain Tumor Study Group (JCOG-BTSG) (2018). JCOG0911 INTEGRA study: a randomized screening phase II trial of interferon β plus temozolomide in comparison with temozolomide alone for newly diagnosed glioblastoma. *Journal of neuro-oncology*, 138(3), 627–636. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2831-7>
- Weller, J., Tzaridis, T., Mack, F., Steinbach, J. P., Schlegel, U., Hau, P., ... & Schaefer, N. (2019). Health-related quality of life and neurocognitive functioning with lomustine–temozolomide versus temozolomide in patients with newly diagnosed, MGMT-methylated glioblastoma (CeTeG/NOA-09): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 20(10), 1444-1453.
- Weller, M., & Le Rhun, E. (2020). How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma?. *Cancer treatment reviews*, 87, 102029. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102029>
- Wick, W., Gorlia, T., Bendszus, M., Taphoorn, M., Sahm, F., Harting, I., ... & Van Den Bent, M. J. (2017). Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 377(20), 1954-1963. DOI: 10.1056/NEJMoa1707358
- Wilson, T. A., Karajannis, M. A., & Harter, D. H. (2014). Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics. *Surgical neurology international*, 5.
- Yi, G. Z., Huang, G., Guo, M., Zhang, X. A., Wang, H., Deng, S., & Qi, S. (2019). Acquired temozolomide resistance in MGMT-deficient glioblastoma cells is associated with regulation of DNA repair by DHC2. *Brain*, 142(8), 2352-2366.
- Zhao, M., van Straten, D., Broekman, M. L., Pr eat, V., & Schiffelers, R. M. (2020). Nanocarrier-based drug combination therapy for glioblastoma. *Theranostics*, 10(3), 1355.