



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

LA INMUNOTERAPIA Y LOS NUEVOS ENFOQUES TERAPÉUTICOS FRENTE AL GLIOBLASTOMA MULTIFORME

IMMUNOTHERAPY AND NEW THERAPEUTIC APPROACHES TO GLIOBLASTOMA
MULTIFORME

Autor

ÓSCAR GIL SODUPE

Director

SARA OLIVÁN GARCÍA

**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
2022**

Índice

RESUMEN	2
<i>Abstract</i>	2
PALABRAS CLAVE	3
OBJETIVOS Y METODOLOGÍA	4
INTRODUCCIÓN	5
GLIOBLASTOMA MULTIFORME	7
TRATAMIENTO BASE	11
CIRUGÍA.....	11
RADIOTERAPIA	13
QUIMIOTERAPIA	16
OTRAS OPCIONES TERAPÉUTICAS	17
CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO BASE	18
<i>Tratamiento en personas de edad avanzada</i>	18
<i>Seguimiento del paciente</i>	19
<i>Tratamiento de segunda línea</i>	20
<i>Manejo del paciente</i>	21
INMUNOTERAPIA	22
INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL	23
CÉLULAS CAR-T	29
VACUNACIÓN: CÉLULAS DENDRÍTICAS	32
CONCLUSIÓN	35
ABREVIATURAS	38
BIBLIOGRAFÍA	39

Resumen

El glioblastoma multiforme, subtipo más común y agresivo de los gliomas cerebrales, conlleva un pronóstico sombrío. A pesar de los avances en las técnicas de diagnóstico y tratamiento, su supervivencia no supera los 5 años en el mejor de los casos.

El glioblastoma está siendo cada vez más estudiado y, poco a poco se va comprendiendo mejor cuál es su patogenia y su comportamiento tumoral. Actualmente, la estrategia terapéutica inicial incluye un enfoque agresivo que combina resección quirúrgica, radiación y quimioterapia con temozolamida. Sin embargo, la recurrencia y/o progresión del proceso tumoral es prácticamente segura.

Durante los últimos años, la inmunoterapia ha surgido como otra posible vía terapéutica, apareciendo diversas líneas de investigación en la búsqueda de un tratamiento eficaz frente al glioblastoma. Tres de estas principales corrientes son la inhibición de los puntos de control, el uso de las células CAR-T o la administración de vacunas de células dendríticas.

Se han llevado a cabo diversos ensayos clínicos para evaluar la efectividad de estos tratamientos basados en la inmunoterapia tanto en monoterapia como en combinación con la terapia estándar, como es el caso de las células CAR-T para el receptor EGFRvIII o HER-3, o la vacuna rindopepimut.

Si bien la inmunoterapia ha ofrecido grandes avances en el tratamiento de diversos procesos tumorales, potenciando al propio sistema inmunitario del paciente para lograr hacer frente al proceso cancerígeno; en el caso del glioblastoma todavía no se han podido alcanzar esos beneficios y sigue siendo un campo de continuo estudio y desarrollo.

Abstract

Glioblastoma multiforme, the most common and aggressive subtype of brain gliomas, carries a dismal prognosis. Despite advances in diagnostic and treatment techniques, it survives for no more than 5 years at best.

Glioblastoma is being increasingly studied and its pathogenesis and tumour behaviour are gradually being better understood. Currently, the initial therapeutic strategy includes an

aggressive approach combining surgical resection, radiation, and chemotherapy. However, recurrence and/or progression of the tumour process is virtually certain.

In recent years, immunotherapy has emerged as another possible therapeutic avenue, and several lines of research have emerged in the search for an effective treatment for glioblastoma. Three of these main lines of research are checkpoint inhibition, the use of CAR-T cells or the administration of dendritic cell vaccines.

Several clinical trials have been conducted to evaluate the effectiveness of these immunotherapy-based treatments both in monotherapy and in combination with standard therapy, such as CAR-T cells for the EGFRvIII or HER-3 receptor or the rindopepimut vaccine.

While immunotherapy has offered great advances in the treatment of various tumour processes, boosting the patient's own immune system to cope with the cancerous process, in the case of glioblastoma these benefits have not yet been achieved and remains a field of continuous study and development.

Palabras clave

“Glioblastoma”; “resección tumoral”; “radioterapia”; “temozolamida”; “inmunoterapia”; “checkpoints inhibitors”; “CAR-T”; “vacunación tumoral”

Objetivos y metodología

Esta revisión trata de llevar a cabo un breve recorrido por el esquema terapéutico seguido hoy en día frente al glioblastoma multiforme; describiendo y profundizando brevemente cuál sería el tratamiento estándar aprobado y establecido en las diferentes guías clínicas. Además, busca introducir cuáles son las nuevas perspectivas futuras, tanto en el ámbito de la quimioterapia como de la radioterapia.

Por otra parte, se busca exponer cuál es el papel actual de la inmunoterapia en la lucha frente a esta patología tumoral, describiendo cuáles son sus ventajas y sus limitaciones, así como la dirección que se seguirá en un futuro, en la continua búsqueda de avances para mejorar los resultados del tratamiento de dicha enfermedad.

Para la realización de esta revisión se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática en diversos buscadores bibliográficos tales como PubMed, Google Scholar o Cochrane Library. Además de la búsqueda de artículos científicos, se han consultado diversos capítulos de libros de referencia tanto en formato electrónico como impreso.

Se ha llevado a cabo una búsqueda a través de los descriptores Mesh: “glioblastoma”, “immunotherapy”, “glioblastoma/therapy” o “glioblastoma/inmunology”; empleándose además los operadores booleanos “AND” y “OR”. Se filtraron artículos mediante la selección de aquellos que fuesen metaanálisis, revisiones sistemáticas o revisiones, seleccionando además solo los que fuesen posteriores al año 2017.

Cabe mencionar que, en algún caso, debido a su relevancia o como consecuencia de la escasa bibliografía existente sobre algún tema, se seleccionaron artículos más antiguos.

Además, para poder consultar los actuales avances y ensayos clínicos puestos en marcha o que recientemente han finalizado se ha consultado el buscador Clinical Trials (clinicaltrials.gov).

Durante todo el proceso se ha empleado el gestor bibliográfico Mendeley, desde el cual se han organizado los artículos consultados en la realización de este trabajo y se ha generado el apartado de la bibliografía.

Introducción

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor cerebral primario más común y representa alrededor del 50% de los gliomas malignos en adultos. Hoy en día, su incidencia global se sitúa entre 3,2 y 5,5 casos por cada cien mil habitantes, siendo incluso superior en el mundo occidental; además, alcanza sus valores máximos entre los 55 y los 60 años, siendo 1,6 veces más frecuente entre los hombres (1–3).

El GBM es un astrocitoma difuso de grado IV cuyo origen se cree que surge a partir de células madre neurales o progenitoras. El 90% de los GBM son primarios o de novo, no encontrándose signos de tumores precursores malignos. Un número menor son considerados como GBM secundarios, desarrollándose a partir de gliomas de menor grado como astrocitomas, oligodendrogliomas y oligoastrocitomas, ya diagnosticados en el paciente (1,4).

El enfoque terapéutico aceptado globalmente tiene como objetivo el aumento de la esperanza de vida del paciente e incluye un abordaje amplio con resección quirúrgica máxima seguida de radioterapia y quimioterapia con temozolamida (TMZ) (2–4). Sin embargo, el pronóstico general del GBM es malo, alcanzando una mediana de supervivencia de entre 12 y 15 meses aún incluso llevando a cabo un diagnóstico y tratamiento precoz. La supervivencia al año se sitúa en torno al 30-35%, descendiendo hasta valores incluso inferiores al 5% a los 5 años (1–4).

En los pacientes diagnosticados de GBM no resecable (en torno al 35-40% del total), el pronóstico aún es peor. Las características propias del tumor, su localización, o la infiltración de células tumorales que presenta lo pueden convertir en irreseccable provocando además futuras recurrencias prácticamente inevitables y empeorando por lo tanto su pronóstico global. Todo esto refleja la importancia de la resección quirúrgica con respecto a la futura supervivencia del paciente (4).

El tratamiento frente al GBM ha ido evolucionando a medida que se alcanzaban nuevos avances en su investigación. Tradicionalmente, el enfoque terapéutico se basaba únicamente en la cirugía seguida de radioterapia, presentando unas tasas de supervivencia inferiores a las mencionadas, en torno al 5% a los 3 años y por debajo del 2% a los 5 años. Fue a partir de 2005, tras la adición de la temozolamida (TMZ) al esquema de tratamiento cuando se evidenció una mejoría significativa en la supervivencia, lo cual permitió la aceptación de la terapia combinada de radioterapia seguida de TMZ como tratamiento estándar para el GBM.

Teniendo como punto de partida la propia naturaleza del GBM, con un comportamiento tan agresivo, invasivo y progresivo, que tiende a la recurrencia aún incluso tras haber sido “satisfactoria” la terapia empleada surge la imperiosa necesidad de buscar nuevos tratamientos (2,3).

Una de las características de las células tumorales es la capacidad que presentan para evadir el sistema inmunitario del individuo. En este sentido, la inmunoterapia se ha convertido durante los últimos años en un enfoque terapéutico esperanzador al potenciar el propio sistema inmunitario y conseguir así la destrucción de las células tumorales.

En un principio, el enfoque inmunoterápico frente al GBM se basaba en la modificación y adaptación de los tratamientos que ya habían logrado éxito frente a otros procesos tumorales. Sin embargo, la inmunoterapia en el glioblastoma supone un desafío mayor debido a las características intrínsecas del propio tumor y su microambiente tumoral, los cuales provocan una mayor inmunosupresión y convierten en poco eficaces las estrategias inmunoterápicas planteadas (5).

En general, se han establecido dos enfoques principales, por un lado, la inmunoterapia pasiva, cuyo objetivo es la búsqueda de la activación y potenciación del propio sistema inmune mediante el bloqueo de los conocidos puntos de control o anticuerpos monoclonales modificados; y, por otro lado, una inmunoterapia activa a través de la vacunación, logrando presentar antígenos tumorales que produzcan una respuesta antitumoral endógena y una destrucción de las células cancerígenas (2,5).

A pesar de que la inmunoterapia ha alcanzado grandes avances frente a diversos tipos de cáncer siendo dos de los casos más relevantes el melanoma o el cáncer pulmonar de células no pequeñas; frente a los gliomas, y en especial al GBM, los resultados obtenidos hasta ahora, aunque parecían prometedores, no han evidenciado grandes avances al no observarse aumentos significativos en la supervivencia (2,5).

Glioblastoma multiforme

El **glioblastoma multiforme (GBM)** es el tumor cerebral primario más común y agresivo del sistema nervioso central (SNC) asociándose directamente a un mal pronóstico. El hemisferio cerebral constituye la localización más frecuente de esta estirpe tumoral, surgiendo el 95% de estos en la región supratentorial y, siendo por lo tanto mínimo, el porcentaje de casos en los que el tumor es localizado en el tronco encéfalo, cerebelo o médula espinal (6).

Los gliomas representan casi el 30% del total de tumores que afectan al cerebro. La Organización Mundial de la Salud (OMS) los divide anatomopatológicamente en astrocitomas, oligodendrogliomas, oligoastrocitomas y ependimomas. Además, se establece otra clasificación atendiendo al pronóstico de estos, separándolos así en bajo grado y alto grado, siendo el astrocitoma pilocítico el menos maligno de todos con una supervivencia de 5 a 10 años y encontrando en frente al GBM, glioma grado IV, más maligno y con una supervivencia media de tan solo 15 meses tras el diagnóstico (7)(8).

El GBM, macroscópicamente, se presenta como una gran masa tumoral, caracterizada por la destrucción del parénquima cerebral, encontrándonoslo completamente necrosado y con diversos focos hemorrágicos característicos (FIGURA 1).

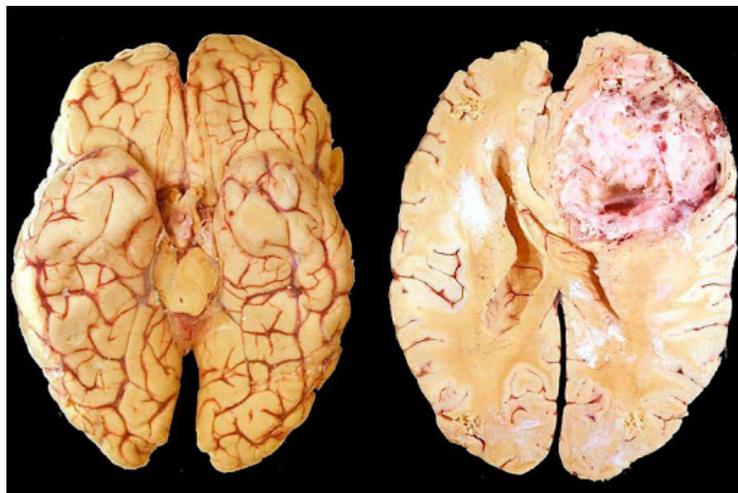


FIGURA 1. Imagen macroscópica de GBM en lóbulo frontal derecho. Se aprecia la destrucción parenquimatosa provocada por el tumor (isanidad.com)

Histológicamente, se caracteriza por presentar un patrón heterogéneo, con un alto grado de celularidad, pleomorfismo y una actividad mitótica elevada. Los indicadores más importantes a la hora de llevar a cabo su diferenciación y posterior clasificación son las proliferaciones vasculares y la necrosis producida, diferenciándose así de los astrocitomas de grado III (9). Se

describen 3 subtipos histológicos entre los GBMs: glioblastoma de células gigantes, glioblastoma de células pequeñas y gliosarcoma; presentando todos unos pronósticos que no varían respecto al GMB típico (10). Concretamente, una de sus principales características es la disposición que adquieren las células tumorales con una distribución en pseudoempalizada en las zonas periféricas rodeando la zona central ya necrosada como se puede apreciar en la FIGURA 2.

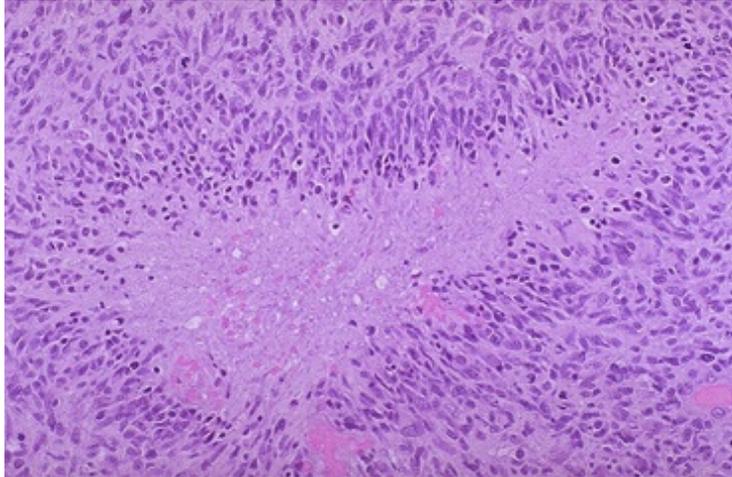


FIGURA 2. Corte histológico de un GBM con tinción de hematoxilina-eosina. Se aprecia la típica distribución celular en pseudoempalizada alrededor de una zona necrótica central(es.oncolink.org)

Clínica

El GBM presenta una evolución clínica que vendrá determinada por su ubicación, así como por el crecimiento que presente. El edema y la destrucción tisular, junto con el carácter epileptógeno del propio tumor, contribuirán a la aparición de la diversa clínica y del fugaz deterioro que presentan los pacientes (11).

En caso de presentar una afectación frontal, es común la presencia de cambios de personalidad y de trastornos del ánimo. La confusión en estos casos con trastornos psicógenos o la asociación al propio envejecimiento, hace que se retrase el diagnóstico más que en otras localizaciones (6).

La epilepsia es uno de los principales síntomas, apareciendo en alrededor del 50% de los casos, si bien es cierto que también es común que su aparición tenga lugar durante el desarrollo de la enfermedad (12). En caso de aparecer como síntoma de presentación, suele acarrear un mejor pronóstico al estar relacionado con una localización más cortical y con un menor tamaño permitiendo así una mejor reseccabilidad quirúrgica (6,12).

El déficit sensorial y/o motor constituye el síntoma de presentación en el 20% de los pacientes, mientras que un tercio de los mismos debutan con dolor de cabeza y/o presión intracraneal que puede además asociar náuseas, vómitos o mareos entre otros síntomas (11).

Son pocos los casos en los que los pacientes permanecen asintomáticos durante la evolución y el crecimiento del tumor, y si bien es cierto, que la clínica no es para nada patognomónica del GBM, su rápido deterioro y su grave y precoz impacto en la calidad de vida de los pacientes le confieren una gran distinción (11).

Diagnóstico

Como se ha comentado, tras analizar la sintomatología del paciente, no se puede alcanzar el diagnóstico definitivo. Es por esto por lo que, las pruebas de imagen adquieren un carácter fundamental para lograrlo. Aun así, no se debe dejar pasar por alto la importancia de la realización previa de una completa exploración neurológica que ayude a alcanzar una primera sospecha de cuál puede ser la localización de la lesión a estudio.

Es la **resonancia magnética nuclear (RMN)** la que se ha alzado como el método de elección no invasivo, no solo para alcanzar el diagnóstico, sino también para completar su estadificación, la planificación del tratamiento y el seguimiento futuro de la lesión (13).

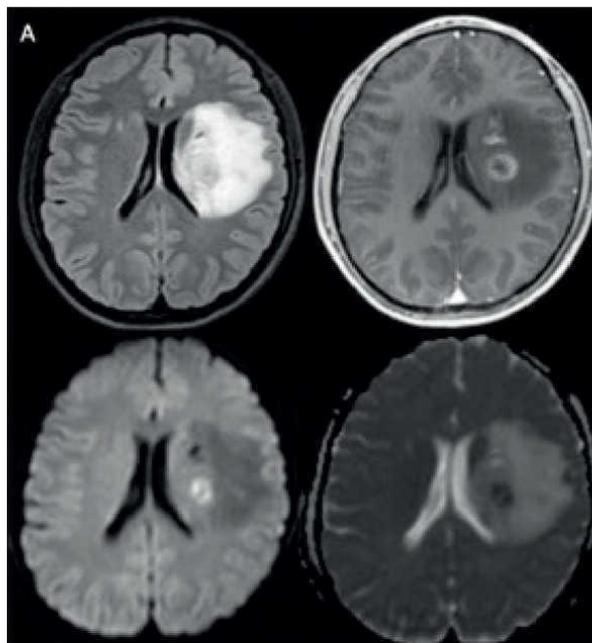


FIGURA 3. Estudio RMN en el que se muestra una lesión expansiva en zona talámica izquierda, sólida con cambios quístico-necróticas e hipercaptante. Presenta importante efecto de masa y edema perilesional. Las dos imágenes superiores corresponden con RMN potenciada en Flair y T1. Las dos inferiores son imágenes ponderadas en DWI y ADC (Okuma C, et al. 2017).

En la RMN gracias al contraste con gadolinio, se podrá diferenciar una lesión que presentará efecto masa y que captará contraste en la periferia, consecuencia de la interrupción de la barrera hematoencefálica. Además, en la secuencia T2 presentará una hipointensidad central susceptible de áreas necróticas y hemorrágicas y, por último, una hiperintensidad perifocal. Esta zona se verá atenuada en la secuencia FLAIR; secuencia que es empleada para localizar con mayor precisión el tamaño del edema peritumoral, responsable junto con el propio tumor del efecto masa provocado (14). Varias de estas características las podemos ver reflejadas en la FIGURA 3.

La tomografía computarizada (TAC) con o sin realce de contraste ha demostrado presentar menor sensibilidad que la RMN para detectar los aspectos radiológicos necesarios que permitan concluir que la lesión se trate de un GBM. Aun así, en situaciones agudas, ante la sospecha de hemorragia o en los casos en los que la realización de la RMN no sea una opción, como la presencia de implantes metálicos o marcapasos, la TAC sigue contemplándose como método diagnóstico. Otras técnicas de imagen funcionales como las imágenes DWI, el mapeo de perfusión o la espectroscopia cada vez van ganando más peso en la evaluación del tumor (FIGURA 3) (11).

Los avances y las nuevas técnicas desarrolladas para el diagnóstico de imagen han permitido alcanzar una mayor precisión permitiendo así la diferenciación del GBM frente a otras lesiones que captan contraste de una forma similar entre las que se encuentran los abscesos o las metástasis cerebrales (11,13,14). Sin embargo, en ocasiones es necesario la realización de una biopsia que nos permita alcanzar el diagnóstico. Es en estos casos en los cuales es necesario el empleo de la tomografía por emisión de positrones (PET-TAC) con el objetivo de guiar en su realización. A pesar de esto, el PET-TAC no se considera dentro del estudio estándar realizado a los pacientes con sospecha de glioblastoma (11).

Tras haber alcanzado el diagnóstico, o en la mayoría de los casos simplemente su sospecha diagnóstica, es entonces cuando empieza el verdadero desafío al que se enfrentan los profesionales en la lucha contra el GBM: el enfoque terapéutico que se ofrecerá al paciente. A pesar de la enorme cantidad de esfuerzos realizados en forma de estudios o ensayos, su tratamiento sigue siendo una de las tareas más importantes de la oncología terapéutica, por no decir la más importante.

Tratamiento base

Los nuevos enfoques quirúrgicos planteados, la profunda evolución y desarrollo de las técnicas radioterápicas y quimioterápicas tanto neoadyuvantes como coadyuvantes o los novedosos planteamientos inmunoterápicos son un ejemplo de los avances que se han ido realizando en la terapia del GBM. Sin embargo, su pronóstico sigue siendo pobre, lo cual refleja la imperiosa necesidad de profundizar más si cabe en la búsqueda de nuevas soluciones.

El enfoque terapéutico variará mucho en función de la edad del paciente, sus comorbilidades, la localización y el tamaño del tumor, su propia histología, etc. Pero, además, se debe realizar un plan terapéutico global que brinde un apoyo eficaz al paciente tratando la diversa sintomatología que aparezca como consecuencia de la propia naturaleza del tumor o del tratamiento empleado. El edema cerebral, las convulsiones, los trastornos gastrointestinales, la osteoporosis, el tromboembolismo venoso, el deterioro cognitivo y los trastornos del estado de ánimo son varios de los síntomas cuyo manejo también depende el enfoque terapéutico establecido(15).

Cirugía

El papel de la cirugía durante el manejo del GBM es doble, ya que puede prestar función tanto diagnóstica como terapéutica. Tras alcanzar la sospecha diagnóstica mediante las técnicas de imagen se requiere de tejido para poder establecer el diagnóstico de certeza. Esto puede obtenerse mediante biopsia estereotáctica o abierta, siendo esta última la cual, tras la confirmación histológica, puede continuarse con la técnica quirúrgica más recomendada que es la **resección tumoral completa (GTR, siglas en inglés)** (11).

La gran mayoría de guías terapéuticas recomiendan llevar a cabo una resección completa, entendiendo como tal que sea lo más amplia posible dentro de los márgenes que permitan respetar la función neurológica del paciente, lo cual resulta un factor pronóstico fundamental (16). Se entiende por resección completa si tras la resección no hay masa tumoral que capte contraste en la secuencia T1. Esta cirugía ha demostrado que permite alcanzar un porcentaje de supervivencia superior en comparación con la resección parcial o la biopsia (16,17). Sin embargo, debido a la naturaleza propia del tumor en cada caso, la GTR no siempre es posible ya que se prioriza evitar déficits neurológicos por delante de dicha resección, al constituir el primero un importante factor pronóstico a posteriori (16,18). Ante esta situación se lleva a cabo una

resección parcial que provoca una nueva discusión tras la aparición de dos nuevos factores, la **extensión de la resección** (EOR, en inglés) y el **volumen residual de masa tumoral** (RV, en inglés)(18,19).

Si bien no existe evidencia que nos indique que el RV afecta de manera directamente proporcional a la supervivencia, sí que se ha establecido que el aumento de la EOR y la disminución del RV afectan de forma independiente permitiendo una supervivencia más prolongada. Además, se ha establecido un umbral mínimo de EOR y máximo de RV para lograrlo, siendo del 70% y de 5cm³ respectivamente(19). Estos datos pueden servir como guía quirúrgica pero siempre anteponiendo la preservación de las funciones neurológicas del paciente por delante de cualquier porcentaje de resección o volumen residual tumoral.

Viendo por tanto que cada vez es mayor el número de evidencias que respaldan la decisión de llevar a cabo una GTR (o lo más amplia posible si ésta no fuese posible), uno de los nuevos temas sobre los que se abre el debate en el ámbito de la cirugía sobre el GBM es acerca de la **resección supramáxima** (SMR, en inglés) o supratotal; es decir, una resección mayor de los márgenes de la propia masa tumoral, tratando así de resecar cualquier foco infiltrante y evitar al máximo una posible recaída futura.

Aunque son pocos los estudios que han profundizado en la SMR, sí que se refleja que existe un beneficio en el empleo de esta técnica observando mejores resultados tanto en la supervivencia general (SG) como en la supervivencia libre de enfermedad (SLP). El metaanálisis elaborado por *Jackson et al.* concluye que la SG tras llevar a cabo una SMR se situaba entre 15-50 meses, mientras que los grupos a los que se les realizaba una GTR, presentaban una mediana de SG de 11-18 meses. Además, demostraron un 35% menos de riesgo estadísticamente significativo de mortalidad de SMR frente a GTR; siendo conscientes de que estos resultados debían ser interpretados con precaución debido a las limitaciones presentes en los estudios incluidos (20).

Gracias a estos nuevos estudios, el **umbral FLAIR-RV** puede empezar a valorarse como un valor pronóstico sobre el que actuar en determinados casos, y es que, varios de estos ensayos establecen que habrá beneficio si se lleva a cabo una resección en torno al 50% de la señal FLAIR anormal que rodea al realce de contraste T1 (margen que se emplearía en la GTR) en comparación con realizar simplemente una GTR (21)(22). Cabe mencionar que estos estudios se centran en tumores con una localización determinada, como por ejemplo el lóbulo temporal, al entender que la SMR no siempre es factible y remarcando la necesidad de realizar una selección

cuidadosa de los pacientes junto a un monitoreo intraoperatorio preciso buscando siempre la seguridad neurológica (22)(23).

Las características intrínsecas del GBM, así como su naturaleza infiltrativa hacen que sea complicado determinar y definir los márgenes de la futura resección, sea cual sea el tipo de resección finalmente decidida. Es por esto por lo que cada vez cobran más importancia el uso de técnicas avanzadas de guía intraoperatoria. Es el caso de la RMN intraoperatoria (iRMN) o del ácido-5-aminolevulínico (5-ALA), los cuales, tanto por separado como en combinación han demostrado ayudar en el manejo quirúrgico y permitir alcanzar una mayor resección segura, pudiendo completar la GTR en casos en los que en un principio no se creía posible (20). Sí que existen otro tipo de técnicas como el ultrasonido o el verde de indocianina, pero su insuficiente evidencia no permite concluir ninguna recomendación en firme (23).

Por último, cabe mencionar que en aquellos casos en los que la resección no sea posible debido a su localización poco accesible quirúrgicamente o al carácter multifocal del tumor que lo convierte en irresecable; existe la posibilidad de realizar una biopsia tumoral quirúrgica que permita poder conocer las características del tumor para poder decidir las siguientes actuaciones terapéuticas (11,17).

Radioterapia

La **radioterapia (RT)** se ha convertido en una parte clave del manejo terapéutico del GBM desde que se demostró que administrada postcirugía aumentaba claramente la supervivencia(24). En un principio se comenzó radiando toda el área cerebral, pero poco a poco los volúmenes de RT se han ido reduciendo consecuencia del análisis de la evolución que se observaba en los pacientes y su comparación con aquellos que recibían una menor dosis. Esta radiación localizada a la zona tumoral y adyacente es igual de eficaz y, además, menos mórbida que la radiación completa al cerebro(14,25).

Hoy en día el esquema de irradiación seguido para el tratamiento del GBM son 60 Gy en 30 fracciones, distribuidos en forma de 2 Gy por fracción, con una fracción por día y 5 días a la semana hasta alcanzar esas 30 fracciones totales(17).

Diversos estudios evaluaron cual sería el rendimiento del tratamiento tanto con dosis inferiores al esquema estándar como con superiores. Se consiguió demostrar que existía una relación dosis-respuesta entre 45 y 62 Gy (26). Sin embargo, ensayos aleatorizados mostraron que existía

un beneficio en los pacientes que eran irradiados con 60 Gy frente a los que se les trataba con 45 Gy, y, por el contrario, no se observaba ningún avance con la administración de 70 Gy en comparación con aquellos pacientes a los que se les mantenía la dosis de 60 Gy (25)(27). Gracias a estos ensayos aleatorizados, quedó establecido el tratamiento estándar actual para pacientes jóvenes (menos de 70 años) con GBM que consiste en una resección máxima (pero segura), seguida de RT con radiación de haz externo de 60 Gy. Este esquema desarrollado previamente se administrará junto a temozolamida (TMZ) concomitante seguida de quimioterapia de mantenimiento con TMZ durante un mínimo de 6 ciclos (28). Posteriormente, en el apartado de quimioterapia se profundiza sobre la TMZ y el resto de las opciones existentes hoy en día.

Con el desarrollo que ha experimentado la radioterapia, la optimización de la fracción de dosis en la radioterapia de haz externo ha cobrado gran interés. Una de esas terapias que se ha desarrollado y que ha cobrado gran interés para el tratamiento del GBM es la **radioterapia hipofraccionada (HFRT)**.

Una de las ventajas que presenta esta técnica con respecto al estándar terapéutico de RT empleado clásicamente, es que se administra una dosis más alta por fracción, por encima de los 2 Gy, aumentando así el potencial de destrucción de células cancerígenas(29). Además, al aumentar la dosis por fracción se reduce el tiempo de exposición (se alcanza antes la dosis de radiación buscada) por lo que puede estar también asociado a una mejor calidad de vida de los pacientes.

La eficacia de esta técnica se ha estado investigando en diversos ensayos en pacientes de edad avanzada buscando lograr esos beneficios comentados y, si bien es cierto que, tanto la Sociedad Estadounidense de Oncología Radioterápica (ASTRO) como la de Oncología Clínica (ASCO) así como la Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC) recomiendan su uso en los casos en los que los pacientes sean de edad avanzada o con un estado funcional o neurológico deficiente, no queda clara su eficacia en el resto de las edades y estados funcionales en comparación con el esquema terapéutico estándar (17,29). Este punto será tratado en profundidad en el apartado acerca del tratamiento en pacientes de edad avanzada.

En relación con la radioterapia convencional, la HFRT sin restricción de edad tiende a mejorar el pronóstico de GBM (29). Además, también se ha demostrado que llevando a cabo una HFRT con un programa de BEG (dosis biológicamente efectiva) más alto se lograba prolongar la SLP (supervivencia libre de progresión) aunque con el riesgo aumentado de toxicidad y radionecrosis a medida que se aumentaba el BEG (29).

Como ya ha sido mencionado y a pesar de estos datos, por el momento únicamente se recomienda su uso en los pacientes de edad avanzada, por lo que es necesario investigaciones adicionales que evalúen su eficacia, así como el rango óptimo de fraccionamiento en cada grupo de edad.

A pesar de estos tratamientos el pronóstico sigue siendo malo y en los casos en los que se consigue de manera inicial “eliminar el tumor”, se observa que existe una altísima tasa de recurrencias. Ni la resección total, ni la intensificación del tratamiento radioterápico o quimioterápico han demostrado mejorar el pronóstico o reducir la tasa de recurrencias, sin tener en cuenta que, además, se provocaban mayores efectos secundarios en el primero o mayor toxicidad en el segundo.

Se ha podido observar que aproximadamente el 85% de las recurrencias ocurren cerca del margen de resección (30). Recurrencias que son particularmente difíciles de tratar debido a que la re-irradiación es mucho más complicada y limitada. A raíz de estos hechos, aparece la posibilidad de llevar a cabo una **radioterapia intraoperatoria (IORT)**. Esta RT consistirá en la administración de la radiación inmediatamente posterior a la resección quirúrgica permitiendo así la administración de una alta dosis en las regiones contiguas a la masa tumoral reseçada, zona con mayor riesgo de sufrir las recurrencias; a la vez que se minimiza la radiación recibida por las zonas de tejido cerebral sano (31). Otra de las ventajas que ofrece la IORT es que se reduce el tiempo de espera entre la cirugía y la RT, tiempo durante el cual los posibles focos cancerosos no extirpados puedan comenzar a proliferar.

Actualmente, el rango de la dosis de radiación empleada varía entre 10 y 25 Gy (31). Sin embargo, aún debe concretarse más cual sería la dosis ideal para la IORT, ya que aunque parezca lógico creer que cuanto mayor sea la dosis, mayor será la probabilidad de eliminar la totalidad de la enfermedad residual, no hay que despreciar las comorbilidades neurológicas que presenta este procedimiento ni los efectos secundarios que se han observado en los diversos estudios desarrollados entre los que se encuentran infección, edema perilesional, dehiscencia de la herida, fuga de LCR o necrosis por radiación (31); que aunque el porcentaje de aparición es mínimo deben ser considerados.

Quimioterapia

Buscando mejorar la supervivencia de los pacientes, se realizaron diversos ensayos con agentes quimioterapéuticos, de los cuales la **temozolamida (TMZ)**, la carmustina (BCNU) y la lomustina (CCNU) han mostrado cierto beneficio (15), entre otros.

A partir de 2005, tras la publicación de un estudio llevado a cabo por la EORTC (Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer), quedó demostrado que administración de TMZ de manera concomitante a la RT mejoró la supervivencia de los pacientes, observándose claras mejorías en la supervivencia a 1 año y a 2 años, en comparación con el tratamiento radioterápico en exclusividad (14).

El mecanismo de acción responsable de la citotoxicidad de TMZ es la metilación del ADN en las posiciones N7 y O6 de la guanina, provocando daños en el sistema de reparación del mismo, que acabará bloqueando el ciclo celular y desencadenando la apoptosis de las células tumorales (15,32). La TMZ presenta una alta capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, así como efectos secundarios más o menos controlables como linfopenia y molestias gastrointestinales (32).

Actualmente, el tratamiento estándar empleado se basa en la administración de TMZ diariamente, a razón de $75\text{mg}/\text{m}^2$ al día durante 7 días de forma concomitante al tratamiento radioterápico y, tras un mes de la finalización de la RT, se administran $150\text{-}200\text{mg}/\text{m}^2$ al día de TMZ durante 5 días consecutivos cada 28 días, alcanzando un total de 6 ciclos (primer ciclo $150\text{ mg}/\text{m}^2$, subiendo a $200\text{ mg}/\text{m}^2$ el resto de ciclos si el paciente lo tolera), siempre y cuando no se notifique progresión de la enfermedad (14,17,28,32,33).

La duración de este tratamiento fue estudiada, llegando a plantearse la opción de alargar el número de ciclos hasta 12, sin encontrarse beneficios significativos (33).

Se han descrito casos en los que se apreciaba resistencia a la TMZ, lo cual podría estar provocado por la metilguanina-DNA metiltransferasa (MGMT), una enzima que convierte la metil-guanina provocada por la TMZ de nuevo en guanina, reparando así la acción del tratamiento empleado (15,25). A raíz de esto, se determinó que la metilación del promotor de la MGMT puede considerarse un factor pronóstico al observarse una mejor respuesta al tratamiento con TMZ en aquellos pacientes que presentaban dicho aspecto frente a los cuales tenían el promotor MGMT no metilado (25,28,32).

Otra de las alternativas terapéuticas ha sido la **carmustina o BCNU**. Su aplicación se basaba en la implantación de polímeros biodegradables en el lecho quirúrgico que permiten la liberación controlada de BCNU. Y aunque diversos estudios reflejaban algunos beneficios, los efectos secundarios provocados (infección, edema cerebral o fístula LCR) han relegado en gran parte su uso (15,17,25,32,34). Además, su uso provocaba la exclusión de dichos pacientes de su ingreso en ensayos clínicos.

Otras opciones terapéuticas

Además de las distintas opciones terapéuticas que ofrece la quimioterapia, se ha investigado acerca de la posibilidad de emplear algún fármaco o procedimiento que genere también beneficios en el paciente ya sea potenciando los tratamientos actuales, retrasando la recaída y alargando el intervalo libre de enfermedad o aumentando su supervivencia global.

Como consecuencia de los altos niveles de neoangiogénesis observados en el GBM, se probó a emplear **Bevacizumab** como tratamiento. Sin embargo, si bien es cierto que algún estudio establece que puede haber cierta mejora en el intervalo libre de enfermedad, no se ha demostrado una mejoría en la supervivencia general (32). Hoy en día, este fármaco no está aprobado como tratamiento de primera línea (17).

La **terapia de campo eléctrico alterno** es la incorporación más reciente en el tratamiento del glioblastoma. Se trata de un dispositivo con transductores que se adhieren al cuero cabelludo (tras haberse afeitado) y que se conectan a un generador de campo eléctrico. Éste emitirá campos eléctricos alternos, conocidos con el nombre de campos de tratamiento de tumores, que interrumpen las mitosis y por lo tanto el crecimiento tumoral (33). Se debe emplear durante al menos 18h al día (25,32,33).

Diversos estudios evidencian mejorías tanto en el intervalo libre de enfermedad como en la supervivencia general, no obstante, debido a las dudas que todavía existen acerca de la posible falta de adhesión y cumplimiento del tratamiento, el todavía dudoso beneficio o la falta de control con grupo placebo, hacen que sea una técnica no aprobada en la mayoría de los países europeos (17,25,32,33).

Consideraciones sobre el tratamiento base

Tratamiento en personas de edad avanzada

La edad avanzada ha sido uno de los factores pronósticos negativos más importantes en el caso del GBM, lo cual queda demostrado al conocer el aumento de su incidencia en los mayores de 65 años (siendo a partir de esta edad 2,5 veces más frecuente) (17,25). Además, debemos tener en cuenta las comorbilidades que las personas que forman parte de este rango de edad van acumulando, así como el futuro impacto que un posible tratamiento provocará en su función neurológica y su calidad de vida.

Por otro lado, pertenecer a este grupo de población suponía un criterio de exclusión de los ensayos clínicos al considerar que existía un mayor riesgo de complicaciones junto con una menor capacidad de recuperación y peor pronóstico (25). Esto ha provocado que los pacientes mayores de 65 años no dispongan de un esquema terapéutico claramente establecido.

En primer lugar, queda claro que la supervivencia de estos pacientes siempre será mayor en aquellos en los que se realiza una resección lo más amplia posible frente a los que simplemente se les realiza una biopsia (17,35). Ahora bien, hay que ser conscientes de que no siempre es posible llevar a cabo este tipo de intervenciones quirúrgicas.

Con respecto a la radioterapia, también está demostrado que su administración genera beneficios bien como tratamiento único o tras la intervención quirúrgica. El régimen más probado ha sido el de 40 Gy en 15 fracciones, aunque existen otros alternativos entre los que se encuentran 25 Gy en 5 fracciones (para estado funcional más deficiente) o 34 Gy 10 fracciones de 3,4 Gy durante dos semanas, que han demostrado también resultados muy prometedores pero que sí que es cierto que se necesita un mayor y más profundo estudio midiendo la toxicidad y los efectos secundarios generados (35).

El tratamiento con TMZ tanto en monoterapia como junto a la radioterapia, convirtiendo la monoterapia con RT en terapia doble de QT y RT, también ha demostrado un aumento en la supervivencia en comparación con los pacientes a los que no se administraba (28,35). Aun así, debe valorarse de forma individualizada teniendo en cuenta la toxicidad que supone ya que aumenta el riesgo de neutropenia, trombocitopenia y leucopenia (35).

Cabe mencionar que en los pacientes de edad avanzada con metilación del MGMT se ha observado que la RT hipofraccionada (40 Gy en 15 fracciones) más TMZ (75 mg/m²/día) mejora significativamente tanto la supervivencia como el intervalo libre de enfermedad en comparación

con la RT en monoterapia (32,35,36). Teniendo en cuenta que, para aquellos pacientes con un estado de salud más frágil, y en los cuales la radioterapia pueda estar contraindicada, la monoterapia con TMZ puede plantearse como una opción beneficiosa frente al tratamiento meramente paliativo (35). En definitiva, la edad del paciente no puede ser considerado un límite para la instauración de un tratamiento u otro, siendo su situación basal la que lo determine.

Seguimiento del paciente

La resonancia magnética de vigilancia de rutina del cerebro con y sin contraste se completa durante el tratamiento con TMZ adyuvante y, posteriormente, ayuda a la detección temprana de la enfermedad recurrente. Aunque no se conoce el momento óptimo para la toma de imágenes, las pautas recomiendan la toma de imágenes de vigilancia cada 2 a 4 meses (33). No se recomienda la resonancia magnética de la columna para la estadificación a menos que haya signos neurológicos que se localicen en la columna.

Uno de los conceptos que aparecen durante el seguimiento es el concepto de **pseudoprogresión**. La pseudoprogresión se refiere a un aumento transitorio en el realce y el tamaño del tumor dentro del campo de radiación involucrado con aumento del edema peritumoral, típicamente dentro de las primeras 12 semanas después de completar la quimiorradiación concomitante, simulando una progresión tumoral temprana (33).

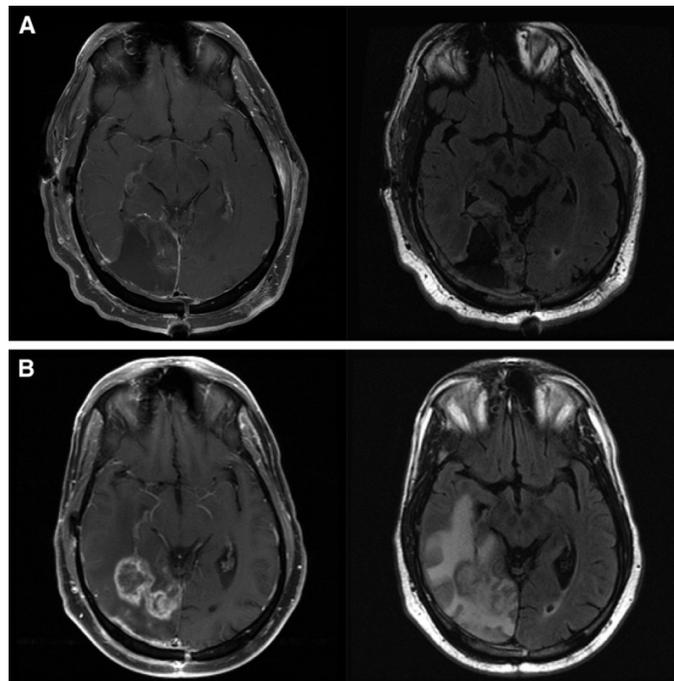


FIGURA 4. Imagen de resonancia magnética (RMN) en la que se puede apreciar (A) una resección total macroscópica (B) RMN realizada 1 mes después de completar la quimiorradioterapia, con nuevo realce en la cavidad de resección tratada con edema vasogénico circundante significativo (Nam JY, et al. 2017)

En caso de pseudoprogresión, el realce se estabiliza espontáneamente o se resuelve sin cambios en el tratamiento antitumoral, generalmente dentro de las 4 a 8 semanas. Ocurre con mayor frecuencia en tumores metilados del promotor *MGMT*, hasta en un 66 % en una serie. Se cree que la mayor frecuencia es el resultado de una mayor sensibilidad al tratamiento y se correlaciona con una mejor supervivencia (33).

Para poder diferenciar una pseudoprogresión de una recurrencia temprana se emplean la RNM (FIGURA 4) tanto en perfusión como espectroscopia, así como la tomografía por emisión de positrones (PET). Sin embargo, no han sido tan útiles, observándose una sensibilidad muy variable y una especificidad que oscila entre el 40% y el 100%.

Tratamiento de segunda línea

Mientras que frene al GBM recién diagnosticado, las guías coinciden en cuáles son los aspectos claves en el tratamiento y pasos a seguir, no se ha establecido un enfoque terapéutico estándar para el GBM recurrente, en el cual la actuación dependerá de la ubicación del tumor, el estado funcional y los requisitos farmacológicos que presente el paciente. Una opción a valorar en estos casos es la inclusión en ensayos clínicos y si no, valorar un tratamiento de segunda línea (36).

En las recurrencias la cirugía constituye al igual que en los casos de tumor primario, una herramienta importante. Se ha demostrado que prolonga la supervivencia en comparación con los pacientes a los que no se les somete a dicha intervención, pero esta decisión debe ser individualizada, recomendándose si ha transcurrido un tiempo mínimo de 6 meses desde la primera cirugía (17,36). Se considera fundamental el uso de escalas que tengan factor predictivo tras la evaluación de factores como la edad, el tamaño y localización tumoral o la situación basal del paciente.

Con respecto al uso de RT existe poca evidencia científica, evidenciándose mejor pronóstico y mayores beneficios en pacientes jóvenes, con un intervalo superior al año desde la anterior irradiación, con buena respuesta previa y con buena situación funcional (17,36).

Por último, las opciones en el caso de recurrencia desde el punto de vista quimioterápico son el tratamiento de nuevo con TMZ, siendo especialmente recomendable en los casos con metilación del *MGMT*, el tratamiento con nitrosureas como la lomustina o la fotoemustina, que ciertos estudios revelan una ligera mejora en la supervivencia; o también el empleo de terapias

antiangiogénicas con bevacizumab, fármaco que sí que se encuentra aprobado para los casos de recurrencias, revelando estudios su beneficio en combinación con alguno de los anteriores(17,36).

En la FIGURA 5, se esquematiza el algoritmo terapéutico a seguir en los casos de recurrencia.

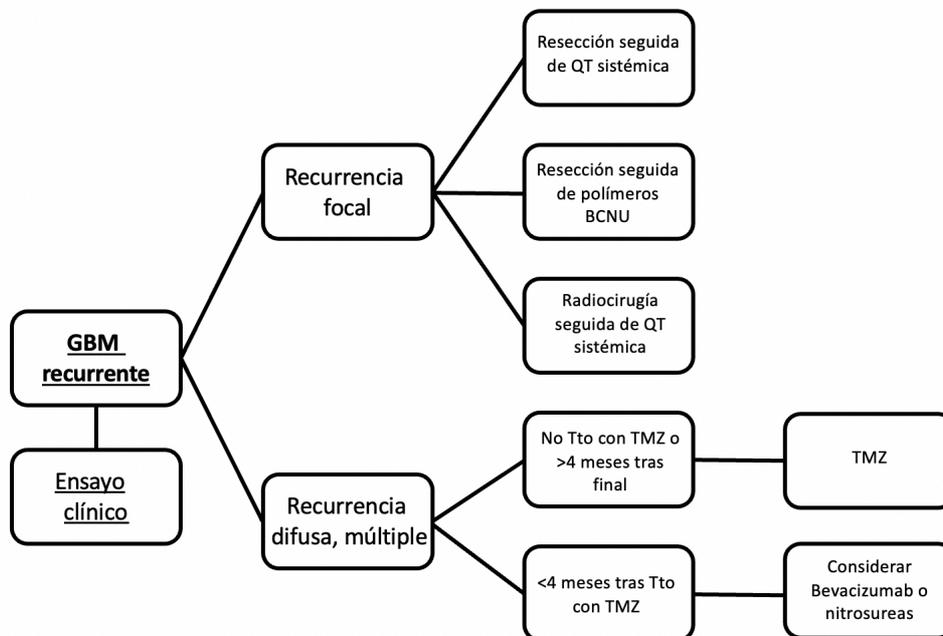


FIGURA 5. Algoritmo de tratamiento del glioblastoma recurrente Radioterapia (RT), Quimioterapia (QT), temozolamida (TMZ) (Martínez-García M, et al. 2018)

Manejo del paciente

Además del enfoque terapéutico que se precise en cada caso, es necesario mantener un apoyo y una atención constante a este tipo de pacientes ya que la sintomatología propia y los efectos secundarios del tratamiento son verdaderamente importantes (36).

El manejo farmacológico incluirá corticoides, antiepilépticos, antieméticos y analgésicos, sin olvidarnos del apoyo psicológico fundamental en estos casos. Sin embargo, los corticoides no serán necesarios si no existen déficits neurológicos asociados a un edema o a un aumento de presión intracraneal; de la misma forma que no se recomiendan antiepilépticos de manera profiláctica. En caso de que sean necesarios, la dexametasona y el levetiracetam serán de elección respectivamente (36).

Además, siempre hay que valorar la inclusión en cuidados paliativos en función de la evolución que presente el paciente.

Inmunoterapia

La **inmunoterapia** es un tratamiento que se basa en la intervención sobre el sistema inmunológico del propio paciente para hacer frente a la patología tumoral. La inmunoterapia busca modificar o reforzar ciertos aspectos de dicho sistema, potenciando así su acción y permitiéndole combatir y destruir las células cancerosas.

El sistema inmunológico es tremendamente complejo e involucra a diferentes tipos de células, órganos y proteínas. Es por este motivo, por el cual la inmunoterapia abarca una amplísima gama de enfoques sobre los que actuar. Dentro de las alternativas posibles en el caso del GBM, destaca el uso de los anticuerpos monoclonales, la terapia con células CAR-T, los inhibidores de puntos de control inmunitarios, las vacunas de células dendríticas, los inmunomoduladores o las terapias con virus oncolíticos (FIGURA 6) (37–39).

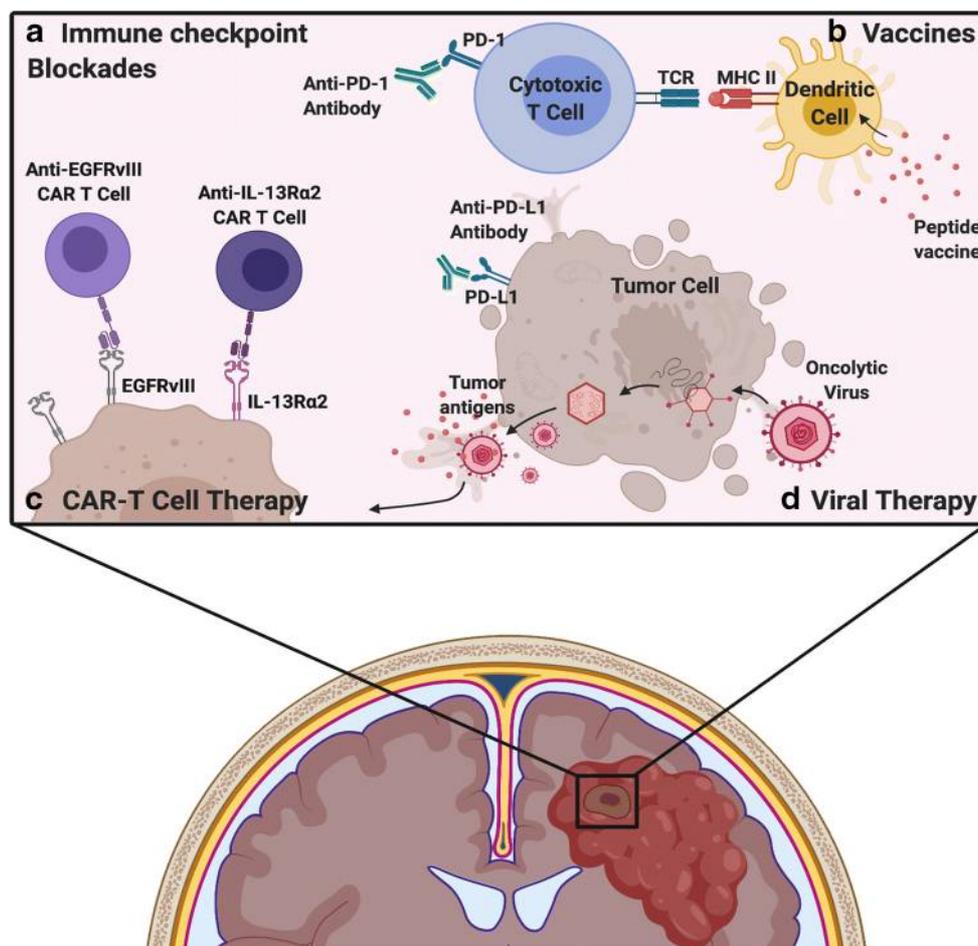


FIGURA 6. Posibles estrategias inmunoterápicas frente al GBM: bloqueo de los puntos de control como PD-1 (a), vacunas con células dendríticas (b), uso de células CAR-T (c) o vacunas virales (d) (Mende AL, et al. 2021)

Durante las últimas décadas, diferentes estrategias inmunoterápicas han logrado convertirse en las puntas de lanza del tratamiento frente a diversos tipos de tumores sólidos avanzados y agresivos, como es el caso del melanoma y el cáncer de pulmón de células no pequeñas, y es por esto, por lo cual se han generado grandes esperanzas frente al GBM creándose y desarrollándose una gran cantidad de ensayos clínicos y estudios experimentales.

Hoy en día, más del 25% de los ensayos clínicos que se encuentran en plena actividad se basan en el desarrollo de diversas estrategias inmunoterápicas. Y si bien es cierto que en un primer momento los resultados iniciales alumbraban esperanza, por el momento no se ha conseguido alcanzar unos resultados que permitan aprobar alguna inmunoterapia como tratamiento de primera línea frente al GBM. Sin embargo, no deja de ser cierto que se han observado beneficios en los pacientes que han sido tratados con dichas estrategias (37).

Esta parte del trabajo se enfocará en tres de los principales tratamientos inmunoterápicos sobre las que se están centrando las investigaciones y los ensayos clínicos. Se trata de los inhibidores de puntos de control, la terapia con células CAR-T y la vacunación terapéutica con células dendríticas.

Inhibidores de puntos de control

El descubrimiento de los **inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI)** o también conocidos como moléculas de control inmunitario transformó el campo de la inmunoterapia contra el cáncer. Sin embargo, su papel frente al GBM parece ser más limitado.

Los puntos de control son proteínas que intervienen en mecanismos fisiológicos que posee el cuerpo para protegerse frente a una respuesta inmunitaria desmedida, en definitiva, un mecanismo de seguridad. Desafortunadamente, muchos procesos tumorales, entre los que se encuentra el GBM, alteran dichos mecanismos, provocando una mayor actividad de éstos y disminuyendo por tanto la respuesta inmunitaria del paciente (40).

El bloqueo o la inhibición de dichos puntos de control, buscando una mayor actividad del sistema inmunitario y evitando que las células cancerosas impidan que el sistema inmunológico actúe, constituye una estrategia aprobada para el tratamiento de tumores. Mediante el desarrollo de los ICI se busca eliminar los “frenos” a la activación de las células T, permitiendo así atacar a las células cancerosas (41). Algunos de los fármacos inhibidores de estos puntos usados en clínica actualmente son el ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab.

Vía PD-1 / PD-L1

El control de la vía **PD-1/PD-L1** resulta importante para lograr la supresión de la actividad de las células T frente a las células tumorales. Esta vía permite a las células cancerosas evadir el reconocimiento inmunitario a través de la regulación negativa de las células T. Aunque su mecanismo no es del todo conocido, se cree que la proteína PD-1 actúa como un “interruptor” ayudando a evitar que las células T ataquen a otras células. Tras su unión a PD-L1, proteína presente tanto en células sanas como tumorales, se evita un ataque de la célula T. Esta es la forma mediante la cual las células tumorales, que contienen una gran cantidad de PD-L1, consiguen evitar un ataque inmune (FIGURA 7) (41).

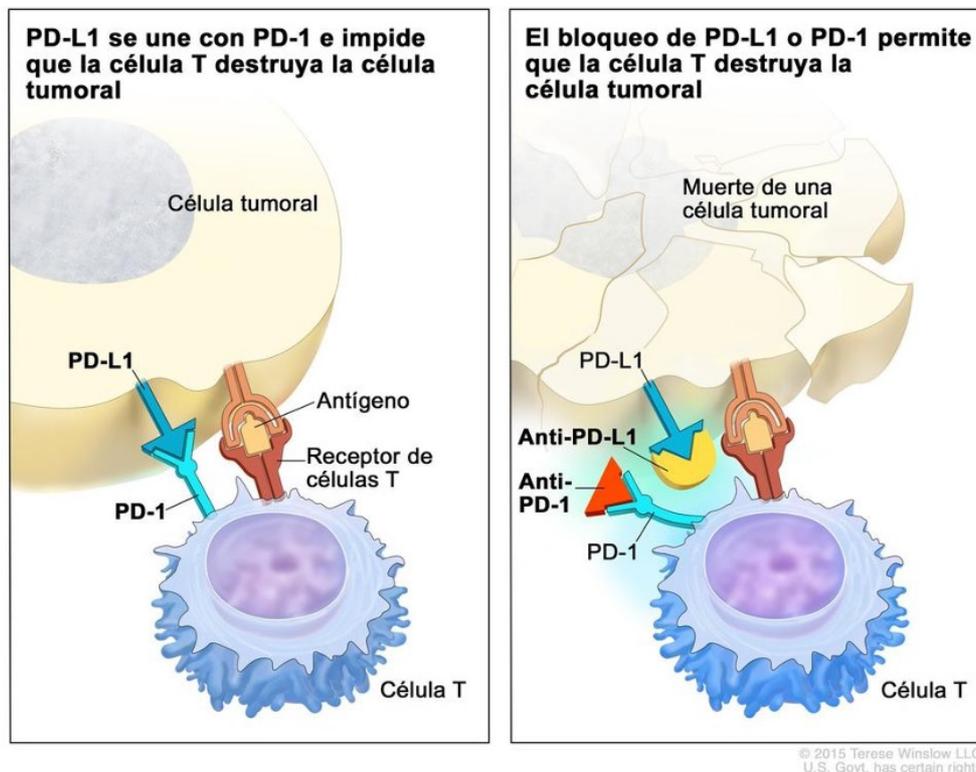


FIGURA 7. Representación esquemática del funcionamiento del bloqueo vía PD-1 / PD-L1 (cancer.gov)

Los ensayos clínicos llevados a cabo en relación con el uso de moléculas frente al receptor PD1 no han mostrado resultados concluyentes como ha quedado demostrado en los siguientes ensayos. Estos estudios se centraron en el uso de nivolumab y pembrolizumab principalmente.

La inhibición de PD-1 ha demostrado éxito en algunos subtipos de cáncer, sin embargo, ensayos clínicos con **nivolumab** (inhibidor anti-PD-1) no mostraron diferencias frente al tratamiento con radiación y TMZ, a pesar de que los ensayos con ratones murinos habían conseguido resultados

esperanzadores (42). En esta misma línea de investigación los ensayos CheckMate-498 y CheckMate-548 que comparaban nivolumab más radiación frente a un tratamiento estándar de TMZ más RT en pacientes recién diagnosticados, sin metilación MGMT (en el primero) y con metilación MGMT (en el segundo), han evidenciado que no ofrece mejoría en la supervivencia en comparación con el tratamiento estándar (38,39).

En el caso de pacientes con GBM recurrente, el ensayo CheckMate-143 ha comparado el tratamiento con **nivolumab** (inhibidor de PD-1) con **bevacizumab** (inhibidor de la VEGF-A) y tampoco se mostró mejoría en la supervivencia (40). A raíz de este estudio, la investigación en el GBM se ha centrado más en la actuación sobre tumores de novo.

También se han realizado ensayos clínicos aleatorizados evaluando la respuesta inmunitaria y la supervivencia tras la administración de terapia neoadyuvante y/o adyuvante con **pembrolizumab** (anti-PD-1) en pacientes con GBM recurrente y resecable quirúrgicamente (40). A través de un importante estudio, Cloughesy *et al.* demostraron que los pacientes que fueron aleatorizados para recibir pembrolizumab neoadyuvante, con terapia adyuvante continua después de la cirugía, tuvieron una supervivencia global significativamente mayor en comparación con los pacientes que fueron aleatorizados para recibir únicamente bloqueo posquirúrgico adyuvante de PD-1. Concretamente, estos últimos presentaron una mediana de supervivencia de 7,5 meses, mientras que los primeros alcanzaron una mediana cercana a los 14 meses. (43).

Un segundo estudio prospectivo realizado por Schalper *et al.* parece respaldar la validez de las estrategias de puntos de control centradas en neoadyuvancia. Nuevamente demostraron que la administración neoadyuvante de un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 dio como resultado una expresión mejorada de las transcripciones de quimiocinas, una mayor infiltración de células inmunitarias y, lo que es más interesante, pareció aumentar la diversidad clonal de TCR entre los TIL (44).

Estos hallazgos sugieren que la administración neoadyuvante del bloqueo de PD-1 mejora la respuesta inmunitaria antitumoral tanto local como sistémica y puede representar un enfoque más eficaz para el tratamiento de este tumor cerebral uniformemente letal, lo que sugiere que la temporalidad de la terapia de punto de control debe ser considerado en futuros ensayos.

Vía CTLA-4

Otra de las vías clásicamente exploradas es la de la proteína **CTLA-4**. Se ha demostrado que CTLA-4 se expresa en células T reguladoras, células T activadas y en fibroblastos o monocitos, entre otras. Su funcionalidad parece centrarse en la regulación del sistema inmunitario, actuando como “interruptor” y manteniéndolo así bajo control.

En el aspecto tumoral, la unión de la célula presentadora de antígenos al linfocito T inactivo a través de CTLA-4, impide que éste último se active, desarrollando un microambiente inmunosupresor que facilita el crecimiento descontrolado de la célula tumoral. El bloqueo a través de un anticuerpo anti CTLA-4, permite que la unión de célula presentadora de antígeno y linfocito T logre la activación de éste y así se pueda atacar la célula cancerígena (FIGURA 8) (41).

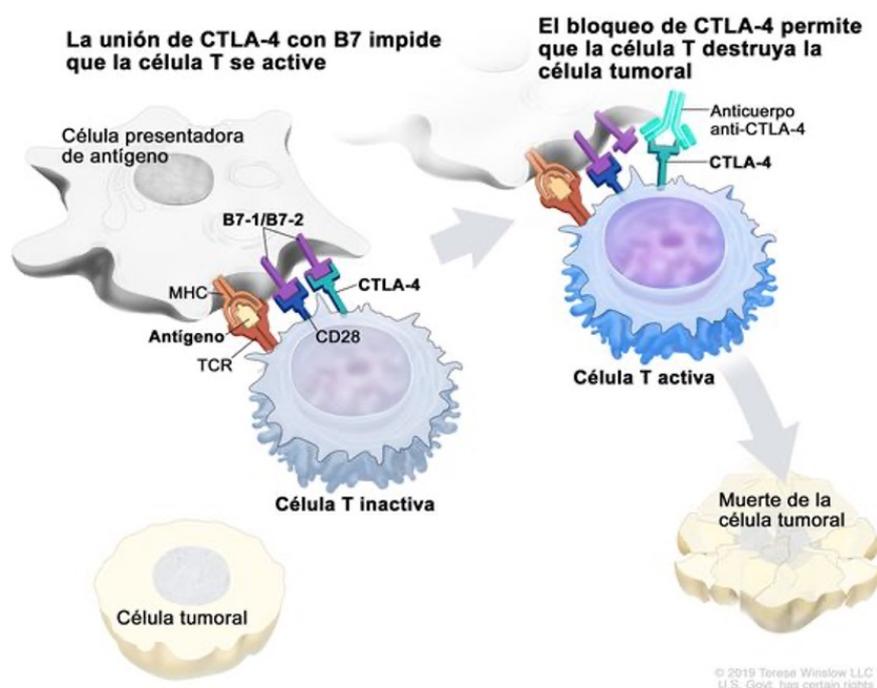


FIGURA 8. Representación esquemática del funcionamiento del bloqueo vía CTLA-4 (cancer.gov)

El **ipilimumab** es un ejemplo de anticuerpo monoclonal que se adhiere a dicha proteína evitando así que bloquee al sistema y permita aumentar la respuesta de este frente a las células tumorales. Mientras que para el tratamiento del melanoma metastásico está aprobado, con respecto al GBM, se ha investigado en experimentos preclínicos y en ensayos de terapias combinadas, pero los avances con respecto a la supervivencia siguen siendo escasos (41).

Aunque la mayoría de los ensayos clínicos que se siguen desarrollando en la actualidad permanecen centrados en los ICI clásicos (PD-1 y CTLA-4), cabe mencionar la existencia de otros

puntos de control alternativos sobre los que en un futuro se podría profundizar. Es el caso de **TIM-3**, **LAG-3** u **OX-40**, entre otros (40,45).

TIM-3 es una proteína de superficie que se expresa en los linfocitos T helper (CD4+) y en los linfocitos T citotóxicos (CD8+), y a su vez, parece actuar como un regulador negativo de las respuestas de estas células T. Dado su potencial para amortiguar la respuesta de las células T a los antígenos tumorales, TIM-3 puede representar un objetivo atractivo para la terapia tumoral (40,45). La terapia combinada de PD-1 y TIM-3 mejoró la SG del 28% (monoterapia con PD-1) al 60% (terapia combinada con TIM-3) en modelos preclínicos, y aumentó al 100% tras la combinación con radiocirugía (estos resultados se obtuvieron en gliomas murinos) (39).

Por otro lado, debe tenerse en cuenta los posibles efectos secundarios que pueden provocar este tipo de tratamientos. En el estudio CheckMate-143 se observó como el 40% de los pacientes que recibieron una combinación de nivolumab (anti-PD-1) con ipilimumab (anticuerpo monoclonal CTLA-4) padecieron efectos adversos de carácter tóxico, que, sin embargo, la combinación de nivolumab con la terapia estándar TMZ + RT no los presentó (45).

En general, los ICI no han conseguido alcanzar beneficios significativos en el ámbito del GBM hasta el momento, y más en comparación con los resultados obtenidos frente a otros procesos cancerosos. La explicación a este hecho puede estar intrínseca en la naturaleza del propio GBM. Los GBM son denominados inmunológicamente como “fríos” al contener pocas células T en comparación con la abrumadora presencia de células mieloides inmunosupresoras que siguen siendo una fuente más que probable de resistencias. Los tumores “calientes”, con alta concentración de células T son los que han respondido mejor a los ICI (39,45).

Aun así, son muchos los ensayos clínicos que se mantienen en curso con respecto a los ICI en combinación con otras modalidades de tratamiento, lo que demuestra el interés y la posible potencialidad de esta terapia frente al GBM (TABLA 1).

ID de prueba	Intervención	Objetivo relacionado con el punto de control inmunitario	Antagonista o agonista	Fase	Salir
NCT02667587	TMZ + Nivolumab + RT	PD1	Antagonista	3	En curso
NCT02617589	Nivolumab + TMZ + RT	PD1	Antagonista	3	Sin firma diferencia en la mediana OS

NCT02017717	Nivolumab + Bevacizumab + Ipilimumab	CTLA4, PD1	Antagonista	3	En curso
NCT03347097	TIL transgénicos	PD1	Antagonista	1	En curso
NCT04888611	Camrelizumab + GSC-DCV	PD1	Antagonista	2	En curso
NCT04583020	Camrelizumab + radiación + Temozolomida	PD1	Antagonista	2	En curso
NCT04225039	INCMGA00012 + INCAGN01876 + SRS	PD1	Antagonista	2	En curso
NCT04977375	Pembrolizumab + SRS + Resección	PD1	Antagonista	1b/2	En curso
NCT03961971	SRS + MBG453	PD1	Antagonista	1	En curso
NCT04656535	AB122 + AB154	PD1	Antagonista	1	En curso
NCT03726515	CART-EGFRvIII Células T + Pembrolizumab	PD1	Antagonista	1	Completado pero aún no publicado
NCT04201873	Pembrolizumab + vacuna ALT-DC	PD1	Antagonista	1	En curso
NCT02852655	MK-3475	PD1	Antagonista	1	En curso
NCT04013672	Pembrolizumab + SurVaxM	PD1	Antagonista	2	En curso
NCT03743662	Nivolumab + Bevacizumab + RT	PD1	Antagonista	2	En curso
NCT02658981	BMS-986016, urelumab + nivolumab	PD1	Antagonista	1	En curso
NCT04606316	Nivolumab + Ipilimumab + Cirugía	CTLA4, PD1	Antagonista	1	En curso
NCT03233152	Nivolumab + Ipilimumab	CLTA4, PD1	Antagonista	1	En curso
NCT02529072	Nivolumab hasta la resección (grupo 1) vs nivolumab + vacuna DC hasta la resección (grupo 2)	PD1	Antagonista	1	Aprox. Mejora de 7 meses en la OS mediana para el grupo 2

TABLA 1. Ensayos clínicos en curso y/o completados de ICI en combinación con otros tratamientos estándar (Preddy I, et al. 2022)

Células CAR-T

La terapia con células CAR-T se basa en la modificación de las células T del paciente con el objetivo de lograr que éstas combatan y destruyan las células tumorales. Al paciente se le extrae sangre de donde se obtendrán las células T que posteriormente serán modificadas añadiéndoles el gen que codifique el **receptor quimérico de antígenos (CAR)** específico que permitirá a la célula T localizar, unirse y atacar a las células cancerosas (FIGURA 9).

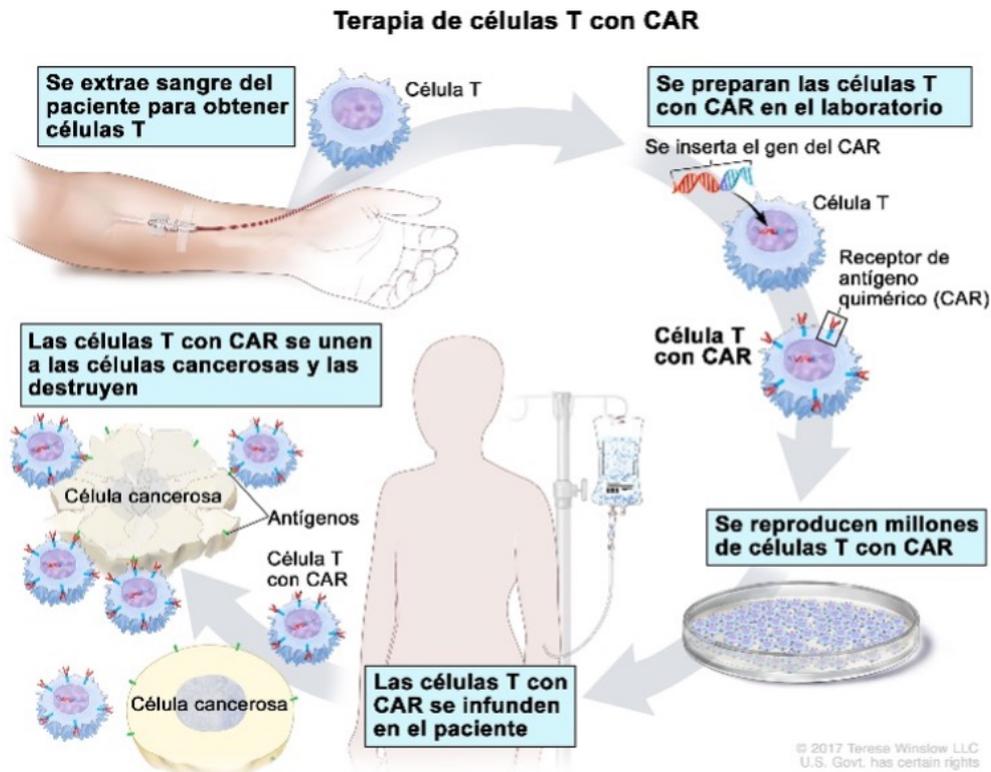


FIGURA 9. Esquema para la obtención de las células CAR-T (cancer.gov)

Las moléculas CAR reconocen un antígeno de superficie específico de un determinado tumor. Estas moléculas se componen de dominios que se acoplan a moléculas de señalización intracelular del receptor de las células T, actuando por lo tanto de manera independiente del HLA (46,47). Existen hasta cuatro generaciones de células CAR (FIGURA 10). En cada generación se ha ido modificando el dominio con el objetivo de garantizar una activación más completa.

Tras la modificación las células T vuelven a ser administradas al paciente e iniciarán un ataque citotóxico en la célula tumoral que presente el antígeno específico (FIGURA 9 y 10).

Se conoce como antígeno específico de tumor a aquel que se encuentre en las células cancerosas pero que no lo esté en el resto de las células. Esto permitiría su eliminación sin dañar células o tejidos que no deberían ser dañados.

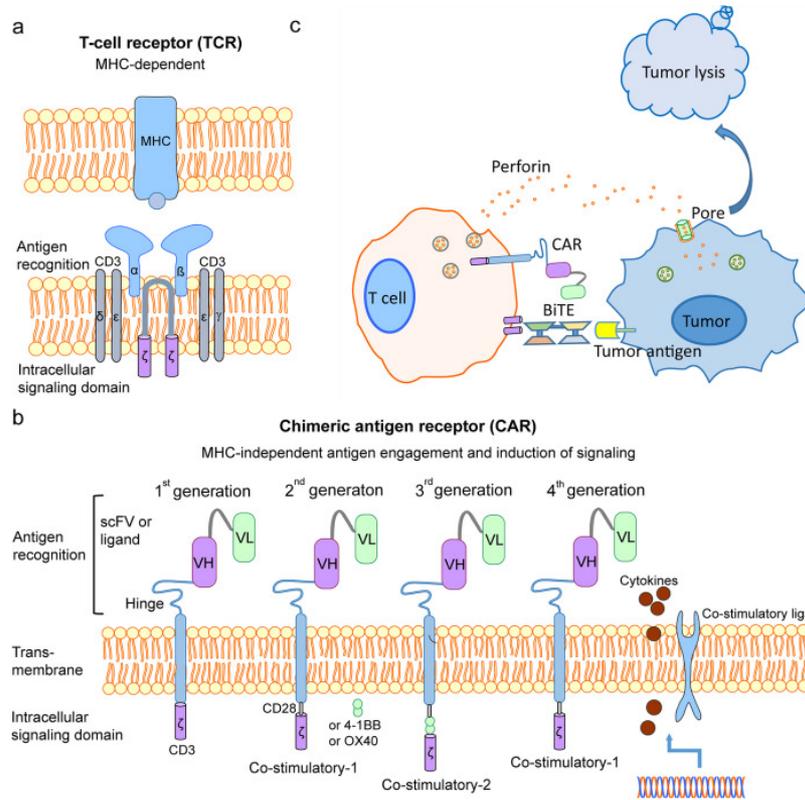


FIGURA 10. Estructura general de CAR y de la terapia con células CAR-T. Esquema de las distintas generaciones de células CAR (Rong L, et al. 2022)

La terapia con células T quizás es una de las más prometedoras en el campo de la inmunoterapia. Ya en 2017 se aprobó para el tratamiento de las neoplasias hematológicas, siendo este entorno en el cual parece que las células CAR presentan mejores resultados, al dirigirse contra el CD19, una molécula que se expresa universalmente en la superficie de las células ALL (47). Sin embargo, aún no se ha traducido el mismo éxito a los tumores sólidos como el GBM. Estos tumores presentan dos barreras fundamentales, la heterogeneidad y la dificultad que supone la identificación de la célula diana que se exprese permanentemente en las células tumorales objetivo.

Los principales ensayos clínicos desarrollados se han centrado en los siguientes antígenos: el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRvIII), el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) o el receptor de interleucina IL-13R2 (37,46,47).

El **EGFRvIII** se identificó en el GBM primario, observándose que presentaba una incidencia entre 30-50%. Su morfología es ideal para ser reconocido por parte de las células CAR-T. En 2017, se

publicaron los estudios de un ensayo clínico ([NCT02209376](#)) llevado a cabo en 10 pacientes con GBM positivo para EGFRvIII. Y, si bien es cierto que no se observó beneficio en la supervivencia, sí que se describió que las células administradas vía intravenosa se dirigieron al tumor cerebral y ejercieron una actividad dirigida por el antígeno (37). Además, la infiltración de CAR-T se asoció con un microambiente tumoral altamente inmunosupresor (TME), al demostrarse un aumento de Treg, así como de expresión de PD-L1 e IL-10 (46,47).

Otro de los receptores sujetos a estudio es el **HER-2**. Se ha documentado que estaría presente en alrededor del 80% de los GBM. Pero presenta un inconveniente, y es que también se puede encontrar en células epiteliales sanas. Aun así, en 2017, se llevó a cabo un ensayo clínico ([NCT01109095](#)) sobre 17 pacientes en el que sí que se informó que la enfermedad se mantuvo estable durante un porcentaje de los pacientes. El ensayo desarrollado por Ahmed et al. permite afirmar que el tratamiento del glioblastoma progresivo con HER2-CAR VST es factible y seguro y resultó beneficioso para 8 de 17 pacientes. A pesar de las limitaciones del ensayo realizado, los datos publicados respaldan la realización de estudios más amplios que permitan ampliar el conocimiento de la actividad anti-glioblastoma de HER2-CARVST tratando de descubrir su potencial beneficio en el tratamiento del GBM (48).

Por último, encontramos el receptor de interleucina **IL-13R2**. Se trata de un antígeno de la línea germinal del cáncer que presenta una sobreexpresión en el 50% de los GBM. Una de sus características es que presenta un ligando de IL-13 colocado en la membrana para el reconocimiento del antígeno objetivo, en lugar del dominio tradicional presente en otro tipo de células CAR-T.

En un ensayo clínico ([NCT02208362](#)) en el que se empleó este tipo de célula CAR-T se pudo observar cómo tras el tratamiento con dichas células, se produjo una regresión de todos los tumores intracraneales y del canal espinal, junto a sus correspondientes niveles elevados de citocinas y células inmunitarias en el LCR. Sin embargo, se produjo una recaída 7,5 meses después del inicio del tratamiento, y aunque la causa de esta es desconocida, se determinó que se había producido un descenso en los niveles de IL-13R2, motivo por el cual no se frenó dicha recaída (37,46,47).

Este último ensayo ha permitido valorar que quizás la administración intratumoral, intraventricular o intracavitaria puede aportar beneficios en comparación con la administración intravenosa. Ciertamente existen evidencias que demuestran que la vía de administración puede suponer un factor a considerar. Teniendo en cuenta que la administración

intraventricular puede aumentar los riesgos neurológicos y/o neuroquirúrgicos tales como hidrocefalia, las ventajas que se prevén son tener un mejor acceso a la enfermedad, lograr una mayor infiltración y penetración en el lecho del tumor, y reducir la toxicidad fuera de la zona tumoral evitando así efectos secundarios no deseados (38,47).

Vacunación: células dendríticas

La inmunoterapia basada en **vacunas** frente al GBM constituye otra de las líneas novedosas que se encuentran hoy en día en pleno estudio y desarrollo. Una de sus ventajas, frente a las terapias estándares, es la alta especificidad que presenta, lo que le podría permitir convertirse en un método seguro y eficaz para atacar las células del GBM (49).

Las vacunas contra el cáncer pueden presentar un doble potencial; por un lado, preventivo y por otro terapéutico. Concretamente, frente al GBM, el objetivo de estas es la de inducir una respuesta inmunitaria frente al tumor, activando y potenciando las respuestas de las células T antitumorales específicas del paciente. Desafortunadamente, los resultados prometedores de los estudios preclínicos no se han trasladado a la práctica clínica, siendo los resultados obtenidos en los ensayos de fase II o III modestos. Aun así, se ha demostrado que la vacunación sí que genera efectos positivos, induciendo respuestas antitumorales celulares y humorales, e incluso, en algunos pacientes se ha experimentado un aumento del intervalo libre de enfermedad, así como de la supervivencia (37,46).

El enfoque más rudimentario consiste en administrar directamente uno o más péptidos que sean similares a los péptidos tumorales, consiguiendo así provocar una respuesta inmune. De la misma forma se trabaja en el desarrollo de vacunas basadas en células dendríticas (DC) o en vacunas personalizadas en función de las características que presente el GBM.

Las vacunas se diseñan con el objetivo de atacar solo a una proteína, ya sea antígeno específico de tumores (TSA) o antígenos asociados a tumores (TAA). En el GBM la presencia de los primeros es rara, por lo que se trabaja más con los TAA, lo cual limita la incorporación de pacientes.

Aproximadamente entre el 25-40% de los GBM expresan EGFR, concretamente EGFRvIII. Esto ha provocado el desarrollo de **rindopepimut (CDX-110)**, un péptido sintético de 14 aminoácidos que imita el sitio mutacional de EGFRvIII. Se elaboró un ensayo de fase II en el que se administraba rindopepimut junto a QT, obteniendo unos resultados prometedores en los que parecía observarse un leve aumento en la mediana de supervivencia de alrededor de 4 meses.

Sin embargo, el posterior ensayo en fase III ([NCT01480479](#)), a pesar de que provocó una fuerte respuesta inmunitaria, no logró alcanzar los mismos resultados siendo mínimo el beneficio en la supervivencia en comparación con la QT en monoterapia, por lo que se canceló (37,39,46).

A raíz de este estudio se llegó a la conclusión que, a pesar de ser específico del tumor, la orientación terapéutica sobre un solo antígeno no será suficiente para alcanzar la destrucción del tumor si el antígeno es expresado de manera heterogénea y no en la totalidad de las células tumorales. Además, la eliminación de las células tumorales positivas para el antígeno, pueden inducir una presión inmunitaria sobre el tumor provocando el crecimiento de otros clones tumorales que no expresasen el antígeno sobre el que se está actuando y se conduzca inevitablemente a la progresión tumoral (46,50).

Más recientemente, en un ensayo de fase II ([NCT01498328](#)), se observaron resultados favorables en la combinación de rindopepimut con bevacizumab frente a la monoterapia con este último. La tasa de SLP a los 6 meses aumentó del 16% en el grupo control al 28% en el grupo de rindopepimut, reduciéndose en este último más del 40% del riesgo de muerte durante ese periodo. Sin embargo, estos resultados deben refrendarse en un grupo de mayor tamaño muestral (51).

Otra de las vacunas ensayadas se basa en la proteína Survivin que se expresa tanto en el GBM como en otros tumores, pero que presenta la ventaja de estar ausente en tejidos normales diferenciados. Se evaluó la posibilidad de ensayar con una vacuna de péptidos dirigidos a la dicha proteína (**SurVaxM**) asociada a la terapia estándar. Se estudió a pacientes recién diagnosticados ([NCT 02455557](#)) y se compararon los resultados obtenidos con los controles históricos. Estos resultados parecen prometedores y es una de las vías sobre las que se prevé que se siga incidiendo en futuras investigaciones ya sea en combinación con QT o con alguna otra técnica inmunoterápica como los anti-PD-1.

Otro de los elementos importantes que existen entre la totalidad de células y componentes que intervienen en la respuesta inmunitaria frente a la patología tumoral, son las **células dendríticas** (CD) que desempeñan un papel fundamental como células presentadoras de antígenos (49).

Los primeros ensayos clínicos sí que demostraron que podrían alcanzarse beneficios y aumentar la supervivencia en los pacientes. Sin embargo, ensayos posteriores reflejaron resultados más dispares, siendo éstos en algunos positivos y en otros negativos (52).

Una de las vacunas que ha presentado mayor recorrido es la **ICT-107**. Se trata de una vacuna de CD estimulada con seis péptidos, dos restringidos a HLA-A1 y los otros cuatro restringidos a HLA-A2, derivados de la proteína mencionada y que se cree que es expresada de forma abundante en el GBM (37–39,46).

Durante los estudios de fase I y fase II, en los que se ensayó con la vacuna ICT-107, se observó que en los pacientes HLA-A2 positivo, se inducía una respuesta inmunitaria beneficiosa y, además, se experimentaba un aumento tanto en el intervalo libre de enfermedad como en la supervivencia final (37,46). Esto condujo al desarrollo del ensayo en fase III ([NCT02546102](#)), pero, sin embargo, debido a la falta de financiación acabó suspendiéndose.

Finamente, se puede destacar también la vacuna **DCVax-L**. Otra vacuna basada en CD que, a través del lisado de tumor completo, estimula CD del propio paciente. Se llevaron a cabo dos ensayos de fase III, en uno de ellos se probó DCVax-L en combinación con TMZ, mientras que en el otro los pacientes recién diagnosticados recibieron una terapia estándar de tratamiento seguida de DCVax-L o de placebo. En ambos casos se observaron beneficios en la supervivencia, aunque los resultados pueden resultar engañosos debido a los diseños de los estudios en los que se incluyeron a todos los pacientes en los análisis sin realizar desgloses por grupo de tratamiento (37,38,46,50).

Aunque las vacunas con CD no están exentas de presentar efectos adversos en los pacientes, siendo los principales fiebre y erupciones cutáneas en el sitio de inyección (52); en general, se puede afirmar que, en base a las publicaciones existentes, la vacunación con CD se asocia a una supervivencia final mayor, junto con una tendencia a aumentar el intervalo libre de enfermedad (49,52). Aun así, son necesarios ensayos clínicos aleatorizados de mayor tamaño que permitan validar los diversos resultados, así como enfocar la terapia óptima para el empleo de las vacunas CD intentando descubrir su eficacia tanto en GBM recién diagnosticado como en GBM recurrente.

Conclusión

El glioblastoma multiforme es la forma más agresiva de tumor cerebral primario en adultos y contribuye a una alta carga social y médica como resultado de su naturaleza incurable y morbilidad neurológica significativa.

Su esquema de tratamiento básico requiere en primer lugar la realización de una resección lo más amplia posible. Si bien es cierto que la resección total conduce a un mejor pronóstico; se debe seguir trabajando y estudiando posibles avances que conduzcan a alcanzar mejores resultados teniendo en cuenta las limitaciones que supone la propia intervención neuroquirúrgica, así como los efectos adversos y consecuencias que puede presentar en un futuro.

Un ejemplo de esto es la ya mencionada resección supramáxima o supratotal, así como técnicas neuroquirúrgicas tales como la fluorescencia con 5-aminolevulínico o el empleo de técnicas FLAIR-RV intraoperatorias, que permitan eliminar al máximo posible la masa tumoral y evitar que permanezcan posibles focos patológicos que puedan convertirse en el origen de una futura recaída.

Tras la resección quirúrgica el esquema terapéutico estándar determina la aplicación de radioterapia y quimioterapia. Los avances en radioterapia se han centrado en determinar cuál es el rango idóneo de radiación, así como la forma de administrarla. Concretamente, el esquema de radiación establecido es de 60 Gy en 30 fracciones, distribuidos en forma de 2 Gy por fracción, 1 fracción al día y 5 días a la semana.

A raíz de esto, junto con el hecho demostrado de que la mayoría de las casi inevitables recurrencias tienen lugar en el margen de la resección, se desarrolló la idea de emplear una IORT, permitiendo así radiar el área tumoral lo antes posible reduciendo el tiempo de espera y aumentando la dosis local de radiación. La adición de la IORT al esquema de tratamiento estándar existente (cirugía con terapia RT y QT adyuvante), parece haber mejorado el control local de las recidivas manteniendo una tasa de supervivencia similar o incluso mejor. Aun así, debido al pequeño número de pacientes estudiados estos resultados no son del todo concluyentes y se debe profundizar más en el estudio de la IORT.

Con respecto a la quimioterapia, a pesar de haberse establecido como tratamiento estándar TMZ concomitante a la RT a razón de 75mg/m² al día durante 7 días, seguido de 6 ciclos de 150-

200mg/m², sigue siendo un campo en pleno desarrollo, tratando de encontrar terapias cada vez más óptimas. Este es el caso de compuestos como la carmustina y la implantación de sus polímeros biodegradables en el lecho quirúrgico, el uso de bevacizumab motivado por las características neoangiogénicas intrínsecas del GBM o el empleo de la terapia de campo eléctrico. Sin embargo, ya sea por los efectos secundarios provocados o por la escasez de estudios que demuestren su beneficio no se han llegado a establecer como tratamiento de primera línea.

Continuando con la búsqueda de nuevos fármacos u alternativas terapéuticas, la principal vía en la que la investigación sobre el tratamiento del GBM se está enfocando es la inmunoterapia, tratando de potenciar al propio sistema inmunitario en su combate contra el proceso tumoral.

Las estrategias basadas en el bloqueo de los diversos puntos de control inmunitario han demostrado eficacia en tumores sólidos; sin embargo, frente al GBM no podemos asegurar lo mismo. Los diversos estudios realizados revelan resultados dispares, que pueden estar relacionados con aspectos intrínsecos de cada GBM como la expresión tumoral de PD-L1, la carga mutacional o la infiltración de células T.

En este sentido destacan los resultados obtenidos con respecto a las vacunas CD, como la ICT-107 o las células CAR-T, que sugieren una estrategia segura y factible para provocar respuestas inmunitarias eficaces contra el GBM.

Además, según los estudios observados, no se puede descartar la posibilidad de desarrollar terapias combinadas entre ACT y otros tratamientos inmunoterápicos, o incluso con tratamientos estándares tales como radioterapia o radiocirugía.

Y es que quizás, el motivo por el cual a diferencia de otros tumores en los cuales se han alcanzado enormes avances gracias a estas técnicas, el GBM presenta un conjunto de características intrínsecas que constituyen por sí mismas obstáculos claros para el éxito de la inmunoterapia sobre él. Probablemente se puede atribuir esta falta de eficacia a factores tan diversos y numerosos como el propio microambiente tumoral tan inmunosupresor que posee el GBM, a su plasticidad y heterogeneidad intratumoral, a la baja carga tumoral que presenta, a su propia ubicación, el cerebro, que no deja de ser un lugar siempre considerado como de difícil acceso inmunológico, o a la inmunosupresión sistémica que provoca en el paciente. Son muchas las posibles respuestas y son muchas, por lo tanto, las dudas que tenemos hoy en día con respecto a la explicación del continuo fracaso en alcanzar un tratamiento efectivo.

En una época en la que cada vez más se va inclinando la balanza hacia un tratamiento claramente dirigido y personalizado al paciente y a su patología en particular, la oncología y en concreto la inmunoterapia no se debe quedar atrás. Estas técnicas deben estar adaptada al tipo de patología que presente, para lo cual quizás también es importante el desarrollo de ensayos clínicos no tan heterogéneos que permitan profundizar en esta dirección.

Por otra parte, sería ideal conocer de antemano la futura respuesta al tratamiento inmunoterápico administrado, lo cual podría alcanzarse a través del uso de biomarcadores extraídos no solo de las patologías propias del tumor que tenga el paciente, sino también de las características moleculares e inmunológicas propias del mismo, así como el conjunto de comorbilidades y su historia clínica.

No hay ninguna duda acerca de la necesidad imperiosa del desarrollo de estudios, amplios y coordinados con el objetivo de recabar la mayor cantidad de información que permita encontrar una nueva vía clara de investigación en la búsqueda de tratamientos más efectivos frente al GBM.

Abreviaturas

- **BCNU**: carmustina
- **CAR**: receptor quimérico de antígenos
- **CCNU**: lomustina
- **CD**: células dendríticas
- **EOR**: extensión de la resección (siglas en inglés)
- **GBM**: glioblastoma multiforme
- **GTR**: resección tumoral completa (siglas en inglés)
- **HRT**: radioterapia hipofraccionada
- **ICI**: inhibidor punto de control inmunitario
- **IORT**: radioterapia intraoperatoria
- **QT**: quimioterapia
- **RMN**: resonancia magnética nuclear
- **RT**: radioterapia
- **RV**: volumen residual de masa tumoral
- **SG**: supervivencia global
- **SLP**: supervivencia libre de progresión (intervalo libre de enfermedad)
- **SMR**: resección supramáxima
- **SNC**: sistema nervioso central
- **TAC**: tomografía axial computarizada
- **TMZ**: temozolamida

Bibliografía

1. Ramos AD, Magge RS, Ramakrishna R. Molecular Pathogenesis and Emerging Treatment for Glioblastoma. *World Neurosurgery* [Internet]. 2018;116:495–504. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.04.021>
2. Cozzi S, Najafi M, Gomar M, Ciammella P, Iotti C, Iaccarino C, et al. Delayed Effect of Dendritic Cells Vaccination on Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Oncology* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 May 23];29(2):881. Available from: [/pmc/articles/PMC8870360/](#)
3. Esemeyen Y, Awan M, Parwez R, Baig A, Rahman S, Masala I, et al. Molecular Pathogenesis of Glioblastoma in Adults and Future Perspectives: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2022 May 23];23(5). Available from: [/pmc/articles/PMC8910150/](#)
4. Bausart M, Pr at V, Malfanti A. Immunotherapy for glioblastoma: the promise of combination strategies. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2022 May 23];41(1):35. Available from: [/pmc/articles/PMC8787896/](#)
5. Zhang M, Choi J, Lim M. Advances in Immunotherapies for Gliomas. *Current Neurology and Neuroscience Reports* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 May 23];22(1):1–10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11910-022-01176-9>
6. Yuile P, Dent O, Cook R, Biggs M, Little N. Clinical study Survival of glioblastoma patients related to presenting symptoms, brain site and treatment variables.
7. Philips A, Henshaw DL, Lamburn G, O'carroll MJ. Letter to the Editor Authors' Comment on (Brain Tumours: Rise in Glioblastoma Multiforme Incidence in England 1995-2015 Suggests an Adverse Environmental or Lifestyle Factor). 2018;
8. Louis DN, Perry A, Reifenberger Guido, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Webster , et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;3:803–20.
9. Huttner A. Overview of Primary Brain Tumors: Pathologic Classification, Epidemiology, Molecular Biology, and Prognostic Markers. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2012;26(4):715–32.
10. González Trujillo F, Castro Noriega C, Castro Ramírez O, Olaya N, Penagos González P, Zubieta Vega C, et al. Glioblastoma multiforme: actualidad en marcadores biomoleculares como factores de pronóstico a propósito de una serie de casos con sobrevida mayor a 2. *Acta Neurológica Colombiana*. 2014;30(4):282–9.
11. Wirsching HG, Galanis E, Weller M. Glioblastoma. *Handbook of Clinical Neurology*. 2016;134:381–97.
12. Chaichana KL, Parker SL, Olivi A, Quiñones-Hinojosa A. Long-term seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*. 2009 Aug 1;111(2):282–92.
13. Peeken JC, Hesse J, Haller B, Kessel KA, N sslin F, Combs SE. Semantic imaging features predict disease progression and survival in glioblastoma multiforme patients. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2018;194(6):580–90.
14. Maher EA, Bachoo RM. Glioblastoma. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease: Fifth Edition*. 2014;909–17.
15. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee SU. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP*. 2017;18(1):3.
16. Weller M, Van Den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and

- treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. Review *Lancet Oncol.* 2017;18:315–44.
17. Solís ST, Plans Ahicart G, Lozano II, De C, Schmidt Q, Fernández Coello A, et al. Consenso sobre guías de tratamiento de los glioblastomas elaborado por el Grupo de Trabajo de Neurooncología (GTNO) de la SENEC. 2020;
 18. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: A meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(20):2559–65.
 19. Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R, Raza SM, Pascual-Gallego M, Ibrahim A, et al. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro-Oncology.* 2014 Jan 1;16(1):113–22.
 20. Jackson C, Choi J, Khalafallah AM, Price C, Bettegowda C, Lim M, et al. A systematic review and meta-analysis of supratotal versus gross total resection for glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology.* 2020 Jul 1;148(3):419–31.
 21. Pessina F, Navarria P, Cozzi L, Ascolese AM, Simonelli M, Santoro A, et al. Maximize surgical resection beyond contrast-enhancing boundaries in newly diagnosed glioblastoma multiforme: is it useful and safe? A single institution retrospective experience. *Journal of Neuro-Oncology.* 2017 Oct 1;135(1):129–39.
 22. Glenn CA, Baker CM, Conner AK, Burks JD, Bonney PA, Briggs RG, et al. An Examination of the Role of Supramaximal Resection of Temporal Lobe Glioblastoma Multiforme. *World Neurosurgery.* 2018 Jun 1;114:e747–55.
 23. Domino JS, Ormond DR, Germano IM, Sami M, Ryken TC, Olson JJ. Cytoreductive surgery in the management of newly diagnosed glioblastoma in adults: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline update. *Journal of Neuro-Oncology.* 2020 Nov 1;150(2):121–42.
 24. Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, Torvik A, Holme I, Stat M, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: A prospective multicenter trial of the scandinavian glioblastoma study grou. *Cancer.* 1981;47(4):649–52.
 25. Alexander BM, Cloughesy TF. Adult glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(21):2402–9.
 26. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics.* 1979 Oct 1;5(10):1725–31.
 27. Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *British Journal of Cancer.* 1991;64(4):769.
 28. Ironside S, Das S, Sahgal A, Moroney C, Mainprize T, Perry JR. Optimal Therapies for Newly Diagnosed Elderly Patients with Glioblastoma. *Current Treatment Options in Oncology.* 2017 Nov 1;18(11):1–11.
 29. Guo L, Li X, Chen Y, Liu R, Ren C, Du S. The efficacy of hypofractionated radiotherapy (HFRT) with concurrent and adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: A meta-analysis. *Cancer/Radiothérapie.* 2021 Apr 1;25(2):182–90.
 30. Petrecca K, Guiot MC, Panet-Raymond V, Souhami L. Failure pattern following complete resection plus radiotherapy and temozolomide is at the resection margin in patients with glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology.* 2013 Jan 10;111(1):19–23.
 31. Ylanan AMD, Pascual JSG, Cruz-Lim EMD, Ignacio KHD, Cañal JPA, Khu KJO. Intraoperative radiotherapy for glioblastoma: A systematic review of techniques and outcomes. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2021 Nov 1;93:36–41.

32. Lowe S, Bhat KP, Olar A. Current clinical management of patients with glioblastoma. *Cancer Reports*. 2019 Dec 1;2(6).
33. Nam JY, de Groot JF. Treatment of glioblastoma. *Journal of Oncology Practice*. 2017 Oct 1;13(10):629–38.
34. Olson JJ, Nayak L, Ormond DR, Wen PY, Kalkanis SN. The role of cytotoxic chemotherapy in the management of progressive glioblastoma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Journal of Neuro-Oncology*. 2014 Apr 17;118(3):501–55.
35. Hanna C, Lawrie TA, Rogozińska E, Kernohan A, Jefferies S, Bulbeck H, et al. Treatment of newly diagnosed glioblastoma in the elderly: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Mar 23;2020(3).
36. Martínez-García M, Álvarez-Linera J, Carrato C, Ley L, Luque R, Maldonado X, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of glioblastoma (2017). *Clinical and Translational Oncology* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 May 2];20(1):22–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-017-1763-6>
37. Rong L, Li N, Zhang Z. Emerging therapies for glioblastoma: current state and future directions. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research : CR*. 2022 Dec 15;41(1):142.
38. Mende AL, Schulte JD, Okada H, Clarke JL. Current Advances in Immunotherapy for Glioblastoma. *Curr Oncol Rep*. 2021 Feb 1;23(2).
39. Yu MW, Quail DF. Immunotherapy for Glioblastoma: Current Progress and Challenges. *Front Immunol* [Internet]. 2021 May 13 [cited 2022 Mar 16];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34054867/>
40. Gedeon PC, Champion CD, Rhodin KE, Woroniecka K, Kemeny HR, Bramall AN, et al. Checkpoint inhibitor immunotherapy for glioblastoma: current progress, challenges and future outlook. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2020 Oct 2 [cited 2022 Mar 16];13(10):1147. Available from: [/pmc/articles/PMC7658017/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34054867/)
41. Preddy I, Nandoliya K, Miska J, Ahmed AU. Checkpoint: Inspecting the barriers in glioblastoma immunotherapies. *Seminars in Cancer Biology*. 2022 Feb 10;
42. PD-1 Blockade in GBM: Uncovering Response Clues. *Cancer Discov*. 2019 Jun 1;9(6):687–8.
43. Cloughesy TF, Mochizuki AY, Orpilla JR, Hugo W, Lee AH, Davidson TB, et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. *Nat Med* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 May 26];25(3):477. Available from: [/pmc/articles/PMC6408961/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34054867/)
44. Schalper KA, Rodriguez-Ruiz ME, Diez-Valle R, López-Janeiro A, Porciuncula A, Idoate MA, et al. Neoadjuvant nivolumab modifies the tumor immune microenvironment in resectable glioblastoma. *Nature Medicine* 2019 25:3 [Internet]. 2019 Feb 11 [cited 2022 May 26];25(3):470–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-018-0339-5>
45. Wang X, Guo G, Guan H, Yu Y, Lu J, Yu J. Challenges and potential of PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy for glioblastoma. *J Exp Clin Cancer Res* [Internet]. 2019 Feb 18 [cited 2022 Mar 16];38(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30777100/>
46. Mensali N, Inderberg EM. Emerging Biomarkers for Immunotherapy in Glioblastoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 12;14(8):1940.
47. Choi BD, Maus M V., June CH, Sampson JH. Immunotherapy for Glioblastoma: Adoptive T-cell Strategies. *Clin Cancer Res*. 2019 Apr 1;25(7):2042–8.
48. Ahmed N, Brawley V, Hegde M, Bielasowicz K, Kalra M, Landi D, et al. HER2-Specific Chimeric Antigen Receptor–Modified Virus-Specific T Cells for Progressive Glioblastoma: A Phase 1 Dose-Escalation Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017 Aug 8 [cited 2022 May 26];3(8):1094. Available from: [/pmc/articles/PMC5747970/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30777100/)

49. Cuoco JA, Benko MJ, Busch CM, Rogers CM, Prickett JT, Marvin EA. Vaccine-Based Immunotherapeutics for the Treatment of Glioblastoma: Advances, Challenges, and Future Perspectives. *World Neurosurgery*. 2018 Dec 1;120:302–15.
50. Daubon T, Hemadou A, Romero Garmendia I, Saleh M. Glioblastoma Immune Landscape and the Potential of New Immunotherapies. *Front Immunol*. 2020 Oct 14;11.
51. Reardon DA, Desjardins A, Vredenburgh JJ, O'Rourke DM, Tran DD, Fink KL, et al. Rindopepimut with bevacizumab for patients with relapsed EGFRvIII-expressing glioblastoma (REACT): Results of a double-blind randomized phase II trial. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 May 26];26(7):1586–94. Available from: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/26/7/1586/83241/Rindopepimut-with-Bevacizumab-for-Patients-with>
52. Lv L, Huang J, Xi H, Zhou X. Efficacy and safety of dendritic cell vaccines for patients with glioblastoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. 2020;

