



# **NUEVOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN ESTUDIO DEL GLIOBLASTOMA**



**Marta Neira Páez**  
**Facultad de Farmacia**  
**Universidad de Sevilla**





# **NUEVOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN ESTUDIO DEL GLIOBLASTOMA**

Trabajo fin de grado  
Revisión bibliográfica  
Grado de Farmacia  
Universidad de Sevilla

Alumna: Marta Neira Paéz.  
Tutor: José Manuel Calderón Montaña.  
Departamento de Farmacología y Farmacoterapia.  
Sevilla, julio de 2023.

*Fotografía de portada tomada de (Boston Children's Hospital, 2022).*

## RESUMEN

El glioblastoma es el tumor cerebral primario maligno más frecuente en adultos. A pesar de los avances en el tratamiento del cáncer en los últimos años, en el caso del glioblastoma continúa siendo una enfermedad incurable con una mediana de supervivencia que no supera los 15 meses. Los tratamientos actuales no son lo suficientemente eficaces para eliminar a las células cancerosas, y evitar la progresión de la patología. Este hecho queda reflejado en que únicamente el 5,5% de los pacientes sobreviven más de 5 años después del diagnóstico. Por ello, es de especial importancia la búsqueda de nuevos fármacos más eficaces para este tipo de astrocitoma. El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de los fármacos que se encuentran en fases avanzadas de ensayos clínicos en los últimos 10 años para el tratamiento del glioblastoma. Para ello, se ha ejecutado una búsqueda bibliográfica en fuentes científicas oficiales e instituciones dedicadas al estudio de la oncología. Actualmente, el tratamiento del glioblastoma y del resto de astrocitomas se basa en la cirugía, seguida de radioterapia y terapia farmacológica, en la que destaca la utilización de quimioterapia con temozolomida en monoterapia o en combinación con otros fármacos. Los nuevos tratamientos que se hallan en ensayos clínicos se enfocan en terapia dirigida, inmunoterapia, terapia génica y dispositivos electrónicos de administración intracraneal, combinados con terapias tradicionales o en monoterapia.

**Palabras claves:** glioblastoma, astrocitoma, temozolomida, inmunoterapia, terapia dirigida.

## ABREVIATURAS

- ADC:** conjugados de fármacos y anticuerpos
- AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- AG:** antígenos
- ALT:** alanina aminotransferasa
- AST:** aspartato aminotransferasa
- BHE:** barrera hematoencefálica
- DC:** células dendríticas
- EGFR:** factor de crecimiento epidérmico
- EMA:** Agencia Europea del Medicamento
- FDA:** Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos
- FASN:** ácido graso sintasa
- GBM:** glioblastoma
- IDH:** isocitrato deshidrogenasa
- MGMT:** gen O<sup>6</sup>-metilguanina-ADN metiltransferasa
- NTRK:** receptor neurotrófico de tirosina quinasa
- PARP:** poli ADP-ribosa polimerasa
- **PD-1:** receptor de muerte celular 1
- PET:** tomografía por emisión de positrones
- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- PKC:** Proteína quinasa C
- QT:** quimioterapia
- RMN:** resonancia magnética
- RT:** radioterapia
- RTK:** tirosina quinasa receptora
- SC9:** SonoCloud-9
- SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica
- SG:** supervivencia global o general
- SLP:** supervivencia libre de progresión
- SNC:** sistema nervioso central
- SPECT:** tomografía computadorizada por emisión de fotón único
- TAC:** tomografía axial computerizada
- TCP:** tumor cerebral primario
- TMZ:** temozolomida
- TNF:** factor de necrosis tumoral humano
- TRK:** tropomiosina quinasa
- VEGF:** factor de crecimiento del endotelio vascular
- WT1:** proteína del tumor de Wilms

## ÍNDICE

<b>1.-INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
1.1. GENERALIDADES DEL CÁNCER.....	4
1.2. GENERALIDADES DE LOS TUMORES CEREBRALES: CLASIFICACIÓN GENERAL .....	4
1.3. TUMORES GLIOMAS: LOS ASTROCITOMAS Y EL GLIOBLASTOMA .....	6
1.4. FACTORES DE RIESGO INCIDENTES EN LA APARICIÓN DE ASTROCITOMAS.....	7
1.5. SÍNTOMAS, DIAGNÓSTICO Y DETECCIÓN DE LOS TUMORES ASTROCÍTICOS .....	8
<b>2.- OBJETIVO DE LA REVISIÓN</b> .....	<b>9</b>
<b>3.- MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>9</b>
<b>4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>10</b>
4.1. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO .....	10
4.1.1. CIRUGÍA .....	10
4.1.2. RADIOTERAPIA.....	11
4.1.3. CAMPOS ELÉCTRICOS ALTERNOS (OPTUNE®) .....	12
4.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO .....	13
4.2.1. QUIMIOTERAPIA TRADICIONAL O ESTÁNDAR .....	13
4.2.2. TERAPIA DIRIGIDA .....	15
4.2.3. OTROS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS.....	17
4.3. FÁRMACOS EN ENSAYOS CLÍNICOS.....	17
4.3.1. QUIMIOTERAPIA.....	18
4.3.2. TERAPIA DIRIGIDA .....	19
4.3.3. INMUNOTERAPIA .....	24
4.3.4. TERAPIA GÉNICA.....	28
4.3.5. OTROS FÁRMACOS EN ENSAYOS CLÍNICOS FASE III .....	31
<b>5. CONCLUSIONES</b> .....	<b>32</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>33</b>

## 1.-INTRODUCCIÓN

### 1.1. GENERALIDADES DEL CÁNCER

El término cáncer define al conjunto de enfermedades en las cuales sucede una proliferación anormal e incontrolada de células, las cuales pueden invadir tejidos cercanos o diseminarse a otras partes del cuerpo a través de los sistemas sanguíneo y linfático (metástasis) (National Cancer Institute, 2021; World Health Organization, 2022).

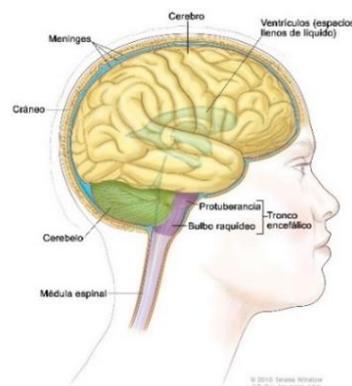
A nivel mundial, el cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad (SEOM, 2023), la *International Agency for Research on Cancer* estima que se diagnosticaron aproximadamente 18,1 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo (excluyendo los tumores cutáneos no melanoma) durante el 2020. Se prevé que el número de pacientes con cáncer aumente en los próximos 50 años debido a la fuerte influencia de los cambios demográficos, como el envejecimiento y el crecimiento de la población (Soerjomataram & Bray, 2021).

Entre los tipos de cáncer que han incrementado su incidencia en los últimos años se encuentran los tumores cerebrales, los cuales afectan al Sistema Nervioso Central (SNC).

### 1.2. GENERALIDADES DE LOS TUMORES CEREBRALES: CLASIFICACIÓN GENERAL

El SNC está compuesto del encéfalo y la médula espinal. El encéfalo se conforma de tres partes principales: el cerebro, el tronco encefálico y el cerebelo (*figura 1*). El cerebro es la parte más voluminosa y controla el pensamiento, el aprendizaje, el habla, la escritura, los movimientos voluntarios, el aprendizaje, las emociones y la memoria (National Cancer Institute, 2023b).

*Figura 1. Esquema de la anatomía del SNC. Figura adaptada de (Terese Winslow, 2023).*



Una masa de células anormales que se hallan en el cerebro es lo que se define técnicamente como un tumor cerebral (TC) (Correa & Suárez, 2023). Al igual que en todos los tumores, los cerebrales también pueden ser malignos y benignos. Estos últimos tienen un crecimiento más lento, mientras que los malignos son más agresivos e invasivos, presentando alta probabilidad de ser amenazantes para la vida del individuo (Mayo Clinic, 2023; National Cancer Institute, 2021).

Cuando los tumores tienen en el tejido o células del cerebro su inicio, se denominan tumores cerebrales primarios (TCP). Estos inusualmente se pueden diseminar a otras zonas del cuerpo. Pero si se han originado en otros tejidos (como los pulmones, el colon o las mamas) y ha sucedido metástasis, se desarrollan los tumores metastásicos del encéfalo o también designados tumores

cerebrales secundarios, los más comunes en adultos (Contreras, 2017; National Cancer Institute, 2022b; SEOM, 2022). Los TCP se organizan considerando varios factores que permiten a los sanitarios establecer el tratamiento más adecuado y cuál será el pronóstico probable (American Cancer Society, 2020e):

- **Tipo de tumor:** Para ello se basan en las células en las que se originan, pudiendo comenzar en cualquier tejido o célula del SNC, llegando a suceder tumores que tienen en combinación su inicio en diferentes tipos de células.
- **Localización del tumor:** Conforme a la localización del tumor el paciente dispondrá de unos signos y síntomas diferentes.
- **Grado del tumor:** La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica cada tipo de tumor cerebral primario, en 4 grados, de acuerdo con la morfología del tumor y como se observan al microscopio. Aunque a partir de sus últimas ediciones, como las del 2016 (4ª edición) y 2021 (5ª edición), también se fundamenta en biomarcadores moleculares. Por lo que cataloga los genes y proteínas que son claves, siendo posteriormente analizados en diagnósticos en la búsqueda de cambios genéticos que permitan clasificar íntegramente los tumores del SNC (American Cancer Society, 2020e; Antonio Alegría-Loyola et al., 2017a; Contreras, 2017; Louis et al., 2021; Sinning, 2017). La finalidad de esta clasificación radica desde su inicio en brindar una óptima atención al paciente, de manera que, a mayor grado, mayor peligrosidad y malignidad (Contreras, 2017; Osborn et al., 2022). La OMS estratifica en tumores del grado 1 al 4 a partir del 2021, pues con anterioridad hasta la edición de 2016, los grados eran designados con números romanos, es decir, del I al IV (García-Lezama et al., 2023; Osborn et al., 2022).

Contemplando los factores anteriores, los TCP se van a clasificar de manera general en tumores gliomas y tumores no gliomas (American Society of Clinical Oncology, 2021c). En la tabla siguiente (*tabla 1*) se muestran según esta división los más habituales en adultos (American Society of Clinical Oncology, 2021c; Antonio Alegría-Loyola et al., 2017).

*Tabla 1. Tipos de tumores cerebrales primarios, divididos en gliomas o no gliomas.*

TUMORES GLIOMAS	TUMORES NO GLIOMAS
Astrocitomas	Meningiomas
Oligodendrogliomas	Meduloblastomas (tumores embrionarios)
Ependimomas	Linfomas del SNC
	Schwannomas
	Tumores de la región pineal y pituitaria

### 1.3. TUMORES GLIOMAS: LOS ASTROCITOMAS Y EL GLIOBLASTOMA

El tipo más común de los TCP son los gliomas, que conforma al conjunto de TCP que presentan su inicio en las células de la glía. La incidencia en adultos de los gliomas en Europa es cercana a 7 casos por cada 100.000 personas al año, con una mortalidad cercana a 5 personas por cada 100.000 y año (Castellanos Bertot et al., 2022). A su vez, comprende al TCP más común en la infancia, el astrocitoma (National Cancer Institute, 2022a). En base a su apariencia morfológica (Gladson et al., 2010), los gliomas se clasifican como:

- **Oligodendrogliomas:** Tienen su comienzo en las células gliales del encéfalo denominadas oligodendrocitos (American Cancer Society, 2020e). Se distribuyen en grado 2 o 3, dependiendo de la presencia de anaplasia, necrosis, proliferación microvascular y mitosis (Smith et al., 2022). Se asocian a mutaciones en las isoenzimas 1 y 2 de la isocitrato deshidrogenasa, IDH1 e IDH2 respectivamente (Liu et al., 2014); y en los cromosomas 1 y 19 (Smith et al., 2022).
- **Ependimomas:** Se inician en las células ependimales que crecen en los ventrículos o la médula espinal, variando desde tumores grado 1-2 hasta grado 3 (ependimoma anaplásico). Son los gliomas más propensos a propagarse a lo largo de las vías del líquido cefalorraquídeo. (American Cancer Society, 2020e). Las mutaciones que se le agragian son alteraciones en diferentes cromosomas (6, 10, 18, 19 y 22) y en diversos genes (EZHIP, NF2, ZFTA, etc.) (Smith et al., 2022).
- **Astrocitomas:** Son lesiones que suceden en el tejido cerebral y deben su nombre a los astrocitos (Concha et al., 2017), células grandes en forma de estrella que forman parte del tejido conectivo del cerebro y que participan en la coordinación de la actividad neuronal (CSIC, 2015; National Cancer Institute, 2023b). En la literatura pueden ser hallados como tumores astrocíticos, astrogliomas o gliomas de células estrelladas.  
Se desarrollan en consecuencia a mutaciones en diferentes proteínas, enzimas y genes como la IDH, BRAF, TERT (telomerasa transcriptasa inversa), CDKN2A (inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 2A), EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), ATRX (helicasa II ligada al cromosoma X) y MYB o MYBL1 (Smith et al., 2022).

Al igual que en los otros tipos de gliomas, los astrocitomas se dividen considerando la clasificación de la OMS del 2021 en tumores que pueden alcanzar grados de 1-4 (Louis et al., 2021; Smith et al., 2022). El glioblastoma (GBM) es el astrocitoma más agresivo, siendo designado como grado 4 (Louis et al., 2021; Smith et al., 2022), contemplándose como el tumor cerebral primario maligno más frecuente, con una mediana de supervivencia inferior a 2 años, predominando en el sexo masculino y cuya incidencia aumenta con la edad (Tan et al., 2020). Es el GBM el tumor de interés para esta revisión

bibliográfica. Se observa en la tabla posterior (*tabla 2*) una división general de los tumores astrocíticos (American Cancer Society, 2020e; Louis et al., 2021; Smith et al., 2022).

*Tabla 2. Astrocitomas según la clasificación de la OMS del SNC de 2021.*

	TIPO DE ASTROCITOMA	CLASIFICACIÓN OMS
<b>Astrocitomas difusos de tipo adulto</b>	Glioblastoma, tipo salvaje IDH	4
	Astrocitoma difuso, IDH-mutante	2-4
<b>Glioma de grado bajo de tipo pediátrico</b>	Astrocitoma difuso, alterado por MYB o MYBL1	1
<b>Gliomas astrocíticos circunscritos</b>	Astrocitoma pilocítico	1
	Astrocitoma subependimario de células gigantes	1
	Xantastrocitoma pleomórfico	2-3

#### 1.4. FACTORES DE RIESGO INCIDENTES EN LA APARICIÓN DE ASTROCITOMAS

Son considerados factores de riesgo todo aquello que aumente las probabilidades de padecer una enfermedad. La mayoría de los tumores cerebrales, entre los que se incluyen los astrocitomas, no tienen asociación directa con ningún factor de riesgo, procediendo de causas desconocidas, no obstante, incrementan la exposición a los tumores cerebrales (American Cancer Society, 2020a). Estos factores comprenden (American Cancer Society, 2020a):

- **Exposición a la radiación:** Los rayos X, los rayos gamma, las partículas beta, las partículas alfa y los neutrones, producen daño en la información genética, pudiendo contribuir al desarrollo de cáncer (National Cancer Institute, 2019).
- **Antecedentes familiares:** En una pequeña proporción los tumores cerebrales son de origen familiar (American Cancer Society, 2020a). Es frecuente que estas familias padezcan síndromes hereditarios tales como:
  - Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o enfermedad de Von Recklinghausen: Se desarrolla ante una alteración en el gen NF1 (American Society of Clinical Oncology, 2019, 2021a).
  - Esclerosis tuberosa: Es una enfermedad genética autosómica dominante que tiene asociación con los astrocitomas subependimarios de células gigantes (González et al., 2015).

- Síndrome de Li-Fraumeni: Es una afección causada por cambios en el gen p53, predisponentes a la aparición de gliomas (American Cancer Society, 2020a).
- Síndrome de Turcot vinculado con el Síndrome de Lynch: Evoluciona en tumores gliomas debido a mutaciones en los genes encargados en el emparejamiento de bases del ADN (American Cancer Society, 2020a).
- **Sistema inmunitario debilitado**: Por causas adquiridas (SIDA, otras infecciones víricas, tratamientos para órganos trasplantados o tratamiento del cáncer) o congénitas (American Cancer Society, 2020a).
- **Factores con influencia no comprobada**: Actualmente se estudian los riesgos asociados al uso de los teléfonos móviles con diferentes tumores cerebrales, puesto que emiten rayos de radiofrecuencia (American Cancer Society, 2020a).

## 1.5. SÍNTOMAS, DIAGNÓSTICO Y DETECCIÓN DE LOS TUMORES ASTROCÍTICOS

Los síntomas de los astrocitomas dependen de factores como la localización y el tamaño del tumor (David et al., 2021; SEOM, 2022). El cerebro, ante la presencia de un tumor, no puede expandirse por la estructura ósea rígida que lo rodea, por lo que los síntomas aparecen en general de manera rápida y brusca (SEOM, 2022).

Como síntoma dramático en los tumores cerebrales son un ejemplo las convulsiones o crisis epilépticas, tanto parciales como generalizadas (National Institutes of Health, 2017; SEOM, 2022). De manera general los pacientes presentarán fuertes dolores de cabeza, náuseas y vómitos a causa del incremento de la presión intracraneal; y cambios cognitivos (problemas de memoria, cambios en el habla, problemas de visión y audición, cambios en el estado de ánimo y la personalidad y debilidad u hormigueo en las extremidades) (David et al., 2021; National Institutes of Health, 2017; SEOM, 2022). Conociendo los signos y síntomas del paciente, el clínico realiza como método diagnóstico la exploración física y neurológica (SEOM, 2022).

Completando el examen clínico prosiguen las pruebas radiológicas y de anatomía patológica, que son imprescindibles en el diagnóstico de los tumores cerebrales y por tanto de los astrocitomas (SEOM, 2022). No obstante, los avances en los diagnósticos de imagen se complementan con la obtención de tejido para la realización del diagnóstico neuropatológico (Arbizu et al., 2011). Mediante biopsias, normalmente posteriores a la extirpación o si no es así por punción guiada por imagen, se determinarán características macro- y microscópicas de los tumores, como marcadores moleculares alterados (Arbizu et al., 2011; Rosa et al., 2018).

Las técnicas de imagen como la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RMN) permiten el diagnóstico precoz de los tumores cerebrales (Pérez Ortiz, 2004). El TAC es una máquina emisora de rayos X que permite la obtención de imágenes de la cabeza desde

diferentes ángulos, combinándolas en una imagen tridimensional que permite el reconocimiento de los tumores, empleando a veces sustancias de contraste para mejores detalles de la imagen (American Society of Clinical Oncology, 2021b; SEOM, 2022).

Las imágenes por RMN son un estándar y se consideran superiores a la TAC en el estudio de estos tipos de tumores, siendo la prueba de elección (Arbizu et al., 2011; Pérez Ortiz, 2004; SEOM, 2022). La técnica emplea campos magnéticos y la inyección vía intravenosa de medios de contraste, como el gadolinio (American Cancer Society, 2020b; SEOM, 2022). El desarrollo de la RMN angiográfica (RMNA) y funcional (RMNF) se han convertido en nuevas posibilidades diagnósticas, más certeras y menos invasivas (Pérez Ortiz, 2004).

Otras técnicas complementarias a la TAC y la RMN, de menor uso, pero útiles en el diagnóstico son el electroencefalograma (EEG), la punción lumbar (toma de muestra del líquido cefalorraquídeo) y nuevas técnicas de medicina nuclear, como la tomografía computadorizada por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET) (American Cancer Society, 2020b; American Society of Clinical Oncology, 2021b; Arbizu et al., 2011).

## **2.- OBJETIVO DE LA REVISIÓN**

Entre los tumores cerebrales, el GBM es el tumor cerebral primario maligno más agresivo y común en adultos. A pesar de los avances en los últimos años, su pronóstico no es favorable para los pacientes. Sigue siendo una enfermedad incurable, con una supervivencia mediana inferior a 15 meses. Después del diagnóstico solo el 5,5% de los pacientes sobrevive más de cinco años, debido a sus frecuentes recidivas. Por consiguiente, la investigación de nuevos tratamientos es de especial importancia para mejorar la enfermedad y la calidad de vida del individuo.

El objetivo principal de este trabajo es la realización de una revisión bibliográfica de los avances en el tratamiento del GBM. Para conseguir dicho objetivo, se establecen los siguientes objetivos secundarios:

-Realizar una revisión de los tratamientos actuales, centrándose en los farmacológicos para los astrocitomas, destacando el GBM. El conocimiento previo es indispensable para poder realizar un estudio de los fármacos que actualmente se sitúan en ensayos clínicos.

-Realizar una revisión de aquellos fármacos que se encuentran en ensayos clínicos en las fases III y IV, en los últimos 10 años, para el tratamiento del GBM.

## **3.- MATERIALES Y MÉTODOS**

Para esta revisión bibliográfica se ha realizado la búsqueda y la recopilación de información a través de distintas fuentes científicas oficiales dedicadas a la investigación contra el cáncer.

Como sitios webs oficiales, se han utilizado el Instituto Nacional del Cáncer (*National Cancer Institute*), la Sociedad Americana del Cáncer (*American Cancer Society*), la Sociedad Americana de Oncología Clínica (*American Society of Clinical Oncology*), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). También se han empleado artículos de revisión buscados en bases de datos científicas como *PubMed*, *SciELO* o *Google Scholar*, con las palabras claves “*brain cancer*”, “*primary cerebral tumor*”, “*glioma*” y “*glioblastoma*”. También se ha empleado como filtro principal una antigüedad de 5 años, es decir, desde el 2018 a la actualidad. Aunque se tuvo que ampliar la búsqueda hasta el 2004.

Para los tratamientos y fármacos que se hallan en la revisión también se ha realizado la búsqueda en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), las fichas técnicas de los medicamentos (“CIMA”) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Como el objetivo principal de esta revisión bibliográfica son los nuevos fármacos que se encuentran en estudio para el glioblastoma, se ha utilizado la base de datos del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, *Clinicaltrials.gov*. Los filtros empleados fueron “*glioblastoma*”, “*Phase 3*”, “*Phase 4*”, “*start of study from 12/09/2012*”, obteniéndose 55 ensayos clínicos. De ellos se han seleccionado aquellos que estudian fármacos nuevos o fármacos autorizados con indicaciones diferentes al glioblastoma. La información de los resultados se extrajo de la propia *Clinicaltrials.gov* si estaban disponibles, o de las publicaciones elaboradas a partir del ensayo, en las bases de datos anteriormente mencionadas.

#### 4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La terapia de los astrocitomas depende de diversos factores como el tamaño del tumor, el estado de salud del paciente, si el tumor se encuentra en un estado metastásico, de lo rápido que sea el crecimiento del tumor, la edad del paciente, si la lesión presiona partes vitales del cerebro y sobre todo del grado del astrocitoma (*American Society of Clinical Oncology, 2021d*). Debido a la complejidad del tratamiento, el siguiente apartado abarca las opciones de tratamiento general de los astrocitomas, incluyendo para el GBM, el cual se divide actualmente en:

- ✓ **Tratamiento no farmacológico**
  - Cirugía
  - Radioterapia
  - Campos eléctricos alternos
- ✓ **Tratamiento farmacológico**
  - Quimioterapia
  - Terapia dirigida

##### 4.1. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

###### 4.1.1. CIRUGÍA

El tratamiento principal en los astrocitomas y en el GBM continúa siendo la cirugía (*Castañeda et al., 2015*). Esta consiste en extirpar el tumor y parte del tejido sano adyacente durante una

operación (American Society of Clinical Oncology, 2021d). Existe relación directa entre el grado de resección quirúrgica del tumor y la supervivencia del paciente. Por lo que la cirugía con la máxima resección -siendo considerada una resección de más del 90% del tumor-, sin producir daños neurológicos y en el menor tiempo posterior al diagnóstico, es el tratamiento estándar, ya que tanto las expectativas de vida como la calidad de vida del paciente dependen de ello (Castañeda et al., 2015; Concha et al., 2017; McAleavey et al., 2022). En astrocitomas de grado 1, si se consigue la resección máxima del tumor, la enfermedad es determinada como curada (con mayor probabilidad en pacientes de baja edad) con un seguimiento clínico, pudiendo la cirugía ser repetida en caso de que exista nuevo crecimiento del tumor. Pero en el resto de los tumores astrocíticos -incluyendo el GBM-, la extirpación casi nunca suele ser completa, siendo necesaria una terapia adyuvante (Concha et al., 2017; David et al., 2021).

Para evitar daños neurológicos irreversibles y lograr la máxima resección se han desarrollado avances en la intervención quirúrgica, con el uso de:

- **Ultrasonografía intraoperatoria:** Establece un mapa cortical que permite identificar las zonas del cerebro que controlan las habilidades motoras, los sentidos y el lenguaje (American Society of Clinical Oncology, 2021d; Concha et al., 2017).
- **Tintes fluorescentes:** El ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) es un compuesto fotoactivo que se emplea en la cirugía de los astrocitomas de grado 3 y 4. Se administra vía oral tres horas antes de la anestesia. En el interior de las células lesionadas se acumula el compuesto que es transformado a protoporfirina IX, pudiendo ser observada mediante microscopio fluorescencia roja, que permite distinguir el tumor del cerebro (American Society of Clinical Oncology, 2021d; Concha et al., 2017; Vademecum, 2023).
- **Control con RMN funcional:** Proporciona información sobre el área cortical para la planificación de la operación y es empleada en ocasiones al final de la cirugía, hasta 72 horas posteriores a la intervención para conocer el resultado de la intervención y observar si existe evolución del tumor (Arbizu et al., 2011; Concha et al., 2017; SEOM, 2022).

La cirugía también proporciona una muestra del tejido que es de utilidad para la realización de la biopsia, esencial para la elección de la terapia adyuvante (American Society of Clinical Oncology, 2021d). Es importante conocer que no todos los tumores pueden ser sometidos a intervención quirúrgica por su difícil acceso o encontrarse circundantes a una estructura vital, siendo denominados tumores no extirpables o inoperables (American Society of Clinical Oncology, 2021d).

#### 4.1.2. RADIOTERAPIA

Desde 1980 se utiliza la radioterapia (RT) como una herramienta clave en el tratamiento de este tipo de tumores (Tejada Solís et al., 2020), siendo de primera elección en casos de tumores no

extirpables (American Society of Clinical Oncology, 2021d; David et al., 2021; National Cancer Institute, 2022b). Esta etapa consiste en el uso de partículas de alta energía como los rayos X para destruir células cancerosas, de manera que se detenga el crecimiento del tumor (Poitevin-Chacón, 2021). La RT puede ser administrada como monoterapia o en combinación con quimioterapia (QT) (David et al., 2021). Entre los efectos adversos a corto plazo que conlleva la RT se incluye: fatiga, lesiones cutáneas y síntomas neurológicos, como problemas en la memoria. A largo plazo son usuales la dificultad de comprender, problemas hormonales y cambios cognitivos (American Society of Clinical Oncology, 2021d).

En astrocitomas de grado 1-2, la RT se aplica cuando no se ha podido realizar la cirugía o si tras el procedimiento quirúrgico existe progresión tumoral. La dosis absorbida es de 50-54 Gy (gray, unidad internacional, equivalente a 100 rad) en fracciones de 1,8-2 Gy (Concha et al., 2017; EPA, 2022; National Cancer Institute, 2022b).

Para tratar los tumores astrocíticos grado 3-4, como el GBM, la RT está indicada en todos los casos, en dosis de 60 Gy, en 30 fracciones de 2 Gy, 5 días a la semana (Concha et al., 2017; National Cancer Institute, 2022b), exceptuando a pacientes mayores de 70 años con comorbilidades, en los que la dosis es de 40 Gy (Tejada Solís et al., 2020).

Para los niños menores de 5 años, la RT no está recomendada debido a que no se ha completado el desarrollo total del cerebro y a los efectos secundarios (American Society of Clinical Oncology, 2021d).

#### 4.1.3. CAMPOS ELÉCTRICOS ALTERNOS (OPTUNE®)

Es una terapia novedosa que aplica campos eléctricos alternos de baja intensidad (TTFields) que alteran el ciclo celular, impidiendo su crecimiento y división (Valenzuela, 2017). Mediante el uso de 4 transductores con electrodos en la cabeza rapada, el paciente recibe a diario los campos eléctricos con un dispositivo portátil y ligero que funciona con batería (*figura 2*). Este sistema ha sido lanzado al mercado por la empresa Novocure® después de numerosos ensayos clínicos que hoy en día continúan. El tratamiento se puede administrar a la vez que la QT con temozolomida (TMZ), estando indicado para pacientes desde los 22 años con GBM recién diagnosticado o GBM recurrente. Optune® ayuda a paliar los síntomas asociados al tumor al disminuir su tamaño. La reacción adversa más común es la dermatitis, irritación cutánea y cefalea (Novocure, 2023).

*Figura 2. Sistema Optune® con todos sus complementos. Imagen original de (Novocure, 2023).*



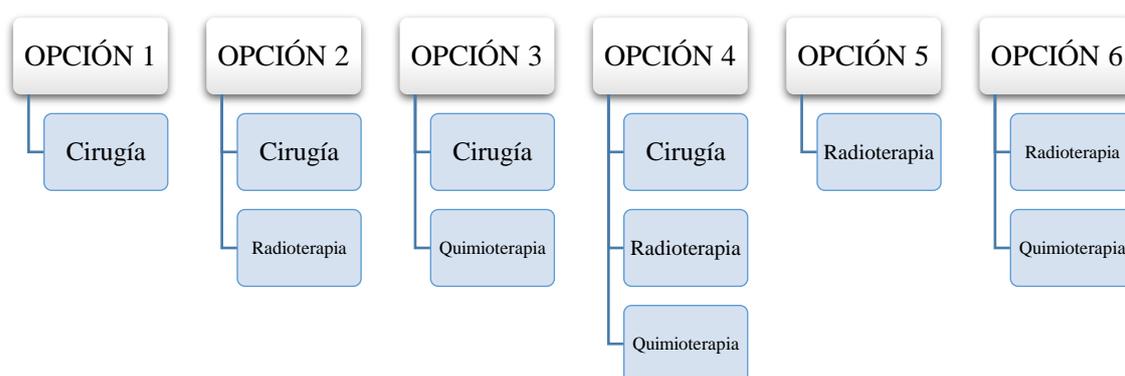
## 4.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El segundo tipo de tratamiento se basa en el uso de fármacos para eliminar las células tumorales. Se va a dividir en tres tipos de terapia: QT y terapia dirigida.

### 4.2.1. QUIMIOTERAPIA TRADICIONAL O ESTÁNDAR

La QT es la utilización de fármacos, en monoterapia o combinados, para destruir las células cancerosas, evitando su crecimiento y división, actuando generalmente sobre el ciclo celular (American Society of Clinical Oncology, 2022c). Es considerada una terapia sistémica, debido a que se distribuye por todo el torrente sanguíneo, actuando sobre células tumorales que estén a distancia (American Cancer Society, 2019a). Esta es la diferencia principal con la cirugía y la RT, tratamientos locales, que actúan en una única zona del cuerpo (American Cancer Society, 2019). Como objetivo, la QT puede curar, controlar o paliar la enfermedad, dependiendo del tipo de tumor, del paciente y del estadio de la patología (American Cancer Society, 2019a). El régimen de la QT se basa en la existencia de una cantidad determinada de ciclos en un período de tiempo establecido y bien definido (American Society of Clinical Oncology, 2021d). En el caso de los tumores astrocíticos, la QT es administrada posterior a los tratamientos no farmacológicos, por lo que se administra como tratamiento adyuvante, para eliminar las células cancerosas restantes (American Society of Clinical Oncology, 2022c).

Por ende, para tratar los astrocitomas se consideran las siguientes posibilidades y combinaciones de los tratamientos explicados hasta ahora en la revisión bibliográfica, que incluyen cirugía, RT y QT (*figura 3*):



*Figura 3. Esquema sobre las posibles opciones de tratamiento de los tumores astrocíticos y el GBM, considerando únicamente cirugía, RT y QT. La combinación que se administre al paciente va a depender del criterio clínico del oncólogo.*

A continuación, se explican los fármacos actualmente aprobados y empleados para tratar los astrocitomas y el GBM, teniendo en cuenta el grupo farmacoterapéutico. Se pueden administrar tanto en monoterapia como en combinación.

- **Tetrazinas (agentes alquilantes):** Desde el 2005, la temozolomida es administrada como quimioterápico de elección, por vía oral, para el tratamiento del GBM concomitante a la RT en una dosis diaria de 75 mg/m<sup>2</sup> (Stupp et al., 2005; Tejada Solís et al., 2020) en un máximo de 7 semanas. Después de la RT, pasadas unas 4 semanas, se utiliza como terapia de mantenimiento de 6 ciclos con una dosis de 150-200 mg/m<sup>2</sup> durante 5 días por cada ciclo de 28 días (AEMPS, 2023; McAleavey et al., 2022). La TMZ pertenece al grupo de las tetrazinas, sufriendo una conversión química a monometil tiazenoimidazol carboxamida activa (MTIC) al entrar en contacto con el pH fisiológico del organismo (AEMPS, 2023) de manera que alquila el ADN de las células cancerosas, impidiendo la replicación (Benedí & Gómez del Río, 2006). La adición de TMZ a la RT demostró un aumento medio de la supervivencia de 2,5 meses (Stupp et al., 2005), por lo que el pronóstico para los pacientes mejora significativamente. El beneficio de RT+TMZ es mayor en aquellos pacientes con metilación en la región promotora del gen O<sup>6</sup>-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT), ya que sucede la “silenciación” de este, perdiendo su expresión y por lo tanto no realizando su función reparadora del ADN, aumentando la sensibilidad a la TMZ (Concha et al., 2017; Franco-Hernández et al., 2007; Stupp et al., 2005). Las reacciones adversas de la TMZ más frecuentes son náuseas, vómitos, estreñimiento, cefalea, fatiga, mielosupresión, inmunosupresión y alteraciones hematológicas (AEMPS, 2023). Durante el tratamiento, al presentar cierta toxicidad hematológica, se deberán realizar hemogramas semanalmente (AEMPS, 2023). La TMZ también puede ser administrada como tratamiento del astrocitoma difuso, IDH-mutante (AEMPS, 2023).
- **Nitrosoureas (agentes alquilantes):** La carmustina (BiCNU® o BCNU®) y la lomustina (CeeNU® o CCNU®, medicamento extranjero no comercializado en España) son fármacos alquilantes pertenecientes al grupo de las nitrosoureas (American Cancer Society, 2020d), indicados para astrocitomas de grado 3-4, como el GBM. Como alquilantes actúan inhibiendo la síntesis de ARN y ADN; y con su actividad carbamoylante (produce modificaciones postraduccionales mediadas por cianato) impiden procesos enzimáticos y la reparación del ADN (AEMPS, 2023; AEP, 2020). La carmustina se administra por vía parenteral y la lomustina por vía oral en dosis de 150-200 mg/m<sup>2</sup> y de 75-130 mg/m<sup>2</sup> respectivamente, en monoterapia, cada 6 semanas (AEMPS, 2023; AEP, 2020). Las reacciones adversas más comunes son mielosupresión, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, dermatitis, inmunosupresión, anemia y alteraciones hematológicas, por lo que se realizarán hemogramas semanales (AEMPS, 2023; AEP, 2020). Las nitrosoureas se encuentran en desuso, por lo que se desarrolló una nueva presentación de la carmustina en forma de implantes (GLIADEL®) que se sitúan en la zona de la resección en el procedimiento quirúrgico. Cada implante presenta la dosis

de 7,7 mg, pudiéndose colocar hasta 8 de ellos, con una dosis total de 61,6 mg (AEMPS, 2023).

- **Metilhidrazinas (agentes alquilantes):** La procarbazona (Natulan®) es un citostático alquilante que afecta a la división celular (mitosis). No se conoce su mecanismo de acción completo con exactitud, pero se sabe que actúa en la fase S del ciclo celular, uniéndose de forma covalente al ADN, interfiriendo en la replicación y, por tanto, afectando la división de células de elevado ritmo proliferativo, como las células cancerosas (AEMPS, 2023). La dosis en monoterapia es de 250-300 mg/día, tras la que se realiza una terapia de mantenimiento de 50-150 mg/día, hasta que se alcance una dosis mínima de 6 g (AEMPS, 2023). Las reacciones adversas más graves para este fármaco son alopecia, alteraciones gastrointestinales, mielosupresión e inmunosupresión (AEMPS, 2023).
- **Alcaloides de la vinca (inhibidores de los microtúbulos):** La vincristina es un antineoplásico extraído de la planta *Catharanthus roseus* o comúnmente conocida como vinca. El fármaco interfiere en la formación de los haces mitóticos durante el desarrollo de la metafase al inhibir la formación de los microtúbulos por su unión con la tubulina. Es un fármaco muy tóxico con estrecho margen terapéutico, indicado para otros tipos de cáncer como la leucemia y el cáncer de pulmón, siendo utilizado en el GBM con la quimioterapia PCV. Su efecto adverso más común es la mielosupresión (Benedí & Gómez Del Río, 2006).

PCV (procarbazona, lomustina y vincristina) es un tipo de quimioterapia que resulta de la combinación de fármacos antineoplásicos y cuyo uso no es común debido a que presenta una elevada toxicidad (Concha et al., 2017).

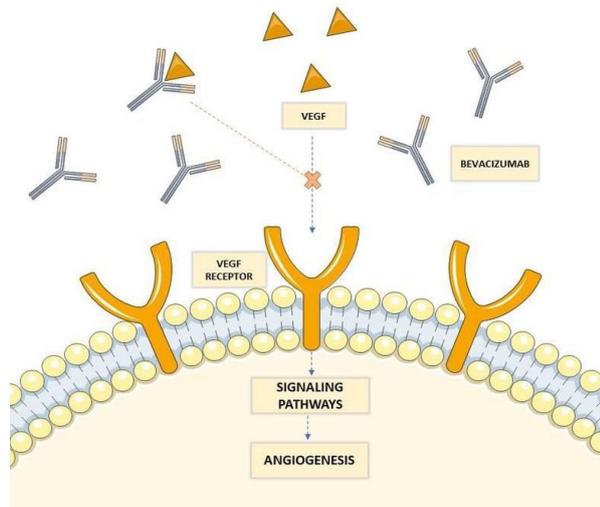
#### 4.2.2. TERAPIA DIRIGIDA

Consiste en el uso de fármacos contra genes, proteínas o estructuras específicas de las células tumorales, esenciales para su crecimiento. Con la terapia dirigida se inhibe el crecimiento de las células cancerosas, disminuyendo el daño a las células sanas (American Cancer Society, 2019b; American Society of Clinical Oncology, 2022a; Rodolfo Javier et al., 2021). Para poder administrar este tipo de tratamiento son necesarias la realización de pruebas genéticas y análisis de los tumores para establecer que éstos expresen la diana de estos fármacos (American Cancer Society, 2019b). Entre los fármacos de este grupo que se emplean en astrocitomas se encuentran:

- **Inhibidores de la angiogénesis (antiangiogénicos):** Los tumores son capaces de secretar factores de crecimiento que se unen a receptores específicos de las células del endotelio, dando lugar a la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis). Estos serán encargados de suministrar nutrientes a las células del tumor, favoreciendo su crecimiento (Khosravi Shahi et al., 2008). El bevacizumab (Avastin, Oyavas, Zirabev,

Msavi, Aybintio) es un anticuerpo monoclonal humanizado que se produce en células ováricas de hámster chino (CHO) (AEMPS, 2023). Su mecanismo se basa en impedir la formación de nuevos vasos sanguíneos mediante la unión al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) inhibiendo la interacción con sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 (figura 4), de manera que detiene el crecimiento del tumor por falta de nutrientes (AEMPS, 2023; EMA, 2023; Rodolfo Javier et al., 2021). Está indicado para diferentes tipos de cáncer, entre los que se incluye el GBM. Su administración se realiza por infusión intravenosa una vez cada dos semanas en monoterapia o en combinación (American Cancer Society, 2020c). Trastornos en la sangre, anorexia, tromboembolismo, hemorragias, alteraciones gastrointestinales, fatiga, anorexia, piel seca, tos e hipertensión son las reacciones adversas más frecuentes (AEMPS, 2023).

Figura 4. Esquema del mecanismo de acción antiangiogénico del bevacizumab que se une al VEGF impidiendo la interacción con sus receptores. Figura original de (Kotowski et al., 2018).



- **Inhibidores selectivos de la tropomiosina quinasa (TRK):** Larotrectinib (Vitrakvi®) es un fármaco empleado por vía oral en el tratamiento de tumores sólidos en pacientes pediátricos y adultos que presentan fusión de genes del receptor neurotrófico de tirosina quinasa (NTRK). Es decir, está indicado para más de un tipo de cáncer, no es específico para un determinado tumor, por lo que puede ser utilizado para el GBM y el resto de los astrocitomas (AEMPS, 2023; Bourhis et al., 2022). La familia del NTRK forma parte de las tirosinas cinasas transmembranas que participan en el desarrollo neuronal. Por lo que alteraciones en NTKR inducen, tanto en células neurogénicas como en no neurogénicas, carcinogénesis (Manea et al., 2022). Para que pueda ser administrado este fármaco, la enfermedad se tiene que encontrar en un estado avanzado, metastásico y/o sin opción de resección quirúrgica (AEMPS, 2023). La dosis en adultos es de 200 mg en dos tomas diarias y sus reacciones adversas más comunes son anemia, incremento de ALT (alanina aminotransferasa), vómitos, náuseas, fatiga alteraciones hematológicas, incremento de AST (aspartato aminotransferasa) y mialgia (AEMPS, 2023).

### 4.2.3. OTROS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS

Los pacientes con tumores astrocíticos, incluyendo el GBM, experimentan síntomas neurológicos que van progresando con la enfermedad y dificultan su calidad de vida.

Las convulsiones y las crisis epilépticas son los síntomas con mayor gravedad y que pueden aparecer derivadas por lesiones originadas por el propio tumor o durante la intervención quirúrgica. Para ello se utilizan fármacos antiepilépticos que puedan evitarlas, como el levetiracetam. Su uso no es profiláctico sino solo es administrado si se padecen, aunque es recomendable después de la realización de resección quirúrgica por el riesgo de sufrir convulsiones por la intervención realizada (Tan et al., 2020).

Debido a la localización del tumor en la zona cerebral, se puede producir edema, por lo que se usan con normalidad corticoides que también ayudan al control de las cefaleas, frecuentes en estos pacientes. El más común es la dexametasona, comenzando con una dosis elevada que se irá reduciendo por semanas. Se puede combinar con otros analgésicos y antiinflamatorios (Sinning O et al., 2022; Tan et al., 2020).

Los antieméticos son también prescritos para estos pacientes por la frecuencia de las náuseas y los vómitos, aún más comunes si los enfermos están recibiendo QT (Sinning O et al., 2022; Tan et al., 2020).

### 4.3. FÁRMACOS EN ENSAYOS CLÍNICOS

Como se puede observar, el tratamiento para el GBM es muy limitado. El pronóstico para los pacientes continúa siendo desfavorable, con una mediana de supervivencia de 12 a 15 meses (Méndez-Aguilar et al., 2020). En ello radica la importancia de los nuevos fármacos en estudio para el tratamiento del GBM, principal objetivo de esta revisión bibliográfica. Se han seleccionado ensayos clínicos de los últimos 10 años en fase III y IV, ya que en el caso de los ensayos en fase III son los fármacos más cercanos a la comercialización, mientras que los ensayos fase IV son fármacos aprobados pero que se siguen estudiando debido a la complejidad de esta patología. Son importantes conocer los parámetros más comunes que evalúan la seguridad y eficacia de los fármacos que se hallan en los ensayos clínicos. En el caso de los parámetros que indican la eficacia de los nuevos fármacos se encuentran principalmente (Fundación Instituto Roche, 2023):

- **Supervivencia global o general (SG):** Porcentaje de pacientes que siguen vivos en un período de tiempo determinado desde que se inició el tratamiento. Normalmente este es de 5 años desde el comienzo.

- **Supervivencia libre de progresión (SLP):** Proporción de pacientes que durante un tiempo definido no ha empeorado. Es decir, no se ha producido progresión de la enfermedad.

### 4.3.1. QUIMIOTERAPIA

#### 4.3.1.1. Carboplatino y ultrasonido (SonoCloud-9)

El **carboplatino** es un antineoplásico muy común en quimioterapia para distintos tipos de cáncer. Su mecanismo se basa en la unión al ADN mediante enlaces cruzados intra e intercatenarios, modificando la estructura del ADN, inhibiendo su síntesis (AEMPS, 2023). Este ha sido empleado en el GBM, pero no produce mejora en el pronóstico debido a la presencia de la barrera hematoencefálica (BHE) que impide su paso y el de otras muchas moléculas terapéuticas. Es por lo que el estudio NCT05902169 (fase III) adiciona el dispositivo **SonoCloud-9** (SC9) de la empresa parisina CarThera, que utiliza ultrasonido provocando una apertura transitoria de la BHE, permitiendo mayor entrada del carboplatino a la zona cerebral donde se halla el tumor. Por lo tanto, el objetivo del ensayo es demostrar que la terapia con carboplatino más SC9 aumenta la eficacia del fármaco en casos de GBM recurrente. Este ensayo todavía no ha comenzado a reclutar pacientes, pero pretende dividir a los pacientes en el brazo control al que se le administra TMZ y lomustina posterior a la radioterapia; versus el brazo experimental tratado con carboplatino y SC9. El dispositivo será implantado en el cráneo al final de la resección del tumor, administrándose con anterioridad por vía intravenosa el carboplatino. El tratamiento se repetirá cada 3 semanas en un total de 7 ciclos previstos, siempre dependiendo de cómo sea tolerado por el paciente y hasta que se produzca progresión de la enfermedad. Es un ensayo nuevo que aún no se ha desarrollado, por lo que no presenta resultados propios. Pero los resultados obtenidos en el estudio de fase I/IIa (NCT03744026) demostraron un aumento de la concentración tisular de carboplatino al alterar la BHE de manera transitoria, con efectos adversos mínimos: visión borrosa de grado 1 (5%) y mareos (5%) (Idbaih et al., 2021).

#### 4.3.1.2. Agentes alquilantes bifuncionales

El fármaco **VAL-083** o también llamado dianhidrogalactitol es un derivado del hexitol, agente alquilante bifuncional que produce la alquilación de N<sup>7</sup>-guanina y entrecruzamientos entre cadenas de ADN, interfiriendo en procesos como la replicación durante la fase S del ciclo celular sin reparación, deteniendo el proceso (National Cancer Institute, 2023a; Zhai et al., 2018). Este compuesto ya está indicado para otras enfermedades como la leucemia, el cáncer de ovario y el cáncer de pulmón, queriéndose probar para su administración en pacientes con GBM (Zhai et al., 2018).

En el 2022 la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) otorgó la designación de vía rápida a VAL-083 en la empresa Kintara Therapeutics para tratar a pacientes

con GBM recién diagnosticado y sin metilación en MGMT. Pretenden que su ensayo NCT03970447 de fase II/III presente resultados para finales del 2023. Esto ha sido posible gracias a datos de un estudio previo de fase II (NCT02717962) para el GBM con el promotor MGMT no metilado cuya mediana de SLP fue de 10 meses y en el que el evento adverso más frecuente fue la mielosupresión (Ryan, 2022).

### 4.3.2. TERAPIA DIRIGIDA

#### 4.3.2.1. Inhibidores de K-Ras

El compuesto **LAM561** o ácido 2-hidroxioléico (2-OHOA) forma parte de los nuevos fármacos en estudio de terapia dirigida, siendo un lípido bioactivo. Este tipo de tratamiento es denominado como Terapia Lipídica de Membrana (Membrane Lipid Therapy, MLT) o meliterapia (*figura 5*) (CORDIS, 2023; Laminar Pharma, 2023). LAM561 es un ácido graso, activador de la enzima esfingomielina sintasa (SMS1) encargada de regular la concentración de fosfolípidos en la membrana plasmática. El compuesto se inserta en los lípidos de la membrana de las células cancerosas aumentando su fluidez y desalojando la proteína K-Ras, por lo que se desactivan las rutas dependientes de Ras (como Ras/MAPK o PI3K/AKT/mTOR), causando la “muerte” de las células tumorales (Fernández-García et al., 2019). Este novedoso fármaco forma parte del ensayo NCT04250922, desarrollado por la empresa biotecnológica de Palma de Mallorca Laminar Pharma, con financiación por parte de la Unión Europea y del Gobierno de España. Se encuentra en la fase IIb/III, reclutando pacientes, utilizando SG y SLP para evaluar su eficacia y utilizando dos brazos: RT + TMZ + placebo (grupo control) versus RT+ TMZ + LAM561 (administrado por vía oral, grupo de estudio). LAM561 ha sido designado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la FDA como medicamento huérfano (Cruz Da Silva et al., 2021), destinado a pacientes con GBM recién diagnosticado. De hecho, a la mitad de los pacientes aproximadamente a los que se les trató con el fármaco, han experimentado respuestas positivas (CORDIS, 2023).

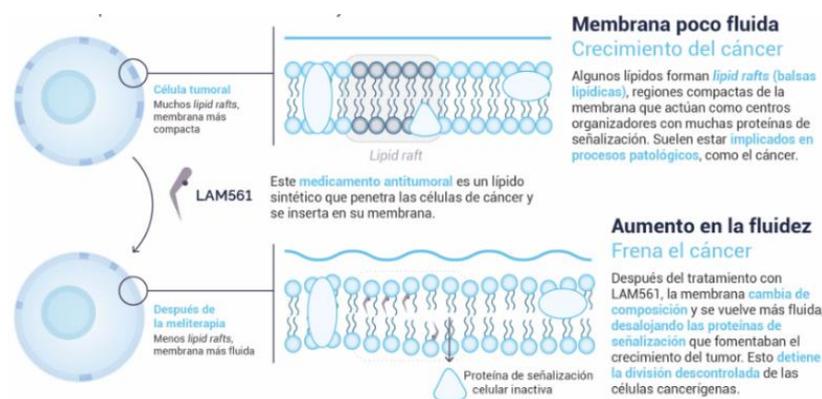


Figura 5. Esquema del mecanismo de acción de LAM561 en el proceso denominado como meliterapia. El aumento de la fluidez de la membrana provoca la eliminación de proteínas de

señalización presentes en ella, deteniendo la división descontrolada de las células tumorales. Figura adaptada de (Laminar Pharma, 2023).

#### 4.3.2.2. Inhibidores de AKT/PKC

**Enzastaurina** es un fármaco inhibidor selectivo de AKT y de la proteína quinasa C (PKC). AKT pertenece a la subfamilia de las proteínas serina-treonina quinasa con actividad antiapoptótica. La proteína quinasa C (PKC), cuya isoforma beta se halla en la cascada de señales del VEGF, promueve mediante la angiogénesis el crecimiento del GBM al aumentar su capacidad de migración e invasión. Enzastaurina inactiva a estas proteínas, alterando el proceso canceroso al disminuir el crecimiento celular y originando un aumento de apoptosis en las células tumorales (Cruz da Silva et al., 2021; El Atat et al., 2022). NCT03776071 es un estudio activo en fase III, indicado para GBM recién diagnosticado, que pretende evaluar la SG, en un tiempo delimitado de 3 años, en pacientes tratados con RT y TMZ con o sin enzastaurina, siguiendo el esquema que se muestra (figura 6). En un estudio anterior de fase II, la combinación de RT, TMZ junto con enzastaurina mostró buena tolerancia por los pacientes, pero la supervivencia no fue superior a la observada en otros estudios (Butowski et al., 2011). Por tanto, el nuevo ensayo NCT03776071 pretende evaluar en un mayor número de pacientes la eficacia y seguridad de este fármaco.



Figura 6. Esquema de los grupos participantes en el ensayo NCT03776071, según 3 fases (concurrente, agente único, adyuvante) y si se les administra el fármaco en estudio, enzastaurina (brazo experimental, a la izquierda de la imagen); o placebo (brazo control, a la derecha de la imagen).

#### 4.3.2.3. Inhibidores de la vía JAK/STAT

**Tofacitinib** es un inhibidor de la vía JAK/STAT, una cascada de señales de transducción para factores de crecimiento y citoquinas, que regulan la proliferación celular. El fármaco al intervenir en la vía impide su activación, alterando el crecimiento tumoral (Hu et al., 2023). Tofacitinib ya

se encuentra en el mercado, indicado para patologías como la artritis reumatoide y la colitis ulcerosa (Vademecum, 2023). El ensayo NCT05326464 en fase III se halla reclutando pacientes con el objetivo de valorar los efectos del fármaco en pacientes con GBM recurrente. Los investigadores utilizarán un único grupo, el experimental, al que se le administrará 10 mg de tofacitinib por vía oral dos veces al día hasta evidencia de progresión, intolerancia del tratamiento, retiro del consentimiento o muerte. La progresión será evaluada teniendo en cuenta las medidas del tumor, mediante la utilización de RMN. No se han hallado estudios de fases I/II en las bases de datos que puedan proporcionar información sobre eficacia en pacientes con GBM.

#### 4.3.2.4. Inhibidores de la autofagia

La autofagia es un proceso catabólico mediante el cual la célula degrada componentes de su citoplasma con el uso de vesículas llamadas autofagosomas en situaciones de estrés. Aunque el papel de la autofagia en cáncer es complejo (Taylor et al., 2018), en el caso del GBM se piensa que es un mecanismo de protección celular frente a situaciones como la QT o la falta de nutrientes, permitiendo su supervivencia y proliferación (Wang et al., 2022). La inhibición de la autofagia en GBM es una estrategia terapéutica actualmente en estudio (Taylor et al., 2018). Entre los fármacos inhibidores de la autofagia se encuentra la cloroquina, la cual se ha estado estudiando desde hace años por esta acción (Hama et al., 2023). Johnpro Biotech ha desarrollado un nuevo medicamento combinando sirolimus con hidroxicloroquina, denominado **JP001** o siroquina (BioSpace, 2021; Stepanenko & Chekhonin, 2018). Este nuevo medicamento se encuentra en estudio con el ensayo en reclutamiento NCT03008148 en fase II/III. Aún no está muy claro el mecanismo exacto de JP001, pero se sabe que regula la autofagia, mejorando el microambiente tumoral y aumentando la sensibilidad a la QT y RT. Se están reclutando pacientes actualmente para el estudio que medirá los resultados según la SG en un margen de 120 semanas. Para ello se empleará un grupo control tratado con RT y TMZ; frente al grupo de estudio al que se le somete a RT y TMZ seguida de una fase única de JP001 durante 4 semanas, a la que le procede la combinación con TMZ, terminando con una fase de mantenimiento de JP001 hasta que se confirme progresión de la enfermedad. HebaBiz Biotech obtuvo la licencia por parte de Johnpro Biotech para las indicaciones tumorales del fármaco, que fue aprobado por el Ministerio de Salud y Bienestar de Taiwán (TFDA) para estar exentos de realizar la fase I de los ensayos clínicos (HebaBiz Biotechnology, 2021). De ahí la ausencia de datos de reacciones adversas y eficacia.

#### 4.3.2.5. Inhibidores de RTK

En la superficie de las células se encuentran las tirosinas quinasas receptoras (RTK), encargadas de iniciar señales de transducción a través de dos vías: Ras/MAPK/ERK y Ras/PI3K/AKT. La activación RTK se relaciona con actividad angiogénica e invasiva por parte del tumor. **Sunitinib** (Sutent®) es inhibidor de RTK y por tanto de múltiples quinasas, como del VEGF, teniendo

propiedades antiangiogénicas (AEMPS, 2023; Dabkeviciute et al., 2023). Actualmente se encuentra indicado para cánceres renales o tumores neuroendocrinos pancreáticos, en dosis de 37,5 mg por día. En un ensayo de fase I/II se determinó que sunitinib a dosis elevadas y de manera intermitente presenta buena tolerabilidad y toxicidad comparable a la cantidad de fármaco empleada para sus otras indicaciones (Rovithi et al., 2019).

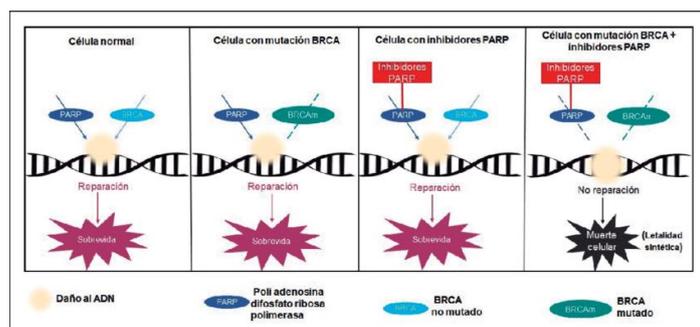
Actualmente se está estudiando el uso a dosis altas e intermitentes de Sunitinib en pacientes con GBM recurrente en un ensayo fase II/III (NCT03025893), comparando su seguridad con lomustina. El brazo experimental se someterá al tratamiento con sunitinib (300 mg/semana vía oral) versus el brazo control al que se le administrará lomustina (110 mg/m<sup>2</sup> cada 6 semanas vía oral).

#### 4.3.2.6. Inhibidores de PARP

**ABT-888** (veliparib) es un inhibidor oral de poli ADP-ribosa polimerasa (PARP), en concreto de PARP-1, encargada de reparar el daño de las cadenas de ADN y regular el ciclo celular. En el caso de este tipo de inhibidores se está aplicando la letalidad sintética, nueva estrategia para los tratamientos oncológicos en la que se dirige el fármaco a genes mutados que individualmente no tienen mayor complicación, pero que asociados resultan letales para las células. Esto sucede con PARP y el gen supresor de tumores BRCA, que también realiza reparación del ADN. Al inhibir PARP las cadenas no pueden ser reparadas, pero BRCA podría realizar la reparación. Al estar también mutada BRCA y no ser funcional en las células cancerosas, la cadena de ADN seguirá defectuosa, por lo que se produce la apoptosis de las células tumorales exclusivamente (George et al., 2022). Este es en concreto el mecanismo de acción del veliparib (figura 7).

Actualmente se está estudiando la seguridad y eficacia de la combinación de veliparib con TMZ frente al brazo control con TMZ (fase II/III NCT02152982). Resultados intermedios del ensayo muestran que la combinación no aumentó la supervivencia de los pacientes frente al brazo control, 24,8 meses en el brazo experimental frente a 28,1 meses. Sin embargo, los autores no descartan que la combinación podría tener un efecto beneficioso en aquellos pacientes que presenten resistencia a TMZ.

*Figura 7. Mecanismo de acción actual de los fármacos inhibidores de PARP, basado en el nuevo concepto de letalidad sintética. Se observa como en células con mutaciones en BRCA se produce la muerte celular al no existir reparación posible del ADN. Figura original de (Luque S. et al., 2021).*



#### 4.3.2.7. Inhibidores de EGFR

El factor de crecimiento epidérmico (EGFR) mutado es una de las alteraciones más comunes en el GBM. Los inhibidores EGFR hasta ahora estudiados no han dado buenos resultados por lo que se han desarrollado conjugados de fármacos y anticuerpos (ADC) que al interaccionar con el receptor liberan una citotoxina en el interior celular. Este es el caso del fármaco el **ABT-414** o depatuxizumab mafodotin (Depatux-M), que se aplicó a individuos con GBM recién diagnosticado. Depatuxizumab (anticuerpo de inmunoglobulina G<sub>1κ</sub> recombinante “humanizado”) se combina con la toxina monometil auristatina F, un agente antimicrotúbulo, unidos mediante un enlazador no escindible, dando lugar al ABT-414. Al unirse al epítipo del EGFR, se libera mafodotin que se une a una red de microtúbulos, deteniendo el crecimiento y provocando la muerte celular (Lassman et al., 2019; Reardon et al., 2017; Van Den Bent et al., 2020). En un estudio de fase I se demostró que ABT-414 presentaba potencial terapéutico con una toxicidad aceptable, siendo comunes efectos secundarios oculares, interrumpiendo solo el 6% de los pacientes el tratamiento debido a eventos adversos oculares (van den Bent et al., 2017). Sin embargo, el ensayo de fase III NCT02573324 mostró que este nuevo compuesto no aumentó la supervivencia de los pacientes frente al brazo control. El estudio se compuso del grupo experimental tratado con TMZ, RT y Depatux-M; mientras que el control se empleó un placebo para ABT-414, RT y TMZ. El ensayo se ha dado por terminado, publicándose resultados de SG en una mediana de duración de seguimiento de 15,5 meses. Se obtuvo en el brazo experimental una mediana en cuanto a la SG de 18,9 meses (323 pacientes) versus 18,7 meses (316 pacientes). Por tanto, este nuevo fármaco no mostró un aumento de la supervivencia de los pacientes con GBM. La reacción adversa más común fue la trombocitopenia en la fase adyuvante (43,59%), no siendo significantes los eventos adversos graves.

#### 4.3.2.8. Inhibidores de FASN

La ácido graso sintasa (FASN) es un complejo multienzimático encargado de la síntesis de ácidos grasos. Estos son esenciales para la formación de las membranas plasmáticas, sustratos para la obtención de ATP y precursores de mensajeros secundarios. Al ser inhibida FASN no podrá desempeñar sus funciones, afectando al crecimiento, causando la muerte celular (Fhu & Ali, 2020). Uno de los fármacos de este grupo es **ASC40** (TVB-2640) que se ha contemplado que únicamente es eficaz en células cancerosas, no actuando sobre las células sanas. En ello se basa el ensayo clínico de fase III NCT05118776, que recluta pacientes para evaluar la seguridad y la eficacia de los comprimidos de ASC40 combinados con el bevacizumab. El fármaco en estudio se administra, posterior a RT y QT con TMZ, cuando exista GBM recurrente. El brazo experimental empleará por vía oral ASC40 una vez al día en una dosis de 100mg/m<sup>2</sup>, junto al bevacizumab intravenoso en dosis de 10mg/kg. En cambio, para el brazo control se administrará

bevacizumab en las mismas dosis junto con comprimidos placebos. La eficacia y seguridad se valorarán con los parámetros SLP (en un rango de 6 meses) y SG (en un tiempo máximo de 10 meses). En un estudio fase I para este mismo fármaco, se comprobó un perfil de seguridad predecible con eventos adversos no graves que afectan a piel y ojos; y una potente inhibición de la enzima FASN en pacientes con tumores sólidos (Falchook et al., 2021).

#### 4.3.2.9. Inhibidores del proteasoma

**Marizomib** (Salinosporamida A) es un producto natural de origen marino, aislado de *Salinispora tropica*, un actinomiceto. Su mecanismo de acción es posible gracias a su estructura  $\beta$ -lactona- $\gamma$ -lactama, que permite la interacción de alta afinidad con el proteasoma 20S al que inhibe de manera irreversible. Por ende, el proteasoma deja de ser funcional de manera sostenida, no realizando sus actividades principales como la homeostasis proteica y la progresión del ciclo celular, sucediendo la apoptosis de las células tumorales (Babiano Casasola & Sánchez-Porro Álvarez, 2022; C. Potts et al., 2011). El estudio en activo NCT03345095, que se halla en fase III, pretende evaluar la combinación de marizomib junto con radioquimioterapia (RT+TMZ), versus únicamente radioquimioterapia para individuos recién diagnosticados con GBM. De esta manera se establece el brazo experimental (RT+TMZ+marizomib). Los resultados serán comparados con el parámetro SG, en un tiempo definido de 49 meses. No se han hallado ensayos de fase I con artículos publicados en los que se trate a los pacientes únicamente con RT + TMZ + marozimib, ya que se combinan con el sistema Optune® o se estudia otro fármaco inhibidor de la proteasoma, bortezomib, por lo que no son de interés los resultados que obtuvieron.

#### 4.3.3. INMUNOTERAPIA

Este tipo de tratamiento se basa en la estimulación del sistema inmune mediante fármacos, de manera que se favorezca la eliminación de las células cancerosas (American Society of Clinical Oncology, 2022b).

##### 4.3.3.1. Vacunas de células dendríticas

La vacuna de **ADCTA** (antígeno tumoral, célula dendrítica autóloga) es el tratamiento de estudio en el ensayo NCT04277221, que se halla en fase III y, aunque debería haber finalizado en diciembre del 2022, no se han publicado resultados todavía ni la empresa financiadora ha indicado si se ha finalizado. Las células dendríticas (DC) que la componen son cultivadas de manera individualizada a partir de células mononucleares de sangre periférica (PBMC), con células tumorales autólogas como antígeno (Ag), para provocar una respuesta inmunitaria específica. Su finalidad es probar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia adyuvante con ADCTA en la terapia estándar con bevacizumab en comparación con monoterapia de bevacizumab. La vacuna será administrada en el grupo de estudio mediante inyección subcutánea en las regiones axilares o inguinales cercanas a los ganglios linfáticos, con un total de 10 dosis. Se comparará con el grupo

control al que solo se le administra bevacizumab como terapia estándar mediante el parámetro de SG hasta la muerte del paciente por cualquier causa, en un máximo de 60 meses. No existen publicaciones sobre el ensayo en las bases de datos consultadas, siendo lo último que se conoce el reclutamiento de pacientes con GBM recurrente que estaban llevando a cabo en el 2022 (Niedbała et al., 2022). Es un estudio prometedor ya que en ensayos clínicos previos de fase I/II de la vacuna para el GBM se obtuvo un aumento de la supervivencia al reducir el tumor y aumentar la concentración de linfocitos CD8 (Chang et al., 2011). En pacientes del grupo control, la mediana de supervivencia ha sido de 380 días en contraposición a 525 días en los sujetos del grupo experimental.

NCT02546102 es otro ensayo de fase III en el cual se administra **ICT-107**, otra vacuna de DC con el mismo mecanismo de acción que la anterior. Esta se administró al grupo de estudio como terapia adyuvante posterior a cirugía, RT y QT con TMZ para pacientes recién diagnosticados con GBM, frente a un placebo para el grupo control. El estudio se inició en el 2015 y fue suspendido en el 2018 por financiación insuficiente (Niedbała et al., 2022).

En activo se encuentra otro de los ensayos, NCT03548571, de fase II/III, mediante el cual se administran por inyección intradérmica DC contra células madres cancerosas autólogas, survivina (proteína inhibidora de la apoptosis) y hTERT (telomerasa transcriptasa inversa humana) (Woroniciecka & Fecci, 2020). Está indicada para GBM con MGMT metilado recién diagnosticado. El brazo experimental se conforma de la vacuna de CD una vez se ha realizado leucaféresis y una semana después de la RT, con TMZ concomitante. Se comparará con el brazo que recibe RT y TMZ, la terapia estándar. La medida de los resultados es el parámetro de SLP en un periodo de tiempo de 2 años.

**AV-GBM-1** también es una vacuna autóloga de CD, que derivan del paciente y que son expuestas a Ag específicos asociados al tumor. NCT05100641, un estudio en fase III que aún no está reclutando pacientes, pretende evaluar la SG desde que comienza la fase de aleatorización (aproximadamente 2 años) de AV-GBM-1 como grupo experimental frente al control con monocitos autólogos, en pacientes con GBM diagnosticados recientemente y a los que se les ha administrado la terapia estándar (cirugía, RT y TMZ).

No se han hallado publicaciones sobre los estudios NCT03548571 y NCT05100641 que puedan proporcionar información valiosa con respecto a eficacia y seguridad.

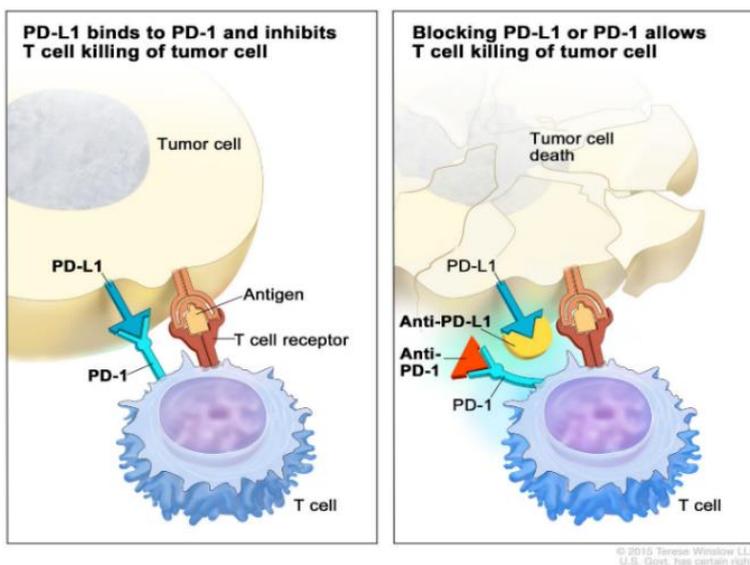
#### 4.3.3.2. Vacunas polipeptídicas

La emulsión **DSP-7888** (adegramotida/nelatimotida), del ensayo en fase III ya finalizado NCT03149003, compone parte de una vacuna polipeptídica que se combinará con bevacizumab, para tratar el GBM recurrente, una vez que se ha tratado al paciente con cirugía y RT. Los niveles

de la proteína del tumor de Wilms (WT1) son muy elevados en el GBM. WT1 está implicado en la angiogénesis tumoral, de ahí que sea una buena diana terapéutica. La vacuna se compone de tres epítomos que se han sintetizado a partir de WT1: WT1<sub>126-134</sub> y WT1<sub>235-243</sub> que conforman al péptido nelatimotida; y WT1<sub>34-51</sub> que es el péptido adeggramotida. Mediante ellos se activa al sistema inmune al inducir a los linfocitos T CD4<sup>+</sup> (linfocito T auxiliar) y T CD8<sup>+</sup> (linfocitos T citotóxicos), específicos para WT1 (Suginobe et al., 2023). El ensayo se conforma de tres brazos distintos: brazo de seguridad, brazo experimental (DSP-7888 y bevacizumab) y brazo control (bevacizumab). Los resultados han sido publicados, con datos como una mediana de SG de 10,2 meses para el brazo experimental y de 9,4 para el brazo control. Las reacciones adversas más comunes en los sujetos del estudio no fueron de gravedad, siendo frecuentes dolores de cabeza (36,11%), hipertensión (37,04%) y reacciones en el lugar de la inyección (81,4%). Por tanto, los resultados hasta el momento publicados del ensayo sugieren que este tipo de vacuna no aumentó de manera significativa la supervivencia de los pacientes frente al tratamiento estándar.

#### 4.3.3.3. Inhibidores de PD-1

El receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) forma parte del grupo de puntos de control inmunitario, encargados de mediar la respuesta del sistema inmune. PD-1 se encuentra en la superficie de los linfocitos T y presenta sus ligandos específicos, PD-L1 y PD-L2, proteínas presentes en la superficie de muchas células, incluidas las cancerosas. Cuando se unen el ligando y el receptor no se desarrolla la activación de los linfocitos T, por lo que no se produce la respuesta inmunitaria. Si se inhibe a PD-L1 o a sus ligandos, la interacción entre ellos no sucede, por lo que el linfocito T podría ser funcional y provocar la activación del sistema inmune, que detectaría a las células cancerosas como extrañas, ocurriendo la apoptosis de las células tumorales (*figura 8*). Este es el mecanismo seguido por los anticuerpos monoclonales con función anti-PD-1 para el

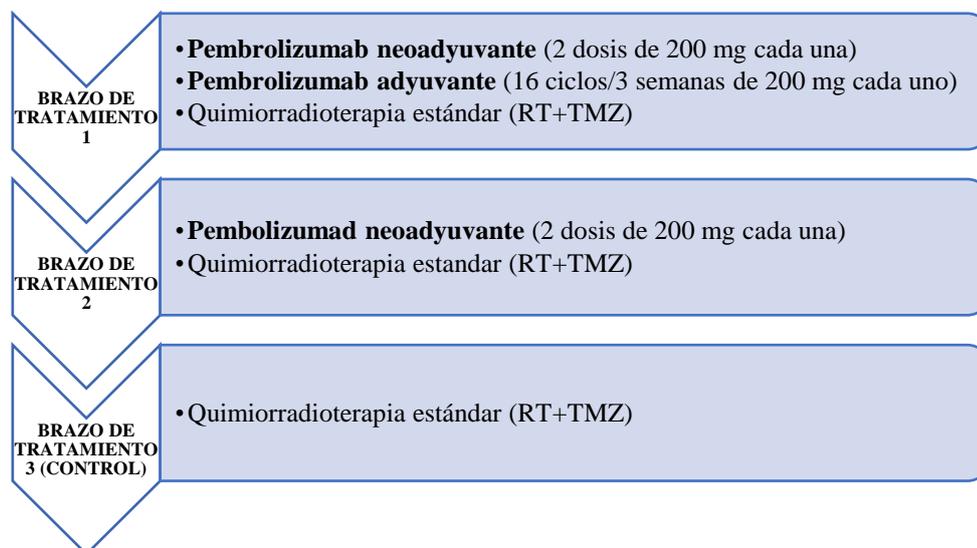


tratamiento del GBM (Desbaillets & Hottinger, 2021; Filippone et al., 2022).

*Figura 8. Mecanismo de acción de los anticuerpos anti-PD-1 y anti-PD-L1. Su actuación finaliza en la muerte de la célula tumoral. (imagen izquierda). Fuente original de (Terese Winslow, 2023).*

Existen numerosos ensayos para fármacos del tipo anticuerpo monoclonal que presentan este mecanismo de acción. Por ende, se van a ver los diferentes compuestos y los ensayos a los que estos corresponden a continuación:

- **Pembrolizumab:** Es un anticuerpo monoclonal y el fármaco en estudio para el ensayo en reclutamiento NCT05235737, que se halla en fase IV. Actualmente es indicado en patologías como el cáncer de esófago, cáncer de endometrio y cáncer de cuello uterino (Vademecum, 2023). Su objetivo es evaluar la seguridad y la eficacia del compuesto como adyuvante y neoadyuvante en la terapia estándar para el GBM recién diagnosticado. Para ello, los científicos establecerán tres grupos de investigación (*figura 9*). La medida de los resultados obtenidos se realiza con los parámetros de SLP y “*Overall survival*” (proporción de pacientes que siguen vivos posterior a la resección inicial del tumor) en un periodo para ambos de 3 años, posteriores a la cirugía tumoral inicial. Se estima que la fecha de finalización de este sea entorno a mayo del 2026.



*Figura 9. Esquema de los tres brazos de tratamiento del ensayo NCT05235737 en el que se utiliza como tratamiento estándar RT y TMZ. Cada brazo del estudio contiene 12 pacientes, diferenciándose en si se administra o no pembrolizumab.*

- **Nivolumab:** Su nombre comercial es Opdivo®, un anticuerpo monoclonal humano del tipo inmunoglobulina G4. Está indicado en melanoma, Linfoma de Hodking y cáncer colorrectal entre otros tipos de cáncer (Vademecum, 2023). Es muy común la combinación de este compuesto con otro anticuerpo monoclonal humano, el **ipilimumab** (Yervoy®). Este fármaco es un inhibidor del punto de control inmunitario CTLA-4, por lo que también produce la activación de los linfocitos T. La combinación de nivolumab con ipilimumab ha demostrado eficacia en otros ensayos para el carcinoma de células renales, de ahí las nuevas investigaciones para otros tipos de cáncer (AEMPS, 2023).

- NCT02017717: Es un ensayo activo de fase III en el que los investigadores comprobarán la eficacia y seguridad de nivolumab en monoterapia versus bevacizumab. Además, evaluarán la seguridad y tolerabilidad de nivolumab en monoterapia o en combinación con ipilimumab. Existen tres grupos de estudio: brazo N (nivolumab); brazo N+I (nivolumab+ipilimumab); y brazo B (bevacizumab). Como parámetros de medidas se emplea el porcentaje de pacientes que experimentan efectos adversos y SG.
- NCT02667587: El estudio activo de fase III pretende evaluar nivolumab en pacientes recién diagnosticados con GBM y con MGMT metilado. Los individuos participantes serán sometidos a RT+TMZ como tratamiento estándar, añadiéndose en el experimental nivolumab y en el control nivolumab placebo. Existen resultados, como la SG en un periodo aproximado de 4,5 años con una mediana de 28,91 meses en el experimental frente al 32,99 meses del control. Los eventos adversos no fueron graves, exceptuando las convulsiones que se desarrollaron en el 12,96% de los sujetos participantes del brazo experimental. No se hallan aun publicaciones que permitan establecer conclusiones al respecto de nivolumab.
- NCT04396860: El ensayo en activo de fase II/III tiene como objetivo en la fase III determinar si al agregar nivolumab e ipilimumab a la RT prolonga la SG, en comparación con agregar TMZ, en pacientes con GBM recién diagnosticados. Para ello se emplearán en el estudio dos grupos: brazo I (RT+TMZ) y brazo II (RT+nivolumab+ipilimumab). Utilizarán imágenes de RMN para la evaluación del estado de la enfermedad.

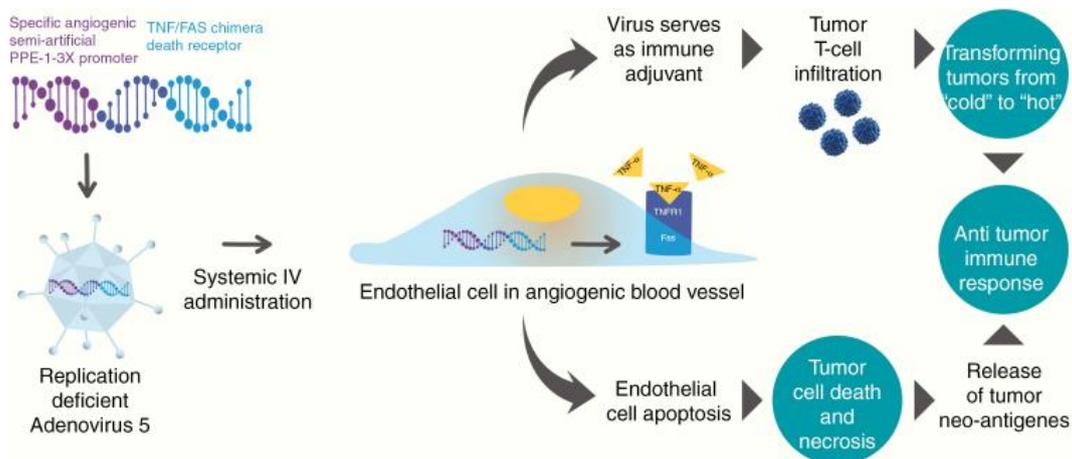
#### 4.3.4. TERAPIA GÉNICA

La terapia génica se define como la introducción de genes funcionales de manera que estos ejerzan un efecto terapéutico o que se puedan corregir defectos genéticos en las células. Los vectores virales (viroterapia) se han convertido en las mejores herramientas para aplicar este tipo de terapia en pacientes con cáncer. Destaca el adenovirus, siendo el más eficiente sistema viral para la transferencia génica (Rodríguez et al., 2014).

##### 4.3.4.1. Vector de adenovirus

El ensayo NCT02511405 (fase III) ya finalizado, tiene como compuesto en estudio a **VB-111** (ofranergene obadenovec), un vector de adenovirus tipo 5 no replicante que porta un transgén

para un receptor de muerte quimérico que conecta Fas con el receptor 1 del factor de necrosis tumoral humano (TNF). El fármaco presenta un mecanismo de acción doble (*figura 10*): induce a una respuesta inmunitaria antitumoral al aumentar los linfocitos CD8 infiltrantes; y produce la apoptosis de células endoteliales angiogénicas, que presenten el promotor (PPE-1)-3x, teniendo por tanto actividad antiangiogénica (Brenner et al., 2020; Cloughesy, Brenner, et al., 2020).



*Figura 10. Mecanismo dual del compuesto en estudio VB-111: (1) Actividad antiangiogénica al provocar la apoptosis de las células endoteliales angiogénicas. (2) Inducción de respuesta inmunitaria antitumoral. Figura original de (Cloughesy, Brenner, et al., 2020).*

El propósito del ensayo es valorar la seguridad y eficacia del tratamiento con VB-111 y bevacizumab frente a monoterapia con bevacizumab en pacientes con GBM recurrente. Por lo tanto, existirán dos brazos: el experimental y el control.

- **Brazo experimental:** VB-111 cada dos meses y bevacizumab cada 2 semanas, ambos por vía intravenosa.
- **Brazo control:** Bevacizumab cada 2 semanas por vía intravenosa.

Al analizar los resultados los investigadores establecieron que no se cumplieron los objetivos primarios y secundarios del ensayo, siendo la mediana de SG en el brazo experimental de 6,8 meses versus 7,9 meses en el brazo control. La mediana de SLP fue de 3,7 meses en el brazo control frente a 3,4 meses en el brazo experimental (*figura 11*). Además, el 98% de los pacientes experimentó efectos adversos al tratamiento como fatiga, dolor de cabeza, hipertensión, vómitos, confusión, diarreas, etc. La combinación del fármaco en estudio con bevacizumab en el ensayo de fase III, bloqueó la acción antitumoral de VB-111, por lo que no se mejoraron los resultados del GBM recurrente. Lo obtenido no fue lo esperado, teniendo en consideración los resultados observados en el estudio de fase II (Cloughesy, Brenner, et al., 2020).

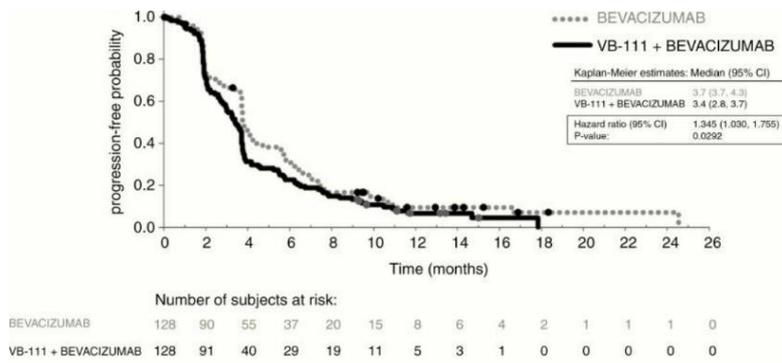


Figura 11. Gráfica que evalúa la eficacia del tratamiento administrado en el brazo experimental (VB-111 + bevacizumab) frente al aplicado en el brazo control (bevacizumab) con el uso del parámetro SLP. En la parte

inferior se observa el número de sujetos en riesgo de cada brazo y cómo van disminuyendo con los meses. Figura adaptada de (Cloughesy, Brenner, et al., 2020).

#### 4.3.4.2. Vector de replicación retroviral

Otra de las terapias génicas se basa en **Toca 511** (vocimagene amiretrorepvec), un vector de replicación retroviral que administra citosina desaminasa (CD), gen activador de profármacos. Junto al compuesto anterior se emplea en comprimidos el fármaco **Toca FC**, que contiene 5-flucitosina (5-FC). CD catalizará la conversión en el interior de las células de 5-FC al agente 5-fluorouracilo (5-FU), un potente anticanceroso. 5-FU a pesar de ser empleado comúnmente en diversos tipos de tumores, presenta una ventana terapéutica estrecha y elevados efectos adversos como mielodepresión, neutropenia, inmunodepresión, anemia, hiperuricemia, anorexia, diarrea, etc (AEMPS, 2023; Anton et al., 2012; Cloughesy, Petrecca, et al., 2020). Por ello, al ser administrado por vía sistémica las dosis no pueden ser muy altas, permitiendo esta nueva terapia un aumento en la dosis.

NCT04105374 es uno de los ensayos fase II/III que fue retirado de la base de estudios consultada, no existiendo información sobre él. Utilizaron la combinación Toca 511/Toca FC agregada al tratamiento estándar de RT y TMZ para pacientes recién diagnosticados con GBM. El brazo experimental fue expuesto a Toca 511/Toca FC junto al estándar versus brazo control sometido únicamente a la terapia estándar. Como parámetro la SG con una duración de hasta 5 años.

Otro de los ensayos, NCT02414165 ha sido terminado por el patrocinador de este. En él se evaluarían Toca 511/Toca FC (brazo experimental) versus el tratamiento estándar para el GBM, que bien podía ser decidido por los investigadores si QT con agente único (TMZ o lomustina) o bevacizumab a pacientes que acaban de ser sometidos a cirugía por primera vez o en si se ha producido recurrencia (brazo control). En los resultados del estudio que fueron publicados se estableció que fueron insignificantes las diferencias de SG entre los dos brazos del ensayo, por lo que no ha mejorado la supervivencia.

#### 4.3.5. OTROS FÁRMACOS EN ENSAYOS CLÍNICOS FASE III

Existen actualmente otros estudios de fase III con diferentes mecanismos de acción que no corresponden a la clasificación anterior. Estos son recogidos en la siguiente tabla (tabla 3):

*Tabla 3. Fármacos en fase III y las características de sus ensayos.*

FÁRMACO/TERAPIA	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO
<b>Crocetinato transsódico (TSC)</b>	NCT03393000 (fase III) se basa en la administración de TSC posterior a RT y TMZ, en pacientes recién diagnosticados de GBM con biopsia (baja resección quirúrgica), individuos que suelen ser excluidos de los ensayos. Su mecanismo se basa en reoxigenar tumores hipóxicos.
<b>Disulfiram + cobre</b>	El disulfiram (Antabuse®) es un fármaco que se ha empleado durante años para el tratamiento del alcoholismo. Existen estudios preclínicos que muestran su potencial como antitumoral para el GBM, siendo mayor su efecto en presencia de cobre y otros metales. NCT02678975, en fase II/III se encuentra determinado como finalizado, pero no existen publicados resultados ni artículos.
<b>Beta-elemene</b>	Es un compuesto de origen natural que se encuentra en diferentes plantas como <i>Xylopiya sericea</i> y <i>Eupatorium cannabinum</i> . Es un isómero del elemeno, componente activo muy conocido en la medicina china. No se conoce al completo su mecanismo de acción, pero se sabe que detiene el ciclo celular e induce a la apoptosis (National Center for Biotechnology Information, 2023). El ensayo en fase III NCT02629757 pretende determinar el uso de este para tratamiento de mantenimiento en gliomas malignos de alto grado como el GBM, tras remisión completa una vez administrado el tratamiento estándar.
<b>Losartán</b>	El inhibidor de la angiotensina-II será evaluado en el ensayo de fase III NCT01805453. Se comprobará la eficacia para reducir el edema peritumoral en pacientes recién diagnosticados de GBM. Se administrará junto con el tratamiento estándar.
<b>Antidepresivos</b>	La duloxetina (NCT02443194, fase III) y el escitalopram (NCT02623231, fase II/III) están siendo evaluados para probar el efecto que proporcionan sobre la calidad de vida y la función cognitiva de pacientes con GBM.

## 5. CONCLUSIONES

Después de la realización de esta revisión bibliográfica se han obtenido las siguientes conclusiones:

- El avance en terapia en cuanto a esta patología es mínimo. Se sigue administrando el mismo tratamiento desde el 2005.
- Las estrategias terapéuticas principales se basan en:
  - **Cirugía** que permita la máxima resección del tumor evitando daños neurológicos, cada vez con mayor uso de técnicas e instrumentos que faciliten la intervención. Sin embargo, la cirugía no suele ser de resección completa, sucediendo numerosas veces la imposibilidad de su utilización para tratar el GBM, lo que conlleva al uso de radioterapia y/o quimioterapia.
  - **Radioterapia** con una dosis de 60 Gy, en 30 fracciones de 2 Gy, 5 días a la semana.
  - **Quimioterapia con temozolomida**, tratamiento de elección, concomitante a la RT en dosis diaria de 75 mg/m<sup>2</sup> hasta un máximo de 7 semanas: o como terapia de mantenimiento tras RT, en 6 ciclos con una dosis de 150-200 mg/m<sup>2</sup> durante 5 días por cada ciclo de 28 días.
- A diferencia de otros tipos de cáncer, el glioblastoma presenta la dificultad de la presencia de la barrera hematoencefálica, la cual dificulta el acceso de los fármacos al SNC.
- Los nuevos fármacos en ensayos clínicos destacan por formar parte de los grupos de terapias innovadoras, entre las que se incluye inmunoterapia, terapia génica, terapia dirigida y dispositivos de emisión de energía o ultrasonido. Sin embargo, muchas de estas terapias no superan la fase III por no mostrar efectividad contra el glioblastoma o no disponer fondos suficientes para progresar en los ensayos.
- A pesar de ello, varios de los compuestos en investigación son prometedores por el uso de nuevos mecanismos de acción hasta ahora nunca estudiados, como es el caso de la meliterapia.
- Son también prometedores los ensayos clínicos de los inhibidores del punto de control, como pembrolizumab. Estos fármacos han mostrado aumentar la supervivencia en pacientes con otros tipos de cáncer y, actualmente, se están estudiando en pacientes con glioblastoma.
- La terapia génica hasta ahora no ha demostrado eficacia en el tratamiento del glioblastoma, sin embargo, se trata de una estrategia terapéutica en desarrollo. El avance de los conocimientos en esta área podría permitir el desarrollo de nuevos tratamientos más eficaces en el futuro.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado de mayo a julio 2023]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- AEP (Agencia Española de Pediatría). Lomustina. Pediamecum [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/lomustina>
- American Cancer Society. Como se usa la quimioterapia para tratar el cáncer [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-la-quimioterapia-es-usada-para-tratar-el-cancer.html>
- American Cancer Society. Como se usan las terapias dirigidas para tratar el cáncer [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/tipos-de-tratamiento/terapia-dirigida/como-se-usa-la-terapia-dirigida.html>
- American Cancer Society. Factores de riesgo para tumores de encéfalo y tumores de médula [en línea]. [Consultado en mayo 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/tumores-de-encefalo-o-de-medula-espinal/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
- American Cancer Society. Pruebas para tumores de encéfalo y tumores de médula espinal en adultos [en línea]. [Consultado en mayo 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/tumores-de-encefalo-o-de-medula-espinal/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>
- American Cancer Society. Terapia dirigida con medicamentos para tumores de encéfalo y tumores de médula espinal en adultos [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/tumores-de-encefalo-o-de-medula-espinal/tratamiento/terapia-dirigida.html>
- American Cancer Society. Tratamiento de tumores del encéfalo y tumores de médula espinal en adultos según el tipo [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/tumores-de-encefalo-o-de-medula-espinal/tratamiento/tipos-especificos-de-tratamientos.html>
- American Cancer Society. Tipos de tumores del encéfalo y de la médula espinal en adultos [en línea]. [Consultado en mayo 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/tumores-de-encefalo-o-de-medula-espinal/acerca/tipos-de-tumores-de-encefalo.html>
- American Society of Clinical Oncology. Astrocitoma en la niñez: Factores de riesgo [en línea]. [Consultado en mayo 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/astrocitoma-en-la-ni%C3%B1ez/factores-de-riesgo>
- American Society of Clinical Oncology. Neurofibromatosis Type 1 [en línea]. [Consultado en mayo 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/neurofibromatosis-type-1>
- American Society of Clinical Oncology. Tumor cerebral: Diagnóstico [en línea]. [Consultado en mayo 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/tumor-cerebral/diagn%C3%B3stico>

- American Society of Clinical Oncology. Tumor cerebral: Introducción [en línea]. [Consultado en mayo 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/tumor-cerebral/introducci%C3%B3n>
- American Society of Clinical Oncology. Tumor cerebral: Tipos de tratamiento [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/tumor-cerebral/tipos-de-tratamiento>
- American Society of Clinical Oncology. ¿Qué es la terapia dirigida? [en línea]. [Consultado junio 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/terapias-personalizadas-y-dirigidas/qu%C3%A9-es-la-terapia-dirigida>
- American Society of Clinical Oncology. ¿Qué es la inmunoterapia? [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atencion-del-cancer/como-se-trata-el-cancer/inmunoterapia-y-vacunas/que-es-la-inmunoterapia>
- American Society of Clinical Oncology. ¿Qué es la quimioterapia? [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/quimioterapia/qu%C3%A9-es-la-quimioterapia>
- Anton K, Baehring JM, Mayer T. Glioblastoma Multiforme: Overview of Current Treatment and Future Perspectives. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012 1; 26(4): 825–53.
- Alegría-Loyola M, Galnares-Olalde J, Mercado M. Tumores del sistema nervioso central. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017; 55(3):330-40.
- Arbizu J, Domínguez PD, Díez-Valle R, Vigil C, García-Eulate R, Zubietta JL, et al. Neuroimagen de los tumores cerebrales. *Rev Esp Med Nucl.* 2011; 30(1):47–65.
- Babiano Casasola J, Sánchez-Porro Álvarez C. Sustancias bioactivas producidas por microorganismos halófilos. [Trabajo fin de grado]. Sevilla. Universidad de Sevilla; 2022. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/143604/BABIANO%20CASASOLA%2C%20JULIA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Benedí J, Gómez del Río MÁ. Fármacos antineoplásicos (I). *Farmacia Profesional.* 2006; 20(2): 60–5.
- Benedí J, Gómez Del Río MÁ. Fármacos antineoplásicos (y II). *Farmacia Profesional.* 2006; 20(3): 42–7.
- BioSpace. El candidato a fármaco contra el cáncer de HebaBiz Biotech en desarrollo, Siroquine (JP001), ha sido aprobado para ensayos clínicos de IND en los Estados Unidos-BioSpace [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: <https://www.biospace.com/article/releases/hebabiz-biotech-s-anti-cancer-drug-candidate-under-development-siroquine-jp001-has-been-approved-for-ind-clinical-trials-in-the-united-states/>
- Boston Children’s Hospital. Research opens a window into understanding deadly brain tumors [en línea]. [Consultado en julio 2023]. Disponible en: <https://answers.childrenshospital.org/dmg-study/>
- Bourhis A, Caumont C, Quintin-Roué I, Magro E, Dissaux G, Remoué A, et al. Detection of NTRK fusions in glioblastoma: fluorescent in situ hybridisation is more useful than pan-TRK

immunohistochemistry as a screening tool prior to RNA sequencing. *Pathology*. 2022; 54(1): 55–62.

- Brenner AJ, Peters KB, Vredenburgh J, Bokstein F, Blumenthal DT, Yust-Katz S, et al. Safety and efficacy of VB-111, an anticancer gene therapy, in patients with recurrent glioblastoma: results of a phase I/II study. *Neuro Oncol*. 2020; 22(5): 694.

- Butowski N, Chang SM, Lamborn KR, Polley MY, Pieper R, Costello JF, et al. Phase II and pharmacogenomics study of enzastaurin plus temozolomide during and following radiation therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme and gliosarcoma. *Neuro Oncol*. 2011; 13(12): 1331.

- C. Potts B, X. Albitar M, C. Anderson K, Baritaki S, Berkers C, Bonavida B, et al. Marizomib, a Proteasome Inhibitor for All Seasons: Preclinical Profile and a Framework for Clinical Trials. *Curr Cancer Drug Targets*. 2011; 11(3): 254.

- Castañeda CA, Casavilca S, Orrego E, García-Corrochano P, Deza P, Heinike H, et al. Glioblastoma: Análisis molecular y sus implicancias clínicas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2015; 32(2): 316–25.

- Castellanos Bertot Y, Santana ED, Gonzalez Tejada Y. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con el diagnóstico de tumor ce-rebral primario, Guantánamo, periodo 2017-2021. *Convención Internacional de Salud, Cuba Salud*. 2022.

- Chang CN, Huang YC, Yang DM, Kikuta K, Wei KJ, Kubota T, et al. A phase I/II clinical trial investigating the adverse and therapeutic effects of a postoperative autologous dendritic cell tumor vaccine in patients with malignant glioma. *J Clin Neurosci*. 2011;18(8): 1048–54.

- Cloughesy TF, Brenner A, De Groot JF, Butowski N, Zach L, Campian JL, et al. A randomized controlled phase III study of VB-111 combined with bevacizumab vs bevacizumab monotherapy in patients with recurrent glioblastoma (GLOBE). *Neuro Oncol*. 2020; 22(5): 705.

- Cloughesy TF, Petrecca K, Walbert T, Butowski N, Salacz M, Perry J, et al. Effect of Vocimagene Amiretrorepvec in Combination With Flucytosine vs Standard of Care on Survival Following Tumor Resection in Patients With Recurrent High-Grade Glioma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6(12): 1939–46.

- Concha E, Besa P, Gutiérrez J. Manejo de los tumores cerebrales astrocíticos y oligodendrogiales. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2017; 28(3): 392–400.

- Contreras LE. Epidemiología de tumores cerebrales. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2017 May;28(3):332–8.

- CORDIS. Avance del tratamiento de los pacientes con glioma maligno [en línea]. [Consultado en junio 2023] Disponible en: <https://cordis.europa.eu/article/id/442481-advancing-the-treatment-of-malignant-glioma-patients/es>

- Correa GWR, Suárez GMC. Metástasis Cerebral. Una revisión bibliográfica. *E-IDEA 40 Revista Multidisciplinar*. 2023; 5(14): 22–32.

- Cruz Da Silva E, Mercier MC, Etienne-selloum N, Dontenwill M, Choulier L. A Systematic Review of Glioblastoma-Targeted Therapies in Phases II, III, IV Clinical Trials. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(8).

- CSIC. Los astrocitos ayudan a coordinar la actividad neuronal. Nota de prensa [en línea]. [Consultado en junio 2023], Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.aaa7945>

- Dabkeviciute G, Maccioni E, Petrikaite V. Effect of sunitinib derivatives on glioblastoma single-cell migration and 3D cell cultures. *Am J Cancer Res.* 2023; 13(4): 1377.
- David R, Mancero A, Narváez Álvarez JE, Alejandra P, Herrero V, Alejandra, et al. Astrocitoma, diagnóstico y tratamiento. *RECIMUNDO.* 2021; 5(4): 53–64.
- Desbaillets N, Hottinger AF. Immunotherapy in Glioblastoma: A Clinical Perspective. *Cancers (Basel).* 2021; 13(15).
- El Atat O, Naser R, Abdelkhalek M, Habib RA, El Sibai M. Molecular targeted therapy: A new avenue in glioblastoma treatment. *Oncol Lett.* 2022; 25(2).
- EMA (Agencia Europea del Medicamento). European public assessment report (EPAR) for Avastin [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avastin>
- EPA (Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos). Términos y unidades de la radiación [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: <https://espanol.epa.gov/espanol/terminos-y-unidades-de-la-radiacion>
- Falchook G, Infante J, Arkenau HT, Patel MR, Dean E, Borazanci E, et al. First-in-human study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of first-in-class fatty acid synthase inhibitor TVB-2640 alone and with a taxane in advanced tumors. *EClinicalMedicine.* 2021; 34: 100797.
- Fernández-García P, Rosselló CA, Rodríguez-Lorca R, Beteta-Göbel R, Fernández-Díaz J, Lladó V, et al. The Opposing Contribution of SMS1 and SMS2 to Glioma Progression and Their Value in the Therapeutic Response to 2OHOA. *Cancers (Basel).* 2019; 11: 88.
- Fhu CW, Ali A. Fatty Acid Synthase: An Emerging Target in Cancer. *Molecules.* 2020; 25(17).
- Filippone A, Lanza M, Mannino D, Raciti G, Colarossi C, Sciacca D, et al. PD1/PD-L1 immune checkpoint as a potential target for preventing brain tumor progression. *Cancer Immunology, Immunotherapy.* 2022; 71(9): 2067–75.
- Franco-Hernández C, Martínez-Glez V, Rey JA. Biología molecular de los glioblastomas. *Neurocirugía.* 2007; 18: 373-382.
- Fundación Instituto Roche. Actualización en investigación clínica. Glosario de términos [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: [https://www.institutoroche.es/jornadas/static/jornadas/archivos/Glosario\\_EECC\\_seminario\\_FIR-ANIS.pdf](https://www.institutoroche.es/jornadas/static/jornadas/archivos/Glosario_EECC_seminario_FIR-ANIS.pdf)
- García-Lezama M, Carrillo-Ruiz JD, Moreno-Jiménez S, Roldán-Valadez E, García-Lezama M, Carrillo-Ruiz JD, et al. WHO CNS5 2021 incluye mutaciones específicas en gliomas que pueden ser identificadas con biomarcadores cuantitativos de resonancia magnética. *Gac Med Mex.* 2023; 159(2): 164–71.
- George RR, Thomas R, Davice A, Mathew MS. Veliparib for the treatment of solid malignancies. 2022; 28(4): 924–34.
- Gladson CL, Prayson RA, Liu WM. The Pathobiology of Glioma Tumors. *Annu Rev Pathol.* 2010; 5:33.
- González A, Sáez M del M, Ruiz M, Sánchez S, Medina A, Rea A, et al. Astrocitoma subependimario de células gigantes asociado a complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones para el diagnóstico oportuno y tratamiento. *Acta Pediátrica de México.* 2015; 36(1): S1–25.

- Hama Y, Ogasawara Y, Noda NN. Autophagy and cancer: Basic mechanisms and inhibitor development. *Cancer Sci.* 2023; 114: 2699–2708.
- HebaBiz Biotechnology. HebaBiz Biotech’s anti-cancer drug candidate under development Siroquine (JP001) has been approved for IND clinical trials in the United States [en línea]. [Consultado en julio 2023]. Disponible en: <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>
- Hu Q, Bian Q, Rong D, Wang L, Song J, Huang HS, et al. JAK/STAT pathway: Extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023; 11: 1110765.
- Idbaih A, Ducray F, Stupp R, Baize N, Chinot OL, Groot JF De, et al. A phase I/IIa study to evaluate the safety and efficacy of blood-brain barrier (BBB) opening with the SonoCloud-9 implantable ultrasound device in recurrent glioblastoma patients receiving IV carboplatin. 2021; 39: 2049–2049.
- Khosravi Shahi P, Castillo Rueda A del, Pérez Manga G. Angiogénesis neoplásica. *Anales de Medicina Interna.* 2008; 25(7): 366–9.
- Kotowski K, Przystupski D, Kwiatkowski S, Kolasińska K, Bartosik W, Górska A, et al. Contemporary management and novel therapies in ovarian cancer – literature review. 2018; 28(4):759-73.
- Laminar Pharma. Centro de medios Laminar Pharma [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: <https://laminarpharma.com/centro-medios/#notas>
- Lassman AB, Van Den Bent MJ, Gan HK, Reardon DA, Kumthekar P, Butowski N, et al. Safety and efficacy of depatuxizumab mafodotin + temozolomide in patients with EGFR-amplified, recurrent glioblastoma: results from an international phase I multicenter trial. *Neuro Oncol.* 2019; 21(1): 106.
- Liu Z, Yao Y, Kogiso M, Zheng B, Deng L, Qiu JJ, et al. Inhibition of cancer-associated mutant isocitrate dehydrogenases: Synthesis, structure-activity relationship, and selective antitumor activity. *J Med Chem.* 2014; 57(20): 8307–18.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021; 23(8): 1231.
- Luque S. G, Walbaum G. B, Camus A. M, Domínguez C. F, Merino L. T, Acevedo C. F, et al. Cáncer de mama triple negativo: terapias sistémicas actuales y experiencia local. *Rev Cir (Mex).* 2021; 73(2): 188–96.
- Manea CA, Badiu DC, Ploscaru IC, Zgura A, Bacinschi X, Smarandache CG, et al. A review of NTRK fusions in cancer. *Annals of Medicine and Surgery.* 2022; 79: 103893.
- Mayo Clinic. Tumor cerebral. Síntomas y causas. [en línea]. [Consultado en abril 2023]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/brain-tumor/symptoms-causes/syc-20350084>
- McAleavey PG, Walls GM, Chalmers AJ. Radiotherapy-drug combinations in the treatment of glioblastoma: a brief review. *CNS Oncol.* 2022; 11(2): CNS86.

- Méndez-Aguilar P, Vera-Ponce VJ. Factores pronóstico de supervivencia en adultos por gliomas de alto grado en un Hospital de Lima, Perú. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. 2020; 20(3): 452–63.
- National Cancer Institute. Factores de riesgo: Radiación [en línea]. [Consultado en mayo 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/radiacion>
- National Cancer Institute. ¿Qué es el cáncer? [en línea]. [Consultado en abril 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
- National Cancer Institute. Tratamiento de los astrocitomas infantiles [en línea]. [Consultado en mayo 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cerebro/paciente/tratamiento-astrocitomas-infantiles-pdq>
- National Cancer Institute. Tratamiento de los tumores del Sistema Nervioso Central en adultos [en línea]. [Consultado en mayo 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cerebro/pro/tratamiento-cerebro-adultos-pdq>
- National Cancer Institute. Dianhydrogalactitol (Code C425). NCI Thesaurus [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: [https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/concept\\_details.jsf?dictionary=NCI\\_Thesaurus&version=23.05e&code=C425&ns=ncit&type=properties&key=null&b=1&n=0&vse=null](https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/concept_details.jsf?dictionary=NCI_Thesaurus&version=23.05e&code=C425&ns=ncit&type=properties&key=null&b=1&n=0&vse=null)
- National Cancer Institute. Diccionario de cáncer del NCI [en línea]. [Consultado desde mayo a julio 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/>
- National Center for Biotechnology Information. Compound Summary PubChem for CID 6918391, beta-elemene [en línea]. [Consultado julio 2023]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/beta-Elemene>
- National Institutes of Health. Detectar tumores cerebrales. ¿Conoce los síntomas? [en línea]. [Consultado mayo 2023]. Disponible en: <https://salud.nih.gov/recursos-de-salud/nih-noticias-de-salud/detectar-tumores-cerebrales>
- Niedbała M, Malarz K, Sharma G, Kramer-Marek G, Kaspera W. Glioblastoma: Pitfalls and Opportunities of Immunotherapeutic Combinations. *Onco Targets Ther*. 2022; 15: 437.
- Novocure. Optune [en línea]. [Consultado junio 2023]. Disponible en: <https://www.optune.com/hcp/what-is-optune>
- Osborn AG, Louis DN, Poussaint TY, Linscott LL, Salzman KL. The 2021 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: What Neuroradiologists Need to Know. *American Journal of Neuroradiology*. 2022; 43(7): 928–37.
- Pérez Ortiz L. Métodos diagnósticos en los tumores gliales de tipo astrocíticos. *Revista Cubana de Cirugía*. 2004; 43(1).
- Poitevin-Chacón A. La radioterapia, el arma invisible contra el cáncer. *Gaceta mexicana de oncología*. 2021; 20(3): 84–6.
- Reardon DA, Lassman AB, Van Den Bent M, Kumthekar P, Merrell R, Scott AM, et al. Efficacy and safety results of ABT-414 in combination with radiation and temozolomide in newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2017; 19(7): 965–75.

- Rodolfo Javier RM, Jeisy RM, Lya del Rosario MA. Avances terapéuticos para el glioma cerebral de alto grado en el paciente adulto. Segundo Congreso Virtual de Ciencias Básicas Biomédicas en Granma. 2021.
- Rodriguez JA, Martinez LM, Cruz N, Cómbita AL. Terapia génica para el tratamiento del cáncer. Revista Colombiana de Cancerología. 2014; 18(1): 27–40.
- Rosa M, Domenech M, Ortega R, Mas AE, Lluís J, Jordi D, et al. Correlación radio-patológica en el diagnóstico de astrocitomas localizados. Seram. 2018 [en línea]. [Consultado junio 2023]. Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/220>
- Rovithi M, Gerritse SL, Honeywell RJ, Ten Tije AJ, Ruijter R, Peters GJ, et al. Phase I Dose-Escalation Study of Once Weekly or Once Every Two Weeks Administration of High-Dose Sunitinib in Patients With Refractory Solid Tumors. Journal of Clinical Oncology. 2019; 37(5):411.
- Ryan C. FDA Grants Fast Track Designation to Dianhydrogalactitol for Newly Diagnosed Glioblastoma. 2022 [en línea]. [Consultado junio 2023]. <https://www.onclive.com/view/fda-grants-fast-track-designation-to-dianhydrogalactitol-for-newly-diagnosed-glioblastoma>
- SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). Tumores cerebrales [en línea]. [Consultado en mayo 2023]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tumores-cerebrales?start=3>
- SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). Las Cifras del Cáncer en España 2023 [en línea]. [Consultado en abril 2023]. Disponible en: <https://seom.org/publicaciones/el-cancer-en-espanyacom>
- Sinning M. Clasificación de los tumores cerebrales. Revista Médica Clínica Las Condes. 2017; 28(3): 339–42.
- Sinning O M, Fariña B A, Valenzuela M R, Bennett C C, Riveros P R, Torres F, et al. Consenso Chileno Para el Diagnóstico y Tratamiento De Gliomas del Adulto. Rev Chil Neuropsiquiatr. 2022; 60(1): 102–15.
- Smith HL, Wadhvani N, Horbinski C. Major Features of the 2021 WHO Classification of CNS Tumors. Neurotherapeutics 2022 19:6. 2022; 19(6):1691–704.
- Stepanenko AA, Chekhonin VP. Recent Advances in Oncolytic Virotherapy and Immunotherapy for Glioblastoma: A Glimmer of Hope in the Search for an Effective Therapy? Cancers (Basel). 2018; 10(12): 119034.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. New England Journal of Medicine. 2005; 352(10): 987–96.
- Suginobe N, Nakamura M, Takanashi Y, Ban H, Gotoh M. Mechanism of action of DSP-7888 (adegramotide/nelatimotide) Emulsion, a peptide-based therapeutic cancer vaccine with the potential to turn up the heat on non-immunoreactive tumors. Clinical & Translational Oncology. 2023; 25(2): 396.
- Tan AC, Ashley DM, López GY, Malinzak M, Friedman HS, Khasraw M. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. CA Cancer J Clin. 2020; 70(4):299–312.
- Taylor MA, Das BC, Ray SK. Targeting autophagy for combating chemoresistance and radioresistance in glioblastoma. Apoptosis. 2018; 23(11–12): 563.

- Tejada Solís S, Plans Ahicart G, Iglesias Lozano I, de Quintana Schmidt C, Fernández Coello A, Hostalot Panisello C, et al. Consenso sobre guías de tratamiento de los glioblastomas elaborado por el Grupo de Trabajo de Neurooncología (GTNO) de la SENEC. Neurocirugía. 2020; 31(6): 289–98.
- Terese Winslow. Terese Winslow LLC, Medical and Scientific Illustration [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Available from: <https://www.teresewinslow.com/#!/cellular-scientific/>
- Vademecum. Vidal Vademecum Spain [Internet]. [Consultado de mayo a julio 2023]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/>
- Valenzuela R. Nuevas terapias en el manejo de los gliomas de alto grado. Revista Médica Clínica Las Condes [en línea]. 2017; 28(3):401–8.
- Van Den Bent M, Eoli M, Sepulveda JM, Smits M, Walenkamp A, Frenel JS, et al. INTELLANCE 2/EORTC 1410 randomized phase II study of Depatux-M alone and with temozolomide vs temozolomide or lomustine in recurrent EGFR amplified glioblastoma. Neuro Oncol. 2020; 22(5): 684.
- Van den Bent M, Gan HK, Lassman AB, Kumthekar P, Merrell R, Butowski N, et al. Efficacy of depatuxizumab mafodotin (ABT-414) monotherapy in patients with EGFR-amplified, recurrent glioblastoma: results from a multi-center, international study. Cancer Chemother Pharmacol. 2017; 80(6):1209.
- Wang X, Lee J, Xie C. Autophagy Regulation on Cancer Stem Cell Maintenance, Metastasis, and Therapy Resistance. Cancers (Basel). 2022; 14(2): 381.
- World Health Organization. Cáncer. Centro de prensa [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Woroniecka K, Fecci PE. Immuno-synergy? Neoantigen vaccines and checkpoint blockade in glioblastoma. Neuro Oncol. 2020; 22(9): 1233.
- Zhai B, Steinø A, Bacha J, Brown D, Daugaard M. Dianhydrogalactitol induces replication-dependent DNA damage in tumor cells preferentially resolved by homologous recombination. Cell Death & Disease 2018 9:10. 2018; 9 (10): 1–10.