

Desarrollo de la terapia farmacológica para tumores cerebrales de alto grado de malignidad

Development of Drug Therapy for High-grade Malignant Brain Tumors, Review of the Literature

María Margarita Ríos Cabrera^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0259-3730>

Iraldo Bello Rivero² <https://orcid.org/0000-0003-0154-9137>

Javier Cruz Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-7849-4050>

¹Hospital Provincial Clínico-Quirúrgico Arnaldo Milián Castro. Santa Clara, Cuba.

²Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: mariamrc@infomed.cu

RESUMEN

Introducción: Los tumores gliales de alto grado constituyen una neoplasia en incremento con pocas opciones de tratamiento efectivo, pese a las extensas investigaciones recientes.

Objetivo: Informar sobre el tratamiento farmacológico de pacientes con tumores gliales de alto grado y nuevas opciones experimentales.

Métodos: Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline (PubMed), Google académico, Web of Science, LILACs y la biblioteca Cochrane, priorizando artículos publicados entre 2018 y 2021. La revisión se ejecutó con los descriptores: tumor cerebral, glioblastoma, inmunoterapia, terapia dirigida; en español, inglés, francés, alemán y portugués. Se identificaron 127 artículos que fueron seleccionados con el propósito de conservar solo los que describieran mejor los elementos de la revisión,

en idiomas español, inglés y alemán. De esta manera el estudio se circunscribió a 48 artículos, principalmente originales y de revisión.

Conclusiones: Las estrategias actuales resultan insuficientes. Se están ejecutando numerosos ensayos clínicos que en el futuro proveerán de nuevas herramientas terapéuticas ante la enfermedad, en especial en lo que a combinaciones se refiere.

Palabras clave: glioblastoma; inmunoterapia; terapia dirigida; tumor cerebral.

ABSTRACT

Introduction: High-grade glial tumors constitute an increasing neoplasm with few effective treatment options, despite extensive recent research.

Aims: To report the pharmacological treatment of patients with high-grade glial tumors and new experimental options.

Methods: We searched Medline (PubMed), Google academic, Web of Science, LILACs, and Cochrane library databases, prioritizing articles published between 2018 and 2021. The review was executed with the descriptors: brain tumor, glioblastoma, immunotherapy, targeted therapy; in Spanish, English, French, German and Portuguese. A total of 127 articles were identified and selected with the purpose of retaining only those that best described the elements of the review, in Spanish, English and German. Thus, the study was limited to 48 articles, mainly original and review articles.

Conclusions: The last few years have witnessed great progress in fundamental aspects of cancer immunotherapy. The application of various immunotherapeutic approaches, especially combination strategies, have demonstrated some efficacy against glioblastoma multiforme. The association of immune checkpoint inhibitors with radiotherapy appears to be a promising strategy, however, disparity reactions in studies indicate the need for further research to evaluate efficacy in specific patient groups.

Current strategies are proving to be insufficient. Numerous clinical trials are underway that will provide new therapeutic tools for the disease in the future, especially in terms of combinations.

Keywords: glioblastoma; immunotherapy; targeted therapy; brain tumor.

Recibido: 30/09/2022

Aprobado: 29/07/2023

Introducción

Los tumores del sistema nervioso central corresponden al 2 % de todos los tipos de cáncer. La incidencia anual en el mundo es de 27,8 por 100 000 habitantes adultos, el 44 % de ellos son de alto grado.⁽¹⁾ En Cuba, el cáncer de encéfalo tuvo en 2018, una mortalidad de 617 casos, con una tasa entre 5,6 (hombres) y 5,4 (mujeres) por cada 100 000 habitantes.⁽²⁾ El tratamiento de primera línea de los tumores astrocíticos malignos es la cirugía, seguido de radioterapia.⁽³⁾ A pesar de los avances actuales, el progreso es limitado en el tratamiento de los gliomas de alto grado.^(4,5) Se estima que en más del 95 % de los casos, después del tratamiento de primera línea, ocurre una recurrencia adyacente a la resección.^(6,7) La supervivencia histórica de los pacientes con recidivas es de aproximadamente seis meses y menos del 10 % sobrevive dos años.⁽⁸⁾

Más del 90 % de los tumores primarios del sistema nervioso central surgen en el cerebro, el resto se observa en meninges, médula espinal y nervios craneales.⁽⁹⁾ Hay más de cien subtipos histológicos⁽¹⁰⁾ que varían su malignidad, sin embargo, incluso los benignos son potencialmente letales. Los tumores cerebrales malignos representan el 2,4 % de la mortalidad por cáncer.^(11,12) El aumento de la incidencia se atribuye a mayor capacidad diagnóstica mediante tomografía computarizada y resonancia magnética.⁽¹⁰⁾ Los gliomas son el tipo histológico más común⁽⁹⁾ y la velocidad de crecimiento celular, cantidad de sangre suministrada a las células, presencia de necrosis en el centro del tumor, la diseminación, y el grado de similitud entre las células cancerosas y las normales influyen en su estadio.⁽¹³⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló la clasificación de tumores del SNC basado en la célula originaria del proceso y las características morfológicas; se clasifican en cuatro grados asociados al pronóstico y se consideran criterios de inmunohistoquímica y genética.^(14,15) La clasificación presenta una implicación terapéutica: las lesiones grado I se eliminan a través de cirugía; en las lesiones II, III y IV la exéresis suele ser incompleta, por lo que requieren seguimiento y otras opciones de tratamientos.^(16,17)

Se han pesquisado alteraciones genéticas y epigenéticas que determinan subgrupos de tumores con diferente evolución (marcadores moleculares pronósticos) y subgrupos con diferente respuesta a tratamientos (marcadores moleculares predictivos). Como resultado, la clasificación de la OMS versión 2016⁽¹⁵⁾ introduce la necesidad de contar con la realización de estudios de biología molecular como son la mutación de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) 1 y IDH 2⁽¹⁸⁾ y codeleción 1p19q⁽¹⁹⁾ para la correcta clasificación en tumores oligodendrogiales y p53 para clasificar meduloblastoma.⁽²⁰⁾ En el caso de los tumores cerebrales, se desconocen las causas que pueden originarlos; factores genéticos,⁽²¹⁾ ambientales,⁽²²⁾ virus, radiaciones⁽²³⁾ y traumatismos se consideran implicados en su desarrollo.

El objetivo fue informar sobre el tratamiento farmacológico de pacientes con tumores gliales de alto grado y nuevas opciones experimentales, debido a que los tratamientos utilizados para pacientes con este tipo de cáncer en los estadios avanzados no son curativos, sino de carácter paliativo.

Métodos

Se priorizaron artículos publicados entre los años 2018 y 2021, excepto dos, de 2017 y 2016, que se incluyeron por tratarse de la clasificación de la OMS de tumores del SNC y de un estudio epidemiológico en español, con más de 120 mil vistas. Se revisaron artículos en los idiomas español, inglés, francés, alemán y portugués. La revisión de la literatura se ejecutó con los siguientes descriptores: tumor cerebral,

glioblastoma, inmunoterapia, terapia dirigida. Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline (Pubmed), Google académico, Web of Science, LILACs y la biblioteca Cochrane, hasta febrero 2022, además de fuentes de literatura gris (registros de ensayos clínicos EC y conferencias de cáncer). Para la selección se revisaron artículos completos, títulos y resúmenes. Se identificaron 127 artículos que fueron seleccionados con el propósito de conservar solo los que describieran mejor los elementos de la revisión, en idiomas español, inglés y alemán. Se realizó la revisión crítica de forma independiente y se identificaron las posibles publicaciones relevantes. De esta manera el estudio se circunscribió a 48 artículos: 22 artículos de revisión, 21 artículos originales, dos tesis doctorales, un sitio web, un reporte de caso y un editorial. En todos los casos se analizó la pertinencia de cada artículo, su calidad y relevancia científica y metodológica.

Opciones de tratamiento de tumores de alto grado del sistema nervioso central

Intervención quirúrgica

La intervención quirúrgica está indicada para tumores del SNC. El cirujano remueve todo el tumor o parte de él sin causar daño grave a los tejidos circundantes.⁽²⁴⁾ También se puede hacer para reducir presión intracraneal y como tratamiento paliativo en casos inoperables.^(25,26) En algunos pacientes, los tumores son pequeños y fáciles de separar del tejido cerebral, lo cual hace posible una extracción completa. En otros, los tumores no pueden separarse del tejido circundante o están localizados en zonas elocuentes, que hace riesgosa la cirugía. En estas situaciones se extrae la mayor cantidad de tumor que sea seguro reseca. La cirugía conlleva riesgos, como infección o sangrado, y complicaciones que dependen de la localización topográfica del tumor.⁽²⁷⁾

Radioterapia

La radioterapia es recomendable para tumores sensibles.^(28,29) La radioterapia convencional usa haces externos de rayos X, rayos gamma o protones dirigidos al tumor para eliminar las células cancerosas y reducir el tamaño tumoral, aplicado por varias semanas. La RT holocraneal está indicada para tumores múltiples o inaccesibles con el tratamiento focalizado.⁽²⁸⁾ Se prefiere RT de intensidad modulada con aceleradores de rayos X para administrar dosis estrictas al tumor o a áreas específicas en su interior. La radiocirugía estereotáxica dirige angostos haces al tumor desde distintos ángulos, es similar a la radiocirugía pero involucra fraccionamiento.⁽³⁰⁾ La RT conformacional tridimensional utiliza una adaptación de los haces de rayos X para conformar la forma del tumor, maximizar las dosis sobre la lesión y minimizar la que recibe el tejido normal circundante.⁽³¹⁾ La RT con haz de protones es para niños o en tumores pituitarios, la energía del protón se libera al final del haz y produce menos daño a los tejidos por los que pasa.⁽³²⁾ La RT ocasiona efectos secundarios, que dependen del tipo de tratamiento y de la localización, tipo y tamaño de la lesión.^(28,29) La tabla 1 recoge las variantes terapéuticas en función del tipo de tumor.⁽³³⁾

Tabla 1- Resumen de tratamientos para tumores primarios de alto grado de malignidad

Tipo de tumor	Grado	Opciones de tratamiento establecidas
Astrocitoma anaplásico	III	1. Cirugía más RT, con o sin quimioterapia 2. Cirugía con quimioterapia
Oligodendroglioma anaplásico	III	Cirugía más RT, con o sin quimioterapia
Oligoastrocitoma anaplásico	III	Cirugía más RT, con o sin quimioterapia
Ependimoma anaplásico	III	Cirugía más RT
Glioblastoma multiforme	IV	1. Cirugía más RT y quimioterapia 2. Cirugía más RT 3. Polímero con carmustina en cirugía inicial 4. RT y quimioterapia simultáneas

RT: radioterapia.

Fuente: elaboración propia.

Quimioterapia

El tratamiento farmacológico de tumores cerebrales se indica prequirúrgico, para reducir tamaño tumoral o porque la cirugía no puede llevarse a cabo;⁽²⁹⁾ o después de la cirugía, asociado o no a la radioterapia.⁽³²⁾ En el glioblastoma (GBM) la quimioterapia con temozolamida (TMZ) ha demostrado un claro beneficio y es hoy el estándar de tratamiento asociado a radioterapia posquirúrgica.^(12,14) En otros tumores de alto grado como los oligodendrogliomas anaplásicos (OA) o los oligoastrocitomas anaplásicos (OAA), está protocolizada la quimioterapia con procarbina, lomustina y vincristina.^(28,8)

A criterio de los autores, resultan insuficientes los métodos de tratamiento descritos anteriormente, pese a los avances que promuevan, para los pacientes con tumores gliales de alto grado, en especial los recurrentes, que constituyen un escenario prácticamente huérfano de terapia convencional. Aunque a continuación se presenten avances, no debe olvidarse impulsar el crecimiento científico en estas esferas clásicas de tratamiento oncológico.

Terapias biológicas

Los avances en la inmunología producen cambios en los paradigmas del manejo del cáncer. Surge la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales, vacunas terapéuticas y una comprensión profunda de los fenómenos involucrados en la interacción entre el tumor y el sistema inmune. Se acomete la evaluación clínica de la vacunación de células dendríticas (CD), los inhibidores del receptor de la tirosina quinasa, terapia génica vírica y virus oncolíticos^(34,35,36) entre otros. Las especificidades de cada una de estas variantes se recogen más adelante.

En la tabla 2 se exponen opciones de tratamiento en evaluación para tumores primarios de SNC.

Tabla 2 - Opciones de tratamientos en evaluación clínica para tumores del SNC

Opción terapéutica	Mecanismo de acción	Fármaco
Vacunación con células dendríticas	Se cargan CD aisladas con antígenos de tumores, se estimulan con citocinas y se devuelven al paciente. Las CD muestran al sistema inmunitario tumores que ya existían en el cuerpo, pero que no se habían reconocido y combatido como tales, lanzando las defensas inmunitarias contra el tumor.	DCVax® – L Rindopepimut®
Tratamiento génico viral	La terapia génica oncológica propone reemplazar o alterar la expresión de algunos genes que promueven el proceso tumoral. Por ejemplo, la pérdida de genes supresores del tumor (como el gen p53) y la sobreexpresión de oncogenes (como K-ras) se han identificado en varias neoplasias.	Timidina kinasa de herpes simplex
Inhibidores de receptores tipo tirosina cinasa: bloquean la señalización del receptor y finalmente inhiben el crecimiento, la proliferación, la diferenciación y la angiogénesis celular	Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)	Gefitinib, Cediranib, Vandetanib, Atatinib, Erlotinib
	Inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR)	Pazopanib, Tivozanib, Bevacizumab
	Inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)	Imatinib, Sunitinib
Inhibición de puntos de control inmunitario	Inhibidores de la proteína de muerte programada 1 (PD-1)	Nivolumab, Pembrolizumab
	Inhibidores de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4)	Ipilimumab
	Inhibidores de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO)	Idoximod
Citoquinas	Regulan la activación, proliferación y diferenciación de varios tipos de células	Interleukinas, interferones
Terapia TAM	Los macrófagos asociados a tumores activados facilitan la invasión de células de glioma. La inhibición de estas interacciones puede reducir la invasión.	Minociclina, Ciclosporina A, Propentofilina, Inhibidores de factores

		estimulantes de colonias
Terapia CAR	Terapia celular adoptiva con linfocitos T maduros que expresan receptores de antígenos quiméricos	CAR dirigidos a IL13R α 2, EGFRvIII, HER2 y CD 70

CD: células dendríticas; CAR: receptores de antígeno quimérico; TAM: macrófagos asociados a tumores.

Fuente: elaboración propia.

Vacunación con células dendríticas

Las respuestas inmunes citotóxicas y la memoria inmunológica inducidas por la inmunoterapia podrían prevenir la recurrencia del tumor. Las células dendríticas (CD), la célula presentadora de antígeno y las células T inhiben la progresión tumoral. La inmunoterapia basada en CD es un enfoque novedoso de inmunoterapia específica en tumores gliales de alto grado. Aunque se han logrado avances en su uso experimental, existen desafíos que abordar para la traducción clínica.^(37,38) CDVax-L utiliza CD autólogas, expuestas a un lisado de tejido tumoral del paciente, estimuladas para que se activen y son posteriormente reinyectadas al paciente. El proceso es complicado, pero tendría la ventaja de ser personalizado.⁽³⁷⁾ Rindopepimut es una vacuna peptídica que produce respuesta inmune humoral y celular contra el EGFR truncado, presente únicamente en las células gliomatosas del 20 % de los pacientes con GBM. Su combinación con bevacizumab mostró un aumento en la respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) contra el uso de bevacizumab como monoterapia; esto pudiera deberse a una acción potenciadora de respuesta inmune porque favorece la maduración de CD.⁽³⁸⁾

Tratamiento génicoviral

La terapia genética antineoplásica consiste en introducir genes en el tejido tumoral para obtener el efecto deseado. Las estrategias son: introducción de genes suicidas, introducción de genes que potencien la respuesta inmune antitumoral e introducción de genes supresores de tumores que restauren el control de la multiplicación celular y la apoptosis.⁽³⁹⁾ Los genes se inyectan en el tumor mediante

un procedimiento quirúrgico, para introducir el ADN a las células se usa un vector, por ejemplo, un virus replicación-deficiente con tropismo selectivo o preferencial por células tumorales. Existen varios tipos de vectores como retrovirus y adenovirus, sistemas sintéticos como liposomas o nanopartículas y células portadoras de genes terapéuticos, especialmente de células de tipo troncal, que tienen capacidad migratoria y tropismo por las células gliomatosas.⁽³⁹⁾

Dentro de los genes suicidas se encuentra la timidina kinasa de herpes simplex, enzima que no existe en las células humanas y que hace que este virus sea sensible al ganciclovir porque lo transforma en ganciclovir trifosfato que es el metabolito tóxico para las células que estén sintetizando ADN. Se introduce este gen a las células tumorales y luego se administra ganciclovir, produciendo la muerte de las células que están en replicación; esto tiene además un efecto “espectador inocente” consistente en la destrucción de células tumorales adyacentes no infectadas por el gen.⁽⁴⁰⁾

Los autores consideran que tanto la vacunación con células dendríticas como el tratamiento génico viral ofrecen una seguridad relativa y una eficacia prometedora en el manejo del glioma. Sin embargo, deben realizarse estudios a gran escala, imprescindibles para determinar si se pueden utilizar como terapia estándar. Igualmente habría que considerar combinaciones terapéuticas con otras variantes que se describen más adelante y que hasta el momento de la presente revisión, no se encuentran propuestas como EC, ni siquiera en fases tempranas. La figura muestra estas estrategias.

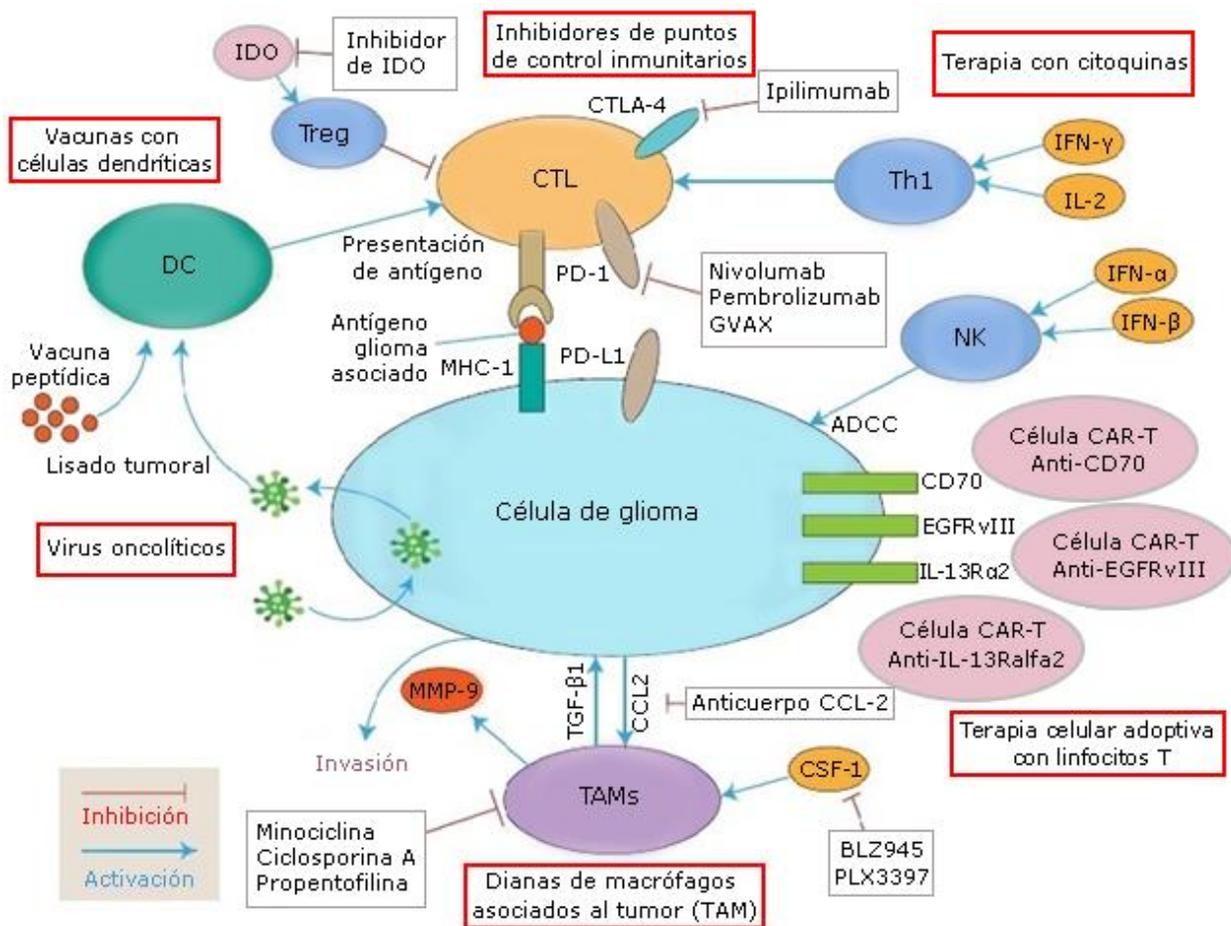


Fig. 1 - Estrategias actuales de inmunoterapia en glioma.

Modificado de Xu y otros.⁽⁴⁵⁾

Inhibidores de receptores tipo tirosina quinasa

La vía de señalización del receptor tirosina quinasa (RTK) es una de las principales involucradas en los GBM. Las mutaciones del EGFR se presentan en el 45 % de las muestras estudiadas, también se encuentran aberraciones en el PDGFR y mutaciones en el VEGFR. Dado que GBM es un tumor sólido que depende de la angiogénesis, se observa una red vascular tumoral aberrante y una expresión aumentada de VEGF.⁽⁴¹⁾

- Inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico. La proteína EGFR está desregulada en los glioblastomas (30 % al 60 % de los casos), lo que lleva a un crecimiento celular desenfrenado, replicación y aumento en la agresividad tumoral. Los pacientes con glioblastomas EGFR anormal pueden

tener supervivencias más cortas. Los anticuerpos monoclonales anti-EGFR se dirigen al dominio de unión del ligando extracelular del receptor y bloquean su activación. Se presumía que las terapias anti-EGFR en pacientes con GBM con sobreexpresión de EGFR podrían inhibir la proliferación y provocar la muerte celular, pero no se observaron beneficios en la SG con su empleo. Se presentaron eventos adversos esperados no graves.⁽⁴²⁾

- Inhibidores del receptor de factor de crecimiento del endotelio vascular. El VEGF es un potente estimulador del crecimiento celular endotelial y regulador del crecimiento normal y patológico de los vasos sanguíneos. Es producido por las células tumorales y en el estroma asociado al tumor. Al unirse al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y previniendo su interacción con los RTK de VEGF, VEGFR1 y VEGFR2 en la superficie de las células endoteliales, el anticuerpo monoclonal humanizado (AcmH) bevacizumab inhibe el crecimiento de GBM en ratones. Mecanismos antitumorales adicionales incluyen el papel potencial de bevacizumab en agotar los nichos perivasculares e hipóxicos para células madre cancerosas que median la recurrencia del tumor post tratamiento. Los estudios que utilizan esta terapia demuestran antiedema exclusivo pero sin efecto antitumoral. Falta evidencia de efecto directo de bevacizumab en humanos.⁽⁴³⁾ Estudios clínicos fase II con tivozanib y pazopanib en GBM recurrente mostraron actividad antitumoral limitada sin extensión de SLP.
- Inhibidores del receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas. Imatinib inhibe los receptores A y B de PDGF y es un radiosensibilizante para glioma *in vitro* y en modelos ortotópicos de GBM *in vivo*. Estudios preclínicos prometedores condujeron al inicio de EC, y aunque fue tolerado en GBM recurrentes, mostró actividad antitumoral limitada. Un estudio fase III posterior combinando imatinib con hidroxiurea tampoco evidenció beneficios. Sunitinib inhibe PDFR y VEGFR, o sea, reduce vascularización y desencadena apoptosis. En modelos preclínicos, el sunitinib induce apoptosis *in vitro* y mejora supervivencia. En un modelo de ratón en

monoterapia y en combinación con dosis bajas de radioterapia se retrasó el crecimiento tumoral y aumentó la supervivencia. Pero un ensayo fase II y una revisión de la literatura indicó que sunitinib tiene actividad clínica limitada en GBM recurrentes.⁽⁴⁴⁾

El campo prometedor de los inhibidores de receptores tirosina quinasa ha sido, a criterio de los autores, ampliamente estudiado. Lamentablemente no ha dado los resultados esperados en cuando a efecto para los GBM recurrentes, ni siquiera en combinaciones terapéuticas.

Inhibición de puntos de control inmunitario

Se ha demostrado la naturaleza inmunosupresora del GBM, que regula las respuestas inmunitarias antitumorales. Sus células expresan niveles aumentados de factores inmunosupresores tales como el ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1) e indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), que limitan la presentación de antígenos glioma asociados. Estudios anteriores en ratón han demostrado que la inhibición terapéutica de IDO, CTLA-4 o PD-L1 reduce la infiltración tumoral y aumenta la supervivencia. El bloqueo de los puntos de control inmunológico (PCI) parece una prometedora estrategia en la inmunoterapia de glioma.⁽⁴⁵⁾

- Inhibición de la proteína 1 de muerte programada. PD-L1 es una molécula de PCI relacionada con la muerte celular, su activación suprime la actividad linfocitaria y media la evasión inmunológica por las células cancerosas, se sobre expresa en tejidos de glioma humano y se relaciona con el grado tumoral. Un estudio con células de glioma ortotópico (GSC) en ratón para evaluar supervivencia, fue de 44 días en el grupo con células NK PD-1 inhibidas, en el grupo con células NK no inhibidas fue 35 días y en el grupo control fue 29 días. El bloqueo de PD-1 podría promover la citotoxicidad de las células NK contra GSC. La combinación de inhibidores de PD-1 con otros enfoques terapéuticos está en investigación.⁽⁴⁵⁾

El nivolumab, un AcmH aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para GM irresecables combinado con ipilimumab, un AcmH de proteína 4 asociada a linfocitos T tóxicos (CTLA4).

La combinación de nivolumab e ipilimumab no mejora la SG (9,2 meses). La monoterapia con nivolumab fue mejor tolerada con SG de 10.4 meses. El pembrolizumab es un AcmH con actividad clínica sólida y seguridad aceptable. Un ensayo con pembrolizumab neoadyuvante en pacientes con glioblastoma mejoró las respuestas inmunes locales y sistémicas. La inmunoterapia anti-PD-1 ha sido evaluada en 33 EC hasta la fecha.⁽⁴⁵⁾

- Inhibición de proteína 4 asociada a linfocitos T tóxicos. CTLA-4 es un receptor de proteína que se une a B7 y bloquea las respuestas inmunitarias. Sus ligandos CD80 y CD86 también son ligandos del receptor coestimulador CD28. Como CTLA-4 tiene mayores afinidades por ambos ligandos que CD28, inhibe la activación de CD28, lo que suprime la actividad de las células T. Un estudio anterior mostró que los gliomas tenían una expresión elevada de CTLA-4, correlacionable con la progresión. En estudios preclínicos un anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4 aumenta el nivel de células T, lo que mejora SG. La combinación de anti-CTLA-4 con anticuerpos anti-PD-1 curan el 75 % de los glioblastomas en comparación con el 50 % y el 15 % para anti-PD-1 y anticuerpos anti-CTLA-4, respectivamente.⁽⁴⁵⁾ Se realizan EC de seguridad y tolerabilidad de ipilimumab combinado con nivolumab, temozolamida o radiación. Se evalúan los cambios inmunológicos que se producen en el GBM tratado con tremelimumab, otro AcmH anti-CTLA-4.⁽⁴⁵⁾
- Inhibición de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa. La IDO es una enzima predominante extrahepática intracelular en macrófagos. La IDO es inducible y limitante de velocidad en el catabolismo del triptófano, con función inmunomoduladora y reductora de la actividad de las células T. La evidencia indica que la activación de IDO ayuda a las células tumorales a escapar de la vigilancia inmunitaria. Un metaanálisis reciente reveló que la sobreexpresión de IDO1 se asoció con mal pronóstico en varios tipos de cáncer, incluido gliomas. También se ha referido que un inhibidor de IDO con quimiorradioterapia o con Temozolamida prolongó la supervivencia y redujo el crecimiento tumoral en ratones con GBM. La actividad antitumoral puede

provenir de la promoción de células T CD3 +, CD4 + y CD8 +.⁽⁴⁵⁾ Se necesitan más estudios para explorar una estrategia que utilice inhibidores de IDO. Aunque limitados por la enfermedad, los inhibidores de puntos de control inmunitario ofrecen, en opinión de los autores, alguna esperanza para tratar los GBM, aunque debe insistirse en las combinaciones terapéuticas. La investigación en este campo no ha terminado, y cada día se desarrollan enfoques novedosos.

Citoquinas

Las citoquinas son proteínas que regulan y coordinan el comportamiento del sistema inmunitario, mejorando la actividad antitumoral, por lo que se utilizan para tratar cáncer.

- Interleucinas. Es una citoquina elaborada por los linfocitos T. La administración combinada del virus del herpes simple tipo 1 timidina quinasa (HSV-TK) y genes que codifican IL-2 a pacientes con GBM recurrente fue bien tolerada, con respuesta tumoral en el 50 % de los pacientes. Otro estudio fase I evaluó seguridad de una proteína recombinante quimérica de IL-4 y *Pseudomonas exotoxina* (IL-4-PE) en pacientes con GBM recurrente; se detectaron efectos adversos, pero no se atribuyeron muertes a la terapia. La IL-13 se deriva de las células Th2 y comparte un receptor común con la IL-4.⁽⁴⁵⁾ Un estudio fase I confirmó seguridad de una combinación de IL-13 y *Pseudomonas aeruginosa* exotoxina A, denominado IL-13-PE38QQR, en pacientes con tumores cerebrales de alto grado de malignidad recurrentes, cuando se evaluó efecto, la SLP se prolongó (17.7 semanas frente a 11.4). No se llegaron a conclusiones de eficacia de IL-2 e IL-4, pero estas estrategias son seguras. Las toxinas dirigidas de IL-13 se pueden usar como adyuvantes en la terapia para GBM pero su aplicación requiere más estudios.⁽⁴⁵⁾
- Interferones. Los IFNs fueron los primeros reguladores endógenos con demostrada acción anti-angiogénica, se clasifican principalmente en tres grupos: tipo I (IFN- α e IFN- β), tipo II (IFN- γ) y tipo III (IFN- λ). Los IFNs tipo I

regulan negativamente la expresión de moléculas proangiogénicas como: factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF), interleuquinas (IL)-8, matrix metaloproteinasas (MMP)-2 y MMP-9.⁽⁴⁶⁾ IFN tipo II también es conocido como interferón inmune, y es activado por la IL12, son liberados por linfocitos T colaboradores de tipo 1 pero bloquean la proliferación de linfocitos colaboradores de tipo 2, lo anterior resulta en la inhibición de la respuesta inmune Th2 y una posterior inducción de respuesta Th1. Los IFN tipo III se unen a un receptor complejo heterodimérico, compuesto de dos subunidades, IL-28R λ (IFN λ R1) (expresión restringida a células epiteliales, hepatocitos, melanocitos y células neuronales) e IL-10R β (IFN λ R2). Los IFN tipo III luego de unirse a su receptor, provocan un cambio conformacional sobre los receptores IFN λ R1 e IFN λ R2, que asocia Jak1 (Janus quinasa 1) a IFN λ R1 y Tyk2 (tirosinaquinasa 2) a IFN λ R2 y siguen una cascada de señalización similaral IFN I.⁽⁴⁷⁾

Dos ensayos fase II⁽⁴⁵⁾ demostraron que IFN- α mejoró la eficacia de TMZ en pacientes con GBM recurrente, comparado con controles históricos. Un ensayo fase I mostró que adicionar IFN- β a quimiorradioterapia estándar con TMZ podría prolongar SG en pacientes con GBM, con buena tolerancia. Un ensayo multicéntrico analizó un gen que codifica IFN- β a través de liposomas catiónicos para pacientes con GBM, dos de cada cinco pacientes lograron más del 50 % de reducción tumoral y la SG fue mayor que en los controles históricos. Las funciones de IFN- γ y del IFN- λ en el tratamiento del glioma requieren evaluación adicional. Resultados de estudios sugieren que tienen potencial como complementos prometedores en otros enfoques terapéuticos.

Los autores consideran que las citoquinas, empleadas de modo convencional para GBM, son prácticamente una terapia abandonada, sin embargo, con enfoques novedosos como los planteados anteriormente para interleucinas e interferones, pudiera explorarse un nuevo campo de combinación que enriqueciera el escaso arsenal disponible, siempre considerando hacer estudios bien estratificados para acercarse al paradigma de medicina personalizada.

Terapia TAM

Los macrófagos asociados a tumores (TAM) pueblan el microambiente tumoral para promover su progresión. Las microglías representan un componente principal del sistema inmunológico innato en el sistema nervioso central, pues polarizan en el subtipo proinflamatorio M1 o el subtipo M2 inmunosupresor. Se ha confirmado mayor número de TAM en gliomas de alto grado y su expresión se asocia con la lesión tumoral, la respuesta y la SG. Después de la activación, se secreta TGF- β 1 por la microglia y se promueve la invasión del glioma, donde la MMP-9 juega un papel crucial. En la línea celular U87 de glioma cocultivadas con microglia, la expresión de antiqumiocina ligando 2 (CCL2) es significativamente superior, lo que mejora la invasión de células de glioma con alto nivel de IL-6 en el medio de cultivo. La administración de un anticuerpo CCL-2 en ratones inhibió la infiltración de microglia y su combinación con temozolomida prolongó SG.⁽⁴⁵⁾

Los TAM dependen del factor estimulante de colonias (CSF) para diferentes procesos, BLZ945, un inhibidor de CSF-1, se ha utilizado para diana de TAM en modelos de glioblastoma de ratón. La inhibición de CSF-1 podría disminuir la frecuencia de macrófagos M2 en poblaciones TAM, lo que conduce a mayor supervivencia y regresión tumoral. Estos efectos terapéuticos no se han observado en EC.PLX3397 es un inhibidor de CSF-1 que puede atravesar la barrera hematoencefálica en animales vivos, reduciendo la cantidad de microglia asociada al tumor y aliviando la invasión en ratones con glioblastoma. Un estudio fase I evaluó seguridad y eficacia de PLX3397 en pacientes con GBM recurrente, fue bien tolerado pero sin efecto terapéutico.⁽⁴⁵⁾

El antibiótico minociclina atenúa la expresión de MMPs microgliales, pudiera suprimir la invasión del glioma y se puede combinar de forma segura con radiación y bevacizumab en GBM recurrentes. La ciclosporina A reduce la proliferación de gliomas y la angiogénesis al inhibir la filtración de microglía. Se han detectado efectos similares con propentofilina. Los TAM contribuyen a la formación y mantenimiento de inmunosupresión y migración de células tumorales y promueven

la angiogénesis. Se espera que la inmunoterapia dirigida a los TAM demuestre potencial en el tratamiento del GBM.⁽⁴⁵⁾

Terapia CAR-T

La terapia celular adoptiva con linfocitos T maduros que expresan receptores de antígeno quimérico (CAR) es muy novedosa. Los CAR están compuestos por un dominio de unión específico de antígeno (ectodominio), que codifica las regiones variables de un anticuerpo monoclonal, unidos entre sí como un anticuerpo monocatenario, fusionado a un dominio transmembrana, y a su vez, de dominios de señalización citoplasmáticos (endodominio). Los CAR de primera generación contenían solo un dominio de señalización (CD3), la tecnología ha evolucionado para incorporar dominios de señalización adicionales que incluyen moléculas coestimuladoras (CD28, 4-1BB, OX40) para mejorar la activación de los linfocitos T (CAR de segunda y tercera generación). En la mayoría de los casos, los linfocitos CAR-T son células autólogas. Después que un antígeno se une al ectodominio, el dominio CD3 transmite una señal de activación que es perpetuada por los dominios de moléculas coestimuladoras.^(45,48)

Se han desarrollado múltiples CAR para atacar el glioma, incluidos los dirigidos a IL13R α 2, EGFRvIII, HER2 y CD70. La administración intracraneal de células de primera generación IL13R α 2 CAR-T en pacientes con GBM fue tolerable, con actividad antitumoral prometedora. Las células de segunda generación CAR-T/IL13R α 2 incluyeron un dominio de coestimulación CD137 y se ha utilizado una plataforma artificial para enriquecer la memoria de las células T. Su eficacia y persistencia fueron superiores a los de primera generación en ratón con GBM. Se detectó CD70 como un nuevo ligando inmunosupresor de IDH salvaje en tumores de bajo grado, la expresión de CD70 se asoció con una supervivencia deficiente y las células CAR-T/CD70 podrían retroceder específicamente al glioblastoma CD70+.⁽⁴⁵⁾

Durante la terapia CAR-T, las variantes de escape de antígeno pueden conducir a la recidiva tumoral. Sin embargo, las células CAR-T en tándem, incluidas las dirigidas

a HER2 e IL13R α 2, pueden disminuir el escape de antígeno, aumentar la respuesta y mejorar la supervivencia en modelos de ratón con glioblastoma. En la actualidad se realizan varios ensayos que utilizan células CAR-T, su eficacia es moderada por complicaciones potencialmente mortales: el síndrome de liberación de citoquinas y el síndrome de neurotoxicidad de las células efectoras inmunitarias.^(45,48) Hasta la fecha, la estrategia de inhibición de TAM solo se ha evaluado en modelos animales y en pequeños EC sin aprobación de la FDA. Los autores consideran justificados estudios adicionales para mejorar la comprensión de la correlación entre gliomas y TAM, para proporcionar estrategias prácticas de aplicación clínica. Por otra parte, la utilización de células CAR-T puede apuntar con precisión a las células tumorales, por lo que aumentan la eficacia, pero también reducen la toxicidad concurrente. Pero la eficacia de la terapia con CAR-T sigue siendo moderada debido en parte a la función limitada de las células T en el tumor. Se han desarrollado nuevas estrategias para mejorar las células CAR-T, que hacen esperar resultados superiores.

Los autores consideran que se están desarrollando estrategias novedosas y prometedoras. Por ejemplo, los virus oncolíticos pueden destruir las células tumorales, y luego los lisados tumorales liberados pueden estimular respuestas inmunes, que podrían mejorarse con vacunas de células dendríticas e inhibidores de puntos de control inmunitarios. Los virus también pueden ser utilizados como vectores para la transducción de genes que codifican citoquinas y otros genes suicidas para matar células tumorales. Pero la combinación de las inmunoterapias debe basarse en un conocimiento profundo de los mecanismos subyacentes, que harían la combinación viable y segura.

Investigaciones clínicas

Es notable la cantidad de EC que se encuentran en ejecución para tratar los tumores cerebrales de alto grado de malignidad, en especial con numerosas combinaciones de terapias. La tabla 3 muestra algunos ejemplos con medicamentos ya descritos.⁽²⁷⁾

Tabla 3-Ensayos clínicos en fases tempranas (1-2) en gliomas malignos

Código del estudio	Terapias o fármacos	Condición clínica
NTC04396717	Pritumumab	Tumores cerebrales primarios malignos
NTC02303678	D2C7-IT: inmunotoxina recombinante compuesta por un fragmento de anticuerpo doble específico dirigido a EGFRwt y EGFRvIII y una forma genéticamente modificada de la exotocina de Pseudomonas, PE38-KDEL	Gliomas malignos, tumores cerebrales recurrentes
NTC04732065	ONC206: antagonista selectivo de receptores de dopamina tipo D2 (DRD2/3/4) en concentraciones nanomolares con actividad antitumoral de amplio espectro Radioterapia estándar	Gliomas malignos, tumores cerebrales recurrentes
NTC04552886	Inmunoterapia con células dendríticas TH-1	GBM
NTC04165941	Inmunoterapia resistente a fármacos	Gliomas malignos
NTC03681028	Terapia individualizada	GBM recurrentes
NTC03213002	Capecitabine+Temozolamida	GBM
NTC03890952	Nivolumab+Bevacizumab	Tumores cerebrales recurrentes
NTC02179086	Radioterapia tridimensional Radioterapia de intensidad modulada Radioterapia de haz de protones Radioterapia de haz de fotones Temozolamida	Glioblastoma de células gigantes GBM Gliosarcoma
NTC03973918	Ecorafenib/Binimetinib	Gliomas malignos
NTC04762069	Berubicin/Lomustine	GBM

GBM: glioblastoma multiforme.

Los códigos de los estudios clínicos corresponden al banco de datos de estudios clínicos público de Estados Unidos, referidos en *Tratamiento de los tumores del sistema nervioso central en adultos (PDQ®) – Versión para profesionales de salud* publicada originalmente por el Instituto Nacional del Cáncer 2020

<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cerebro/pro/tratamiento-cerebro-adultos-pdq>

Desde el 2011 se ejecuta en el Hospital Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro de Villa Clara, Cuba, un proyecto de investigación para evaluar la efectividad y seguridad de la aplicación de una combinación de interferones en pacientes con tumores cerebrales de alto grado. Hasta la fecha, los resultados han sido favorables

lo que lleva a considerar en el futuro esta variante farmacológica como una posible nueva línea de tratamiento. Los últimos años han sido testigos de un gran progreso en los aspectos fundamentales de la inmunoterapia para el cáncer. La aplicación de varios enfoques inmunoterapéuticos, especialmente estrategias de combinación, han demostrado alguna eficacia contra el glioblastoma multiforme. La asociación de inhibidores del punto de control inmunitario con radioterapia parece ser una estrategia prometedora, sin embargo, las reacciones de disparidad en los estudios indican la necesidad de realizar investigaciones adicionales para evaluar la eficacia en grupos específicos de pacientes.

Las estrategias actuales aún resultan insuficientes para el manejo de la enfermedad, aunque están ejecutando numerosos EC, que en el futuro proveerán de nuevas herramientas terapéuticas para el manejo de la enfermedad, en especial en lo que a combinaciones se refiere.

Referencias bibliográficas

1. Contreras L. Epidemiología de tumores cerebrales. Revista Médica Clínica Las Condes. 2017 [acceso 29/01/2021];28(3). DOI: [10.1016/j.rmclc.2017.05.001](https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.05.001)
2. Díaz J, Reyes M, Rodríguez L, Sierra E. Medios diagnósticos y tratamientos actuales del glioblastoma multiforme. Revista Progaleno. 2020 [acceso 29/01/2021];3(2). Disponible en: <http://www.revprogaleno.sld.cu/index.php/progaleno/article/view/165>
3. Lukas R, Wainwright D, Ladomersky E, Sachdev S, Sonabend A, Stupp R. Diagnosed Glioblastoma: A Review on Clinical Management. Oncology (Williston Park). 2019 [acceso 29/01/2021];33(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7278092/>
4. You S, Hara A, Kanayama T, Noguchi K, Niwa A, Miyai M, et al. Treatment Strategies Based on Histological Targets against Invasive and Resistant Glioblastoma. Journal of Oncology. 2019 [acceso 28/12/2020];3(2):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jo/2019/2964783/>

5. Schenk R. Neuroonkologische therapiekonzepte zur behandlung von astrozytomen höheren malignitätsgrades und rezidivlokalisierung. [Tesis Doctoral en Internet]. [Alemania]: Universidad Ratisbona; 2019 [acceso 28/12/2020]. [aprox. 82 p.]. Disponible en: <https://epub.uni-regensburg.de/40710/1/Neuroonkologische%20Therapiekonzepte%20Astrozytom%20und%20Rezidivlokalisierung%28ohne%20CV%29.pdf>
6. Ocampo MI, Gómez JC, Feo OH. Epidemiología y caracterización general de los tumores cerebrales primarios en el adulto. Univ. Med. 2018 [acceso 10/12/2020];60(1). Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/24470>
7. Comas AS. Glioblastoma tras radioterapia: estudio de la supervivencia y del patrón de recaída en relación con la localización de la lesión respecto a la zona subventricular y la dosis de radiación recibida en dicha área. [Tesis Doctoral en Internet]. [Barcelona, España]: Universidad Autónoma de Barcelona; 2018. [acceso 28/12/2020]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=271553>
8. Bruna J, Alemany M. Perspectiva histórica de los estudios con mayor impacto en el tratamiento de los gliomas. REV NEUROL. 2020 [acceso 28/12/2020];70(06). Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2019144>
9. Patel A, Fisher J, Nichols E, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, et al. Global, regional, and national burden of brain and other CNS cancer, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet Neurology. 2019 [acceso 06/01/2021];18(4). Disponible en: [https://sci-hub.se/10.1016/S1474-4422\(18\)30468-X](https://sci-hub.se/10.1016/S1474-4422(18)30468-X)
10. Pouchieu C, Gruber A, Berteaud E, Ménégon P, Monteil P, Huchet A, et al. Increasing incidence of central nervous system (CNS) tumors (2000-2012): findings from a population based registry in Gironde (France). BMC Cancer. 2018; 18(1):[aprox. 13p.]. DOI: [10.1186/s12885-018-4545-9](https://doi.org/10.1186/s12885-018-4545-9)
11. Ibrahim A, Leen S, Ahlam A, Amal A, Shahad A, Ossama M. Does brain tumor epidemiology differ from place to another? Saudi single tertiary care center

experience. Biomedical Research. 2018 [acceso 06/12/2021];29(14). Disponible en: <https://www.biomedres.info/biomedical-research/does-brain-tumor-epidemiology-differ-from-place-to-another-saudi-single-tertiary-care-center-experience-10638.html>

12. Khan S, Kambris M, AlShamsi ET. Epidemiology of brain tumors in the United Arab Emirates: a National Registry Cross-sectional Study. BMC Neurol. 2020; 20(301). DOI: [10.1186/s12883-020-01869-z](https://doi.org/10.1186/s12883-020-01869-z)

13. Mudassar F, Shen H, O'Neill G, Hau E. Targeting tumor hypoxia and mitochondrial metabolism with anti-parasitic drugs to improve radiation response in high-grade gliomas. J Exp Clin Cancer Res. 2020;39(208). DOI: [10.1186/s13046-020-01724-6](https://doi.org/10.1186/s13046-020-01724-6)

14. Ostrom Q, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. Neuro-oncology. 2019; 21(5). DOI: [10.1093/neuonc/noz150](https://doi.org/10.1093/neuonc/noz150)

15. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling AV, Webster DF, Hiroko KC, *et al.* The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. Acta Neuropathol. 2016;131(6). DOI: [10.1007/s00401-016-1545-1](https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1)

16. Ge C, Gu I, Jakola AS, Yang J. Deep semi-supervised learning for brain tumor classification. BMC Med Imaging. 2020;20(87). DOI: [10.1186/s12880-020-00485-0](https://doi.org/10.1186/s12880-020-00485-0)

17. Kienzler JC, Zakelis R, Marbacher S, Bähler S, Schwyzer L, Remonda E, *et al.* Changing the paradigm of intracranial hypertension in brain tumor patients: a study based on non-invasive ICP measurements. BMC Neurol. 2020;20(268). DOI: [10.1186/s12883-020-01837-7](https://doi.org/10.1186/s12883-020-01837-7)

18. Romo CG, Palsgrove DN, Sivakumar A, Elledge CR, Kleinberg LR, Chaichana KL, *et al.* Widely metastatic IDH1-mutant glioblastoma with oligodendroglial features and atypical molecular findings: a case report and review of current challenges in molecular diagnostics. Diagn Pathol. 2019;14(16). DOI: [10.1186/s13000-019-0793-5](https://doi.org/10.1186/s13000-019-0793-5)

19. Liu Z, Liu H, Liu Z, Zang J. Oligodendroglial tumours: subventricular zone involvement and seizure history are associated with CIC mutation status. *BMC Neurol.* 2019; 19(134). DOI: [10.1186/s12883-019-1362-y](https://doi.org/10.1186/s12883-019-1362-y)
20. Rivero S, Lau LS, Stampar M, Staal J, Zhang H, Gordish H, *et al.* Proteomic analysis of Medulloblastoma reveals functional biology with translational potential. *Acta neuropathol commun.* 2018;6(48). DOI: [10.1186/s40478-018-0548-7](https://doi.org/10.1186/s40478-018-0548-7)
21. Wuputra K, Ku CC, Wu DC, Lin YC, Saito S, Yokoyama KK. Prevention of tumor risk associated with the reprogramming of human pluripotent stem cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;39(100). DOI: [10.1186/s13046-020-01584-0](https://doi.org/10.1186/s13046-020-01584-0)
22. Poulsen AH, Hvidtfeldt UA, Sørensen M, Puett R, Ketznel M, Brandt J, *et al.* Intracranial tumors of the central nervous system and air pollution – a nationwide case-control study from Denmark. *Environ Health.* 2020;19(81). DOI: [10.1186/s12940-020-00631-9](https://doi.org/10.1186/s12940-020-00631-9)
23. Buecker R, Hong ZY, Liu XM, Jaenke G, Lu P, Schaefer U. Risk factors to identify patients who may not benefit from whole brain irradiation for brain metastases - a single institution analysis. *Radiat Oncol.* 2019;14(41). DOI: [10.1186/s13014-019-1245-9](https://doi.org/10.1186/s13014-019-1245-9)
24. Rueß D, Weyer V, Tutunji J, Grau S, Kocher M, Hoevens M, *et al.* Stereotactic radiosurgery of benign brain tumors in elderly patients: evaluation of outcome and toxicity. *Radiat Oncol.* 2020;15(274). DOI: [10.1186/s13014-020-01714-0](https://doi.org/10.1186/s13014-020-01714-0)
25. Yan X, Wang H, Li C, Yuanxiang Lin Y, Lin L, Zhu S, *et al.* Endoscopically controlled surgery with open hemilaminectomy for the treatment of intradural extramedullary tumors: an operative technique and short-term outcomes of 20 consecutive cases. *Chin Neurosurg JI.* 2021;7(1). DOI: [10.1186/s41016-020-00222-0](https://doi.org/10.1186/s41016-020-00222-0)
26. Neville IS, Ureña FM, Quadros DG, Solla D, Fontes M, Marquez C, *et al.* Safety and costs analysis of early hospital discharge after brain tumour surgery: a pilot study. *BMC Surg.* 2020;20 (105). DOI: [10.1186/s12893-020-00767-y](https://doi.org/10.1186/s12893-020-00767-y)
27. Shkarubo AN, Chernov IV, Ogurtsova AA, Chernov VE, Borisov OV, Koval KV, *et al.* Cranial nerve monitoring in endoscopic endonasal surgery of skull base tumors

(observing of 23 cases). Chin Neurosurg JI. 2018;4(38). DOI: [10.1186/s41016-018-0146-3](https://doi.org/10.1186/s41016-018-0146-3)

28. Wang J, Hu G, Quan X. Analysis of the Factors Affecting the Prognosis of Glioma Patients. Open Med (Wars). 2019 [acceso 28/12/2020];14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6463817/>

29. Rivero RJ, Ramírez CA, Rivero J. Tratamiento del glioma cerebral de alto grado en el paciente adulto. Univ Méd Pinareña. 2020 [acceso 10/01/2021];16(1):e389. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/389>

30. Morabito R, Alafaci C, Pergolizzi S, Pontoriero A, Lati G, Bonanno L, et al. DCE and DSC perfusion MRI diagnostic accuracy in the follow-up of primary and metastatic intra-axial brain tumors treated by radiosurgery with cyberknife. Radiat Oncol. 2019;14(65). DOI: [10.1186/s13014-019-1271-7](https://doi.org/10.1186/s13014-019-1271-7)

31. Ermiş E, Jungo A, Poel R, Blatti M, Meier R, Knecht U, et al. Fully automated brain resection cavity delineation for radiation target volume definition in glioblastoma patients using deep learning. Radiat Oncol. 2020;15(100). DOI: [10.1186/s13014-020-01553-z](https://doi.org/10.1186/s13014-020-01553-z)

32. Hong KT, Lee DH, Kim BK, Yul H, Yoon J, Hoon J, et al. Treatment outcome and long-term follow-up of central nervous system germ cell tumor using upfront chemotherapy with subsequent photon or proton radiation therapy: a single tertiary center experience of 127 patients. BMC Cancer. 2020;20(979). DOI: [10.1186/s12885-020-07484-y](https://doi.org/10.1186/s12885-020-07484-y)

33. Tratamiento de los tumores del sistema nervioso central en adultos. Atlanta: American Cancer Society [actualización 04/2021; acceso 14/01/2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cerebro/pro/tratamiento-cerebro-adultos-pdq>

34. Choi BD, Maus MV, June CH, Sampson JH. Immunotherapy for Glioblastoma: Adoptive T-cell Strategies. Clin Cancer Res. 2019;25(7). DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-18-1625](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1625)

35. Wang J, Shen F, Yao Y, Wang L, Zhu Y, Hu J. Adoptive Cell Therapy: A Novel and Potential Immunotherapy for Glioblastoma. *Frontiers in oncology*. 2020;10(59). DOI: [10.3389/fonc.2020.00059](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00059)
36. Lynes JP, Nwankwo AK, Sur HP, Sanchez VE, Sarpong KA, Ariyo O, et al. Biomarkers for immunotherapy for treatment of glioblastomas *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2020;8(000348). DOI: [10.1136/jitc-2019-000348](https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000348)
37. Jeremy D. Rudnick, Sarmiento JM, Uy B, Nuno M, Christopher J, et al. A phase I trial of surgical resection with Gliadel Wafer placement followed by vaccination with dendritic cells pulsed with tumor lysate for patients with malignant glioma. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020;74:[aprox.7p.]. DOI: [10.1016/j.jocn.2020.03.006](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.03.006)
38. Zhongtao L, Caibin G, Jihui T, Tongshan M, Xiangmei C, Andy L. The efficacy of dendritic cell vaccine for newly diagnosed glioblastoma: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Neurochirurgie*. 2021. 67(5):433-438 DOI: [10.1016/j.neuchi.2021.04.011](https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2021.04.011)
39. Valenzuela R. Nuevas terapias en el manejo de los gliomas de alto grado. *Rev. Med. Cin. Condes*. 2021;28(3). DOI: [10.1016/j.rmclc.2017.03.001](https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.03.001)
40. Rangel M, Aguilar E, Rojas A. Immunotherapy and gene therapy as novel treatments for cancer. *Colombia Médica*. 2017;48(3). DOI: [10.25100/cm.v48i3.2997](https://doi.org/10.25100/cm.v48i3.2997)
41. Kim G, Ko YT. Small molecule tyrosine kinase inhibitors in glioblastoma. *Archives of Pharmacal Research*. 2020;43(4). DOI: [10.1007/s12272-020-01232-3](https://doi.org/10.1007/s12272-020-01232-3)
42. Lee A, Arasaratnam M, Chan DLok Hang, Khasraw M, Howell VM, Wheeler H. Anti-epidermal growth factor receptor therapy for glioblastoma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;5(CD013238). DOI: [10.1002/14651858.CD013238.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013238.pub2)
43. Kim M, Umemura Y, Leung D. Bevacizumab and Glioblastoma. *The Cancer Journal*. 2018;24(4). DOI: [10.1097/PPO.0000000000000326](https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000326)
44. Taylor OG, Brzozowski JS, Skelding KA. Glioblastoma multiforme: an overview of emerging therapeutic targets. *Frontiers in oncology*. 2019 [acceso 21/04/2021];9(963). Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2019.00963/full>

45. Xu S, Tang L, Li X, Fan F, Liu Z. Immunotherapy for glioma: Current management and future application. *Cancer letter*. 2020;476. DOI: [10.1016/j.canlet.2020.02.002](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.02.002)
46. Li T, Kang G, Wang T, Huang H. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic gene therapy for cancer. *Oncology Letters*. 2018;16(1). DOI: [10.3892/ol.2018.8733](https://doi.org/10.3892/ol.2018.8733)
47. Marín O, Vivas D, Neira M, Sandoval GA, Marín O, Rodríguez AJ, *et al.* Rol de los interferones tipo I y tipo III: Una revisión de conceptos. *Ágora Rev. Cient.* 2019 [acceso 18/01/2022];06(02):e6. Disponible en: <https://www.revistaagora.com/index.php/cieUMA/article/view/105>
48. Briones J. Linfocitos T modificados con receptores quiméricos antígeno-específicos (CAR-T): la revolución de la terapia celular y personalizada para el cáncer. *Farm Hosp.* 2019;43(6). DOI: [10.7399/fh.11312](https://doi.org/10.7399/fh.11312)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.