



Universidad Médica de La Habana

Facultad de Ciencias Médicas “Calixto García”

Hospital Universitario “General Calixto García”

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO COMBINADO
DE CIRUGÍA, RADIOTERAPIA Y NIMOTUZUMAB EN GLIOMAS
DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD**

Tesis para optar al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas.

DRA. MARÍA TERESA SOLOMON CARDONA

La Habana

2015

Universidad Médica de La Habana
Facultad de Ciencias Médicas “Calixto García”
Hospital Universitario “General Calixto García”

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO COMBINADO
DE CIRUGÍA, RADIOTERAPIA Y NIMOTUZUMAB EN GLIOMAS
DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD**

Tesis para optar al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas.

Autora: Dra. María Teresa Solomon Cardona

Tutora: DCs. Tania Crombet Ramos
Centro de Inmunología Molecular de Cuba.

La Habana

2015

AGRADECIMIENTOS

La realización de este ensayo clínico multicéntrico, que enroló a varias instituciones del país y que dio como resultado, entre otros, la terminación de esta tesis doctoral, involucró a decenas de personas que trabajaron con dedicación y profesionalidad para lograr los resultados que se alcanzaron.

Debemos agradecer, en primer lugar a los pacientes y sus familiares que aceptaron incluirse en este estudio, tanto para recibir el producto en investigación como participando con la posibilidad de recibir un placebo;

A los investigadores neurocirujanos, radioterapeutas, oncólogos, imagenólogos, farmacéuticos, patólogos, enfermeras y a todo el personal que tuvo que ver con el procesamiento de los datos de cada uno de los centros.

Ya en la escritura de la Tesis, debemos agradecer a los profesores del Curso de Estrategia Doctoral de la Facultad “Calixto García”, y particularmente a la Profesora Dra.C. Dolores Cantera, por todo su empeño y perseverancia.

Especial agradecimiento a mi tutora, por todo su inestimable apoyo de principio a fin y a todo el personal del Departamento de Ensayos Clínicos del Centro de Inmunología Molecular.

Agradezco a mis compañeros del Servicio de Neurocirugía del Hospital “Gral. Calixto García” por facilitar el desarrollo de este ensayo clínico y la terminación de la escritura de la tesis;

A mi madre, por el ejemplo que me brinda como profesional y por todo el apoyo en todos los sentidos;

A mi padre, por todos los consejos como profesor experimentado y por todo el amor;

A mi esposo, Alejandro, por todo.

A todos, muchas, muchas GRACIAS.

DEDICATORIA

A mi hijo Samuel Alejandro, que ha estado conmigo “disfrutando” estos últimos 3 años, por las tantas horas que tuvimos que privarnos de jugar juntos.

SINTESIS

El pronóstico de los pacientes portadores de gliomas de alto grado de malignidad (GAG) sigue siendo sombrío, a pesar de los avances de la industria médico farmacéutica. El nimotuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce al receptor del factor de crecimiento epidérmico, y alcanza a los GAG que presentan sobreexpresión del mismo. El nimotuzumab presenta una actividad similar a otros anticuerpos que reconocen al mismo receptor, pero sin toxicidad severa. Se realizó un ensayo clínico multicéntrico, Fase III, en pacientes operados de GAG que recibieron radioterapia (RT) más nimotuzumab o RT y placebo. Se comparó la supervivencia global (SV), la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta antitumoral y la aparición de eventos adversos, en ambos grupos de tratamientos. La combinación de nimotuzumab y RT fue bien tolerada. Las reacciones adversas fueron Grado 1 y 2. La SV y la SLP de los pacientes con GAG tratados con nimotuzumab se incrementaron, en relación con el grupo control. No hubo diferencias significativas en cuanto a la respuesta antitumoral. El nimotuzumab en combinación con la RT, mostró un perfil de seguridad excelente y un beneficio significativo en la supervivencia, lo que permitió su registro en Cuba para esta indicación.

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCION	1
CAPITULO 1. MARCO TEÓRICO	8
1.1 Tumores cerebrales malignos	8
1.2 Sobre anticuerpos monoclonales y particularmente el nimotuzumab	28
1.3 Resumen del ensayo clínico Fase I y II	39
CAPITULO 2. METODOLOGÍA	41
2.1 Tipo de estudio	41
2.2 Pacientes	41
2.3 Procedimientos	44
2.4 Operacionalización de las variables	50
2.5 Procesamiento Estadístico	53
2.6 Consideraciones Éticas	54
CAPITULO 3: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	57
3.1 Características demográficas y del tumor	57
3.2 Resultados	
3.2.1 Eficacia del tratamiento combinado de radioterapia y nimotuzumab.	58
3.2.1.1 Tratamiento quirúrgico	67
3.2.2 Seguridad del tratamiento combinado de radioterapia y nimotuzumab	71
3.3 Discusión	
3.3.1 Eficacia del tratamiento combinado de radioterapia y nimotuzumab.	73
3.3.2 Radioterapia	80
3.3.3 Tratamiento quirúrgico	81
3.3.4 Seguridad en el tratamiento combinado de radioterapia y nimotuzumab.	84
3.3.5 Discusión global	88
CONCLUSIONES	89
RECOMENDACIONES	90
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	
ANEXOS	

GLOSARIO

SIGLAS	SIGNIFICADO
AA	Astrocitoma Anaplásico
AcM	Anticuerpo Monoclonal
ADCC	Citotoxicidad Celular Dependiente de Anticuerpos (por sus siglas en inglés)
BTSG	<i>Brain Tumor Study Group</i>
CBTRUS	<i>Central Brain Tumors Register of United State</i>
CCECC	Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello
CECMED	Centro Estatal para el Control de los Medicamentos
CENCEC	Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos
CDC	Citotoxicidad Celular Dependiente de Complemento (por sus siglas en inglés)
CIM	Centro de Inmunología Molecular
CIMEQ	Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
CG	Hospital Universitario “General Calixto García”
CH	Hospital “Celestino Hernández”
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
CTCAE/ CTC	Criterios comunes de terminología para eventos adversos (por sus siglas en inglés)
EA/EAs	Evento(s) Adverso(s)
EC/ECs	Ensayo(s) Clínico(s)
EE	Enfermedad Estable
EE.UU	Estados Unidos de América
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EP	Enfermedad en Progresión
FCE	Factor de Crecimiento Epidérmico
FCEV	Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
FP	Factores Pronósticos

GAG	Gliomas de Alto Grado de Malignidad
GBM	Glioblastoma Multiforme
GRT	Grado de Resección Tumoral Quirúrgica
HAMA	<i>Human Anti Mouse Antibody</i>
HHA	Hospital Clínico- Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”
IDH	Isocitrato Deshidrogenasa
IMRT	Radioterapia de Intensidad Modulada
INN	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
INOR	Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología
ITT	Análisis por Intención de Tratamiento (por sus siglas en inglés)
KPS	Escala de Karnofsky (por sus siglas en inglés)
LDS	Hospital Militar “Luis Díaz Soto”
LI	Hospital “Lucía Iñiguez”
LINAC	Aceleradores Lineales
MGMT	Metil guanina metil transferasa
MC	Hospital “María Curie”
OMS	Organización Mundial de la Salud
PET	Tomografía por Emisión de Positrones (por sus siglas en inglés)
PFH	Pruebas Funcionales Hepáticas
PIC	Presión Intracraneal
QRT	Quimioradioterapia
RC	Respuesta Completa
RCE	Radiocirugía Estereotáxica
R-FCE	Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico
RP	Respuesta parcial
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RT	Radioterapia

RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
SNC	Sistema Nervioso Central
SL	Hospital “Saturnino Lora”
SV/SVm	Tiempo de supervivencia/mediana del tiempo de supervivencia
SLP/SLPm	Tiempo de supervivencia libre de progresión/mediana del tiempo de SLP
SPECT	Tomografía por Emisión de Fotones Simples (por sus siglas en inglés)
TAC	Tomografía Axial Computadorizada
TCGA	Proyecto de Atlas del Genoma del Cáncer (por sus siglas en inglés)
TGF-alfa	Factor de crecimiento tumoral alfa (por sus siglas en inglés)
TGO	Transaminasa Glutámico Oxalacética
TGP	Transaminasa Glutámico Pirúvica
5-ALA	5- Acido Amino Levulínico (por sus siglas en inglés)

Introducción

1. Generalidades.

El cáncer es un gran desafío para las ciencias médicas y la lucha contra esta enfermedad, es una prioridad para la Organización Mundial de la Salud (OMS), desde el año 2005.¹

La incidencia anual internacional para los tumores primarios del Sistema Nervioso Central (SNC) y de la médula espinal, varía según las fuentes y las series; como promedio está entre 4,2 a 12,8 casos por cada 100 000 habitantes.² Solo en los Estados Unidos (EE.UU), se diagnosticaron 109 695 tumores primarios cerebrales o de la médula espinal malignos en el período del 2005 al 2009, lo que representó una incidencia anual entre el 7,1 y 7,4 por cada 100 000 habitantes.^{1,2} En el año 2013, se publicó que de 23 130 nuevos casos de tumores malignos cerebrales y otros del SNC diagnosticados, 14 080 fallecieron por esta causa.³ La tasa de mortalidad de los tumores cerebrales primarios malignos se aproxima a la de incidencia, circunstancia que pone de relieve la gran agresividad de estos, que representan el dos por ciento de las muertes por cáncer.¹⁻⁴ En Cuba, hace más de tres décadas, los tumores malignos constituían la segunda causa de muerte sólo antecedida por las enfermedades cardiovasculares⁵, pero desde el 2012 ocupan el primer escaño.

En el caso particular del cáncer cerebral, en los últimos años la incidencia ha oscilado entre 300 y 600 casos anuales, con un total de 548 en el 2012, para una tasa ajustada entre el 3,1 y el 3,4 por cada 100 000 habitantes, para mujeres y hombres, respectivamente. Las cifras de mortalidad se mantienen cercanas a la de incidencia.⁶

Desde el punto de vista histológico, los tumores primarios que proceden de las células gliales, se denominan gliomas y representan cerca de un tercio de los tumores del SNC y de la médula espinal. El Astrocitoma Anaplásico (AA), que se clasifica como grado III y el Glioblastoma Multiforme (GBM), que se clasifica como grado IV, son los de más alto grado de malignidad por lo que se denominan “gliomas

de alto grado” (GAG) constituyen el 60 por ciento de los gliomas y el 25 por ciento de todos los tumores primarios del SNC.²

A pesar de los avances en la neurocirugía, la radioterapia y la quimioterapia, es insuficiente el progreso en los resultados terapéuticos de los pacientes con GAG. Se estima que en más del 95 por ciento de los casos, después del tratamiento de primera línea, ocurrirá una recurrencia en el área adyacente a la resección del tumor.⁷

Actualmente, el tratamiento de primera línea que se emplea para los GAG es la cirugía seguido de RT y quimioterapia. En Cuba, el protocolo de tratamiento vigente en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) propone una dosis máxima de 60 Gy de RT con Cobalto 60, en un período de seis semanas, como tratamiento adyuvante a la cirugía.⁸ Sin embargo, la mediana de supervivencia (SVm) histórica para estos pacientes portadores de GAG que reciben todas las modalidades terapéuticas, resulta baja; para los casos con GBM de nueve a 12 meses, y para los del tipo histológico AA, de 18 a 30 meses, con una tasa de supervivencia estimada a los cinco años de un cinco por ciento.^{9,10}

El tiempo de SV de los pacientes con estos de tumores está determinado por una serie de factores pronósticos, entre los que se identifican:^{11, 12, 13}

- ✚ Tipo histológico del tumor: los tumores grado III (AA) suelen tener relativamente mejor pronóstico que los GBM.
- ✚ Edad al momento del diagnóstico: por lo general, los pacientes menores de 40 años suelen ofrecer más resistencia al avance de la enfermedad.
- ✚ Estado físico y neurológico previo al tratamiento: se constata mayor SV en los pacientes que reciben el tratamiento en mejor estado.
- ✚ Grado de resección tumoral: se considera el predictor de mayor fuerza en la SV, aunque se conocen las limitaciones de este proceder en ciertas zonas del cerebro.

De los tratamientos adyuvantes a la cirugía, la RT es el de mayor impacto en la prolongación del tiempo de SV de estos pacientes.

Actualmente se reconocen varios subtipos de GBM que presentan características moleculares distintivas con mutaciones genéticas y perfiles proteómicos diferentes.^{14,15} Se identifican, además, mutaciones en algunas vías de transducción de señales que juegan un rol importante en la patogénesis molecular.

Dentro de las características moleculares que se destacan en algunos tumores se reporta la amplificación y/o sobreexpresión del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (R-FCE), observado, generalmente, en tumores de origen epitelial y otras neoplasias, que incluyen a los gliomas cerebrales.¹⁶

Más de la mitad de los GAG, especialmente los denominados *novos*, sobreexpresan el R-FCE. Acorde a algunos estudios, la expresión de este receptor se asocia con el incremento del grado de malignidad, y en el tejido cerebral normal no se expresa.¹⁷ El mal pronóstico de la enfermedad muchas veces se asocia, entre otros elementos, con la sobreexpresión del R-FCE, por favorecer el crecimiento de las células tumorales y la invasividad. Algunos estudios demuestran que el R-FCE facilita los mecanismos de angiogénesis tras inducir la expresión de factores pro-angiogénicos como el factor de crecimiento del endotelio vascular, y esta sobreexpresión también se asocia a la quimio y radiorresistencia.^{17,18}

El uso de anticuerpos monoclonales (AcM) para el tratamiento de las enfermedades malignas relacionadas con el factor de crecimiento y sus receptores se reporta desde hace varios años. El reconocimiento específico del AcM terapéutico por su receptor, inhibe la unión con el factor de crecimiento y otros ligandos lo que produce un efecto inhibitor de la estimulación mitogénica de las células malignas.¹⁸

Entre los AcM más usados en ensayos clínicos (ECs) se reportan: el cetuximab (ERBITUX) y el bevacizumab (AVASTIN). El primero es un anticuerpo quimérico que reconoce como blanco terapéutico al R-FCE. Registrado en los EE.UU, por la FDA (*Food and Drugs Administration*, por sus siglas en inglés), se emplea en más de un centenar de ECs en pacientes portadores de tumores epiteliales de diversas localizaciones. Para los GAG, la evaluación de este AcM se encuentra aún sin registro.^{19, 20}

Otros AcM que reconocen al R-FCE han sido utilizados para el tratamiento de tumores sólidos, como el panitumumab (Vectibix™) y el matuzumab (EMD 72000).^{21,22}

El bevacizumab se aprobó en el 2004 para el tratamiento del cáncer de colon metastásico y su uso se amplió para los GAG desde entonces. Este AcM reconoce al factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV). Por los resultados en los ECs para GAG, se registró en el año 2009 en los EE.UU para el tratamiento del GBM en recaída o recurrencia, y se extendió su aplicación en países europeos, asiáticos y latinoamericanos.^{23,24} En el año 2013, fue aprobado en Japón para el tratamiento de los GBM de nuevo diagnóstico en combinación con RT y la temozolamida, además como monoterapia en el GBM recurrente.²⁵

En el año 1989, los científicos del Centro de Inmunología Molecular de Cuba (CIM), generaron un hibridoma productor de un AcM murino que reconoce al R-FCE con alta afinidad y que es capaz de inhibir la unión del factor de crecimiento epidérmico (FCE) con su receptor.²⁶ Posteriormente este anticuerpo murino fue sometido a un proceso de humanización, y se logró un AcM humanizado anti R-FCE, de producción nacional: el nimotuzumab.²⁷ Este AcM fue registrado para tumores de cabeza y cuello en el año 2002 y desde entonces se realizan varios ECs en otros tumores de origen epitelial.²⁸ Con los resultados obtenidos con el uso de este AcM en los tumores de cabeza y cuello y los resultados preliminares en otras localizaciones, se consideró útil la realización de un EC para evaluar la eficacia de este AcM en GAG.

2. Problema científico

¿Es eficaz y segura la combinación de la radioterapia con el AcM nimotuzumab como tratamiento adyuvante de la cirugía en pacientes con gliomas de alto grado de malignidad?

3. Hipótesis

El tratamiento adyuvante de los pacientes operados de gliomas de alto grado de malignidad, cuando se combina la radioterapia con el AcM nimotuzumab, es seguro e incrementa el tiempo de supervivencia, en relación con la radioterapia sola.

4. Objetivos

4.1 General:

Evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de la radioterapia con el AcM nimotuzumab, como tratamiento adyuvante a la cirugía en pacientes con gliomas de alto grado de malignidad de nuevo diagnóstico.

4.2 Específicos:

- ✚ Determinar la supervivencia de los pacientes operados de gliomas de alto grado de malignidad, tratados con radioterapia y nimotuzumab, como tratamiento adyuvante, en comparación con los tratados con radioterapia y placebo.
- ✚ Determinar la supervivencia libre de progresión de los pacientes operados de gliomas de alto grado de malignidad, tratados con radioterapia y nimotuzumab, en comparación con la radioterapia y placebo.
- ✚ Evaluar la respuesta antitumoral en los pacientes tratados con radioterapia y nimotuzumab en relación a los tratados con radioterapia y placebo.
- ✚ Describir los eventos adversos en los pacientes tratados con radioterapia y nimotuzumab en comparación con los pacientes tratados con radioterapia y placebo.

5. Procedimiento investigativo

Para llevar a cabo la evaluación de este tratamiento combinado se realizó un ensayo clínico Fase III, controlado, a doble ciegas, estratificado, aleatorizado y multicéntrico. Este ensayo fue aprobado por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Equipos Médicos Cubana (CECMED), previa aceptación por los Comités de Ética institucionales para la Investigación Clínica de los sitios de asistencia médica que participaron.

6. Actualidad

Los gliomas de alto grado (AA y GBM) comprenden el 60 por ciento de todos los gliomas y estos a su vez, representan cerca de un tercio de todos los tumores primarios del SNC. El GBM es el segundo tumor más frecuente de todos los tumores

primarios del SNC y representa el 15,8 por ciento de ellos (solo precedido por los meningiomas).² Pese a los avances en los últimos años de las técnicas neuroquirúrgicas, de las modalidades de la RT y de la quimioterapia, los gliomas de alto grado son enfermedades de mal pronóstico, con una tasa de curación muy baja. El tratamiento de los tumores cerebrales depende de la localización, la histología, el grado de malignidad y de las características moleculares, entre otros factores. Los **protocolos de tratamiento en Cuba** para los gliomas de alto grado incluyen la cirugía, y posteriormente, tratamiento adyuvante con RT.

Además de la RT, que modifica favorablemente la supervivencia de los pacientes con GAG, se ha registrado la temozolamida como tratamiento de primera línea adyuvante a la cirugía. Este medicamento logró alargar la supervivencia dos meses más que el grupo control, en un EC desarrollado en los EE.UU y que permitió el registro a este agente alquilante para esta indicación en el 2005.⁹ Su acción puede ser contrarrestada por la enzima metil guanina metil transferasa (MGMT). En Cuba, no es posible adquirir este costoso medicamento producido y registrado en los EE.UU, debido al bloqueo económico.

El presente trabajo incluye los resultados de las investigaciones clínicas realizadas durante cinco años con el AcM nimotuzumab en el tratamiento de pacientes con GAG de nuevo diagnóstico, y demuestra el beneficio clínico en los pacientes que recibieron esta terapia, con un alto perfil de seguridad, en combinación con RT.

Este trabajo aborda una temática de actualidad internacional, incluida en el Plan de Ciencia y Técnica de desarrollo de productos biotecnológicos y farmacéuticos en el Proyecto Nacional de CITMA.

7. Novedad Científica

La novedad de este trabajo radica en que se trata del primer ensayo clínico controlado que evalúa la eficacia y seguridad del AcM nimotuzumab, en combinación con RT, como tratamiento adyuvante a la cirugía en pacientes con diagnóstico GAG. El trabajo además, expone la posibilidad del tratamiento prolongado con esta molécula dado su alto perfil de seguridad y la ausencia de

toxicidad acumulativa. Estos resultados representan un avance importante en la neuro-oncología, en particular en el tratamiento de los GAG.

Esta investigación permitió el registro del AcM nimotuzumab en esta indicación por la agencia regulatoria cubana CECMED, siendo el primer AcM registrado en un país como tratamiento de primera línea concomitante con la radioterapia en pacientes operados de GAG de nuevo diagnóstico.

Los datos han sido publicados en dos revistas de alto índice de impacto: (Solomon MT, BMC Cancer 2013 Jun 19; 13 (1):299)²⁹ y (Solomon MT, Cancer Biology & Therapy 2014; 15 (5))³⁰; en una nacional (Solomon MT, Rev Cub Cir 2014; 53 (3))³¹ y fueron discutidos en el Congreso Anual de la Sociedad de Oncología Clínica del año 2012 (ASCO 2012).³²

8. Contribución a la teoría y aporte práctico

Los resultados del ensayo clínico que describe el presente trabajo permitieron la introducción de una nueva droga en el Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba para el tratamiento de pacientes con GAG. El AcM nimotuzumab muestra un alto perfil de seguridad en el tratamiento de los pacientes. Es muy bien tolerado si se compara con otras terapias oncoespecíficas y con otros medicamentos que tienen como diana al R-FCE.

Esta propiedad del producto de no ser tóxico para los pacientes, unido a su eficacia, hacen que el uso del AcM nimotuzumab tenga un impacto favorable en el tratamiento de los pacientes con enfermedades malignas cerebrales, en Cuba y el mundo.

El AcM nimotuzumab es el primer producto biotecnológico cubano registrado para el tratamiento de GAG. Además, constituye el segundo AcM registrado en algún país del mundo para el tratamiento de este tipo de tumor.

Marco Teórico

1.1 Tumores cerebrales malignos. Generalidades.

Incidencia, mortalidad y distribución en la población: Los tumores cerebrales representan del 85 al 90 por ciento de todos los tumores primarios del SNC.² La incidencia anual internacional varía según las fuentes y las series, como promedio está entre 4,2 a 12,8 casos por cada 100 000 habitantes. *Globocan* reportó en el 2012 una incidencia de 256 213 casos con tumores del cerebro y la médula espinal, con una mortalidad calculada en 189 394 casos, lo que representó un 2,3 por ciento de las muertes por cáncer.³³ Esta cifra ha mostrado un notable incremento en los últimos años, pues el reporte del año 2000 informó casi 176 000 casos nuevos con una mortalidad calculada en 128 000; y en el 2008, ascendió la cifra a 238 000, y provocó la muerte de 175 000 personas.³ La tasa de mortalidad de los tumores malignos primarios del cerebro se aproxima a la de incidencia, resultado que evidencia la gran agresividad de estos tumores.³

El Registro Central para Tumores Cerebrales de los EE.UU (CBTRUS) reportó que, entre el 2005 y el 2009, se diagnosticaron 109 695 tumores cerebrales malignos, lo que representó una incidencia anual entre el 7,1 y 7,4 por cada 100 000 habitantes.² En el año 2013, se publicó que solo en ese país se diagnosticaron, aproximadamente, 23 130 tumores malignos cerebrales y otros del SNC y que alrededor de 14 080 fallecieron por esta causa. Estas cifras incluyeron tanto adultos como niños.⁴

Los gliomas, en general, representan el 29 por ciento de todos los tumores del SNC y el 80 por ciento de todos los tumores malignos. Es el Glioblastoma Multiforme el segundo tumor más frecuente de todos los tumores del SNC, y representa el 15,8 por ciento de ellos, solo precedido por el Meningioma (35,5 por ciento). Los Astrocitomas Anaplásicos y los GBM en su conjunto, representan el 60 por ciento de todos los gliomas.^{2,3}

En Cuba, hace más de tres décadas, los tumores malignos ocupan la segunda causa de muerte, sólo precedida por las enfermedades cardiovasculares y desde el 2012 tomaron el primer escaño. Los expertos asocian estos cambios con: el eficaz

control de enfermedades del corazón, el envejecimiento poblacional, el creciente hábito de fumar de la población y las modificaciones desfavorables en las conductas sexuales.⁵ El cáncer es el mayor contribuyente a la pérdida de años de vida potencial. Se reporta que en el año 2012, las cifras fueron de 29,8 años por cada 1 000 habitantes; seguidas, en orden decreciente las enfermedades del corazón (25,6) y las enfermedades cerebrovasculares (9,8).⁵ Por otra parte, las cifras de mortalidad siguen siendo bastante cercanas a la de incidencia.

En cuanto al cáncer cerebral y su relación al género, en el último reporte que se hizo en el Anuario de Incidencia de Cáncer en Cuba, en el 2012, hubo una incidencia de 548 casos, para una tasa ajustada entre el 3,1 y el 3,4 por 100 000 habitantes, para mujeres y hombres respectivamente.⁶ En el mundo, la incidencia de los gliomas cerebrales es mayor en hombres que en mujeres (1.6 veces) y la mortalidad es mayor entre los varones.²

En relación con la raza, su incidencia es mayor en individuos de raza blanca que en los de raza negra, según bases de datos registradas en los EE.UU.²

En cuanto a la edad: los gliomas son más frecuentes en adultos que en niños. Su incidencia se incrementa con la edad hasta el grupo de 75 a 84 años. El GBM particularmente, tiene un pico de incidencia entre los 50-60 años con una edad de aparición promedio de 64 años y el AA entre los 45-50 años, con 54 años como promedio de edad de debut.²

Factores de riesgo: Se desconoce la causa de los tumores cerebrales primarios. Se han estudiado como posibles factores de riesgo para los GAG causas nutricionales y ocupacionales, la exposición a productos químicos y las infecciones virales. De todos ellos, solo las radiaciones ionizantes han mostrado evidencia consistente como factor de riesgo. En el seguimiento a largo plazo de niños expuestos a dosis bajas de RT sobre el cuero cabelludo en el tratamiento de *tinea capitis* y hemangiomas cutáneos, se observó un riesgo relativo de 18 veces para tumores de la vaina nerviosa, 10 veces para meningiomas y tres veces para gliomas. En niños portadores de leucemia linfoblástica aguda tratados con quimioterapia y RT encefálica profiláctica se ha evidenciado una mayor incidencia

de meningiomas y gliomas.³⁴ No se ha demostrado aún que la exposición a radiaciones ionizantes en lugares de trabajo o a cables de energía, al igual que los traumatismos craneales, el tabaquismo y la hormonoterapia sean algunos de esos factores. Estudios recientes han concluido que los teléfonos celulares y los teléfonos y dispositivos inalámbricos son seguros y no incrementan el riesgo.³⁵ Algunas afecciones hereditarias sí incrementan el riesgo para padecer de tumores cerebrales, entre ellos: la neurofibromatosis, el síndrome de Von Hippel-Lindau, el síndrome de Li-Fraumeni y el síndrome de Turcot. Dentro de los factores ocupacionales posibles se encuentran las toxinas ambientales e industriales que se derivan del refinamiento de petróleo y la fabricación de caucho.³⁶

Presentación clínica: Lo más frecuente es que un paciente al que se le diagnostique un glioma maligno cerebral, tenga una historia breve, de menos de tres meses, de síntomas y signos neurológicos. Una duración prolongada de los síntomas (de cuatro a seis meses) se relaciona con un mejor pronóstico.³⁷ Inicialmente, los síntomas pueden ser escasos y con el tiempo, al igual que otros tumores cerebrales, causar un cuadro más florido.

Los síntomas son de dos tipos: **no focales**, relacionados con el efecto del aumento de la presión intracraneal (PIC), y **focales**, específicos de cada localización y atribuibles a alteraciones funcionales de la zona de tejido cerebral afectada. La cefalea es uno de los síntomas que con mayor frecuencia acompaña a los tumores cerebrales. Los efectos de la elevación de la PIC en el nervio óptico producen visión borrosa, expansión de la mancha ciega y edema de papila o papiledema. El sexto par craneal, es muy sensible a las elevaciones de la PIC y su alteración funcional se traduce en debilidad del recto externo y diplopía. Los vómitos son también frecuentes, sobre todo en los tumores de la fosa posterior. Por último, en los niños pequeños, los incrementos de la PIC pueden dar lugar a diastasis de las suturas craneales, con crecimiento del perímetro cefálico.

Los síntomas focales específicos de cada localización son variables, ya que dependen de las estructuras neuroanatómicas afectadas, y se caracterizan por la

pérdida gradual y progresiva de funciones neurológicas: conducta, lenguaje, motricidad, como las más frecuentes.

Por último, los tumores cerebrales pueden producir una **actividad convulsiva** parcial o generalizada. De hecho, la aparición de convulsiones recientes en un adulto debe ser considerada como secundaria a una lesión ocupativa cerebral mientras no se demuestre lo contrario. De todos los pacientes con tumores cerebrales, el 70 por ciento con tumores primarios parenquimatosos y el 40 por ciento con tumores cerebrales metastásicos, presentan convulsiones en algún momento de su curso clínico.³⁷

Independientemente de si los tumores cerebrales son primarios, metastásicos, malignos o benignos, deben diferenciarse de otras lesiones que ocupan espacio como abscesos cerebrales, malformaciones arteriovenosas e infarto cerebral, que muchas veces tienen una presentación clínica similar.

Diagnóstico imagenológico: Para la evaluación inicial de un paciente con síntomas y signos sugestivos de una masa cerebral se necesita del estudio de Tomografía Axial Computadorizada (TAC) y/o de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). El diagnóstico se basa en la combinación del hallazgo de una anormalidad en la densidad intracerebral por TAC o de la intensidad de señales por RMN, en conjunto con una deformidad anatómica de las estructuras cerebrales. Se pueden dividirse en tres patrones diferentes³⁸:

- Área hipodensa en la TAC; en la RMN (técnica de T1), área de disminución homogénea de señales y en la técnica de T2, área de aumento de las señales, también homogénea. El edema puede no distinguirse del tumor. Este es el patrón más común.

- Cambios no homogéneos o mixtos en la TAC y en la RMN. La no homogeneidad es debido al fluido proteináceo en las áreas necróticas o quísticas que aparecen con baja densidad en TAC o áreas de baja intensidad de señales por RMN (técnica de T1) y alta intensidad de señales en T2.

- Masa de mediano y homogéneo incremento de la densidad por TAC o RMN, mínimo incremento de intensidad de señales, en relación con la sustancia gris del

cerebro en técnica de T1, o una mínima hipointensidad o isodensidad en T2. Esta presentación es más frecuente en tumores de alta celularidad como los GBM. Debe diferenciarse de los linfomas y algunos tipos de metástasis. Este patrón es el menos común.

Si la TAC muestra una imagen compatible con un glioma, o fuera normal o no específica, se debe realizar RMN.³⁸ La RMN es reconocida por su sensibilidad técnica, pero se justifica realizar TAC inicialmente por múltiples razones, entre ellas: es menos costoso, ofrece las imágenes con mayor rapidez y generalmente es más factible que la RMN. La TAC con contraste intravenoso provee información adicional, pues ayuda a caracterizar la lesión. Cuando hay más de una lesión, la de mayor captación tiene alta probabilidad de ser la de mayor actividad tumoral y se escoge para la biopsia, si esta fuera a utilizarse. Finalmente, la recurrencia tumoral y la necrosis post radiación, se detectan mejor con estudios imagenológicos contrastados. Los estudios contrastados son de gran valor en los tumores que se presentan como una masa homogénea de baja densidad en TAC o lesiones con alta intensidad de señales en técnicas de T2 (RMN) ya que puede ser difícil separarlo del edema peritumoral. Las masas que tienen márgenes indistinguibles, apariencia no homogénea, y realce intenso e irregular, tienden a ser GAG. Además, lesiones con gran efecto de masa pueden predecir mayor gradación tumoral. Las lesiones que se realzan con el contraste con una zona central no captante, sugieren área de necrosis con rápido crecimiento tumoral y probabilidad de ser GBM.³⁹

Otro tipo de tomografía es la Tomografía Computadorizada Helicoidal que junto a la RMN cerebral, son de utilidad en el diagnóstico de los tumores del tallo cerebral. Se han realizado cirugías parciales y totales de tumores gliales en esta localización, con resultados buenos y que 25 años atrás no eran factibles por ser “área inoperable”; continúa la controversia del uso de biopsia en lesiones del tallo cerebral demostradas imagenológicamente y se ofrece, como alternativa, el diagnóstico anatomopatológico, por espectroscopía y estudios de difusión y perfusión cerebral.⁴⁰

La neuroimagenología es además, una herramienta en el tratamiento de algunos tipos de gliomas, tanto para la resección microquirúrgica guiada por imágenes, como para los más novedosos métodos de RT como la “ablación” por radiocirugía.

41

La tomografía por emisión de positrones (*PET*, por sus siglas en inglés) está indicada para diferenciar la recidiva tumoral de la necrosis cerebral post-tratamiento radiante.⁴¹

Neuroimagenología en los ensayos clínicos. Criterios de respuesta: Múltiples ECs incluyen pacientes con diagnóstico de GAG. En la Fase II de cualquiera de estos ECs, la respuesta imagenológica se utiliza para evaluar el efecto terapéutico.⁴² En general, se realizan varios estudios imagenológicos, y para evaluarlos, existen criterios ya estandarizados.⁴³ Los métodos para la medición de una lesión tumoral pueden estar basados tanto en el diámetro como en el volumen tumoral. Por el diámetro tumoral, existen dos métodos: el Método de RECIST (*response evaluation criteria in solid tumors*, por sus siglas en inglés) y el Método de Macdonald.^{44,45}

El Método de Macdonald o de 2D se basa en el cálculo del producto del diámetro máximo por el diámetro máximo perpendicular a él, de cada lesión captante y la posterior suma de estos productos. En el año 2010 se publicó un nuevo sistema de evaluación (RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group*, por sus siglas en inglés)⁴⁶ que incorporó los avances en neuroimagen como la RMN con perfusión y la RMN con espectroscopía, así como la evaluación neuropsicológica y de la calidad de vida de los pacientes, pero su complejidad tecnológica limita su extensión y se utilizan los criterios de Macdonald que además de considerar el tamaño tumoral, incluye el estado clínico del paciente y el uso de esteroides.⁴⁵ Los criterios de respuesta de Macdonald son una variante de los de la OMS, que solo incluyen los cambios en el tamaño tumoral.⁴⁷ (Anexo 1)

Diagnóstico anatomopatológico y clasificación: Aunque la clínica y la neuroimagen puedan ser altamente sugestivas, los pacientes con sospecha de GAG requieren un diagnóstico histológico. En la actualidad, el diagnóstico

histológico debe incluir estudios inmunohistoquímicos y estudios a nivel molecular. El diagnóstico más específico facilita la clasificación histológica, puede orientar en el tratamiento a través de dianas terapéuticas, la posibilidad de radioresistencia o quimiosensibilidad, además de información pronóstica.

No obstante, los patólogos integran su informe en la conjugación de los datos clínicos e imagenológicos, la impresión del neurocirujano y la selección de una muestra adecuada.

Los criterios anatomopatológicos para el diagnóstico histológico de un GAG han sido planteados desde 1949 por Kernohan para su clasificación y gradación. El más usado en la actualidad es el sistema de Saint Anne/Mayo (1988)⁴⁸ que utiliza cuatro criterios histológicos que reflejan el grado de anaplasia en las células astrocitarias y las relaciona con el pronóstico de supervivencia que incluyen: atípia nuclear, número de figuras mitóticas, proliferación endotelial y necrosis. Se define como grado III, dos criterios y grado IV, tres ó cuatro criterios. Los de alto grado de malignidad se corresponde con los grados III y IV, al igual que Kernohan en 1949.⁴⁹ La más reciente clasificación publicada por la OMS (2007)⁵⁰ utiliza este mismo sistema, con la diferencia que no reconoce al grado I como astrocitoma infiltrante, y lo denomina **focal**. Para los astrocitomas difusos o infiltrantes, se consideran grado II a los que tienen hasta una figura mitótica o no tienen y se reserva el título de Astrocitoma Anaplásico para los que tienen más de una figura mitótica.

El Glioblastoma es el astrocitoma infiltrante de mayor grado (grado IV), que además del cuadro histopatológico que presenta el AA (grado III), requiere para su diagnóstico la hiperplasia microvascular o la necrosis y en ocasiones, formación en pseudoempalizada, o ambos hallazgos.^{51,52} La variante o el término GBM fue introducido en el sistema de clasificación de Nils Ringertz (1950)⁵³ cuando reconoció a la necrosis tumoral como factor pronóstico y lo separó del grado intermedio de malignidad que luego nombró Astrocitoma Anaplásico. Los detalles necesarios para estos diagnósticos confirman la importancia de tomar una buena muestra, el número de cortes que sean examinados y la profundización en la búsqueda.

Los GAG se caracterizan por su crecimiento rápido, a veces en el seno de focos anaplásicos que aparecen dentro de un tumor de bajo grado, o en otras ocasiones en una gran parte o en la totalidad de la masa tumoral. En el primer caso, la aparición de focos anaplásicos le confiere el grado III al tumor pre-existente (que era de grado I ó II). En el segundo caso, los signos marcados de anaplasia están presentes en una gran parte o en la totalidad del tumor, por lo que tendrá el grado IV, además de los elementos mencionados anteriormente.^{51,54}

Los gliomas grado IV o GBM muestran signos histológicos de crecimiento muy rápido en todas las regiones examinadas, o eventualmente, en áreas extensas desarrolladas dentro de un tumor pre-existente, demostrado en una cirugía previa. Si es en una primera cirugía, el diagnóstico de un tumor pre-existente de bajo grado puede admitirse cuando existen signos clínicos de larga duración, o al observar calcificaciones en el seno de un tumor maligno, o aún cuando focos de un tumor quiescente y bien diferenciado son todavía visibles y vecinos a los focos muy anaplásicos.⁵² Existen GBM primarios, que surgen desde el inicio como tales, y GBM secundarios a la malignización de astrocitomas.⁵³

El sistema de clasificación histológica que se usa actualmente para los gliomas es la clasificación de la OMS (2007).⁵⁰ Para los GAG no ha habido cambios sustanciales en las últimas décadas en esta clasificación pues ya vienen bien definidos desde Kernohan (1926) y Ringertz (1950), aunque se les llame indistintamente Astrocitomas grado III ó IV, respectivamente.

Las alteraciones moleculares definidas en los gliomas ofrecen la posibilidad de ser utilizados como biomarcadores, útiles en el diagnóstico, pronóstico y en la determinación de alteraciones de moléculas o de señales que pueden convertirse en dianas terapéuticas selectivas para los gliomas. La inclusión de la genética molecular será decisiva en la implementación de nuevos tratamientos o ECs.^{55,56}

Bases moleculares: Varias instituciones científicas han aunado su empeño en el Proyecto del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA, por sus siglas en inglés) cuyo objetivo es la caracterización molecular de tumores de diferentes localizaciones. El GBM fue uno de los primeros que se caracterizó.⁵⁷ Hay otros estudios que

enriquecen este proyecto como los de Phillips y cols. y los de Verhaak y cols. quienes definen que el GBM engloba varios subtipos que se caracterizan por distintas propiedades moleculares y pueden ser tres o cuatro, según cada autor.^{15,16} Cada subtipo tiene aberraciones genéticas y perfiles proteómicos diferentes. El reconocimiento de este tipo de variabilidad molecular y características biológicas sugiere que no hay terapia universalmente eficaz. Otro elemento importante que se publica en el 2008 es el descubrimiento de la mutación de la enzima isocitrato deshidrogenasa (*IDH*), que se observa con mucha frecuencia en pacientes jóvenes con un GBM secundario.¹⁶ Lo más importante de este concepto de heterogeneidad es que para lograr una ganancia terapéutica significativa se debe “personalizar” la terapia al conjunto de alteraciones biológicas individuales demostradas.⁵⁸ El subtipo, llamado **clásico** por el TCGA y **proliferativo** por Philips y cols. está caracterizado por frecuentes amplificaciones o mutaciones del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Otro subtipo, llamado **proneural** por los dos equipos, tiene frecuentes mutaciones del gen supresor p53, del receptor A derivado del factor de crecimiento y de la *IDH*. Un tercer subtipo, llamado *mesenquimatoso* se caracteriza por frecuentes mutaciones en el gen de la neurofibromatosis tipo 1 (*NF-1*).¹⁶ Estos subtipos difieren en su curso clínico y respuesta a las terapias.^{15,16} En el 2013 se publica un artículo por Michael Weller y otros reconocidos investigadores, que resume los marcadores moleculares de los gliomas, su valor diagnóstico, pronóstico y predictivo.⁵⁹ Se expresan, de manera resumida, a continuación:

- Mutación de la enzima isocitrato deshidrogenasa (*IDH*). Esta mutación promueve el incremento de la concentración del oncometabolito 2-hidroxiglutarato. Los gliomas pueden ser *IDH* salvaje o *IDH* mutados. Estos últimos, es frecuente encontrarlos en los Astrocitomas Grado II, Grado III y en GBM secundarios, los cuales tienen mejor pronóstico que los gliomas *IDH* salvajes con el mismo grado histológico. Su valor diagnóstico es notable, particularmente en la identificación de gliomas difusos y su diferenciación con gliosis reactiva.

- Codeleción del 1p y 19 q. Fundamentalmente para el diagnóstico de la morfología oligodendrogial y para diferenciarlo de otros tipos de células.

- Promotor de la metilación (metil guanina metil transferasa, MGMT). La secuencia de genes de la proteína MGMT codifican a una enzima que remueve la metilación del ADN en la posición O6 de la guanina y repara el daño del ADN que causan algunos agentes quimioterapéuticos como las nitrosoureas y la temozolamida. Los pacientes con alta expresión de MGMT tienen menor beneficio tras el tratamiento con temozolamida. En general, los tumores con altos niveles de MGMT tienen mayor velocidad de crecimiento ya que la enzima es capaz de reparar el daño endógeno al ADN. Como consecuencia, los pacientes con altos niveles de MGMT, tratados o no con temozolamida, tienen peor supervivencia. Por el contrario, las células del GBM con bajos niveles de MGMT son más susceptibles al daño endógeno del ADN y a la temozolamida. Los pacientes con bajos niveles de MGMT, tienen mayor supervivencia.^{58,60,61}

- Sobreexpresión de la variante III del R-FCE. Alrededor del 25 por ciento de los GBM primarios tienen esta mutación que consiste en que está truncado el dominio tres del R-FCE con la pérdida de los exones del dos al siete, variante que no está presente en los tejidos normales. En estos casos hay una activación constitutiva, que no depende de la activación por el sistema FCE/ R-FCE, siendo una opción atractiva para la estrategias en inmunoterapia.⁶²

- Mutaciones de la ATRX. Se utiliza como marcador específico de los tumores de la línea astrocitaria (difusos y anaplásicos).

- Mutaciones H3F3A. Estas mutaciones se han encontrado en los GBM pediátricos y en los gliomas pontinos difusos.^{63,64}

Teniendo en cuenta todos estos hallazgos se propuso una nueva clasificación en seis subgrupos para los GAG, que muestran perfiles distintivos en cuanto a distribución por edades, localización tumoral y evolución clínica.⁶⁴

Tratamiento: Las opciones terapéuticas actuales para los GAG son la cirugía, la RT y la quimioterapia. **La cirugía** se mantiene como la primera opción terapéutica y es un primer paso esencial en la oncología neuroquirúrgica moderna.^{11,12}

Cirugía vs. Biopsia: La decisión de realizar una cirugía es compleja, pues hay que tener en cuenta varios factores como son: la edad y el estado físico general y neurológico del paciente, la proximidad a áreas elocuentes del cerebro, la posibilidad de resecar el tumor (incluyendo su localización) y la factibilidad de hacerlo.⁶⁵ Además, se han señalado otros factores que favorecen los buenos resultados postoperatorios como son la baja puntuación en la escala de ASA (escala de la Asociación de Anestesiólogos Americanos para medir el riesgo anestésico) y el tamaño del tumor menor de tres cm.^{66,67,68}

A favor de la cirugía: El objetivo de la cirugía de los tumores intraxiales va a estar encaminada a: la citorreducción, a establecer el diagnóstico histopatológico, mejorar la calidad de vida eliminando o disminuyendo los síntomas y a favorecer la acción de los tratamientos adyuvantes. No hay dudas en las ventajas terapéuticas que ofrece la citorreducción quirúrgica, para los pacientes que presentan GAG que tienen efecto de masa en las imágenes preoperatorias. En general, existe acuerdo que la reducción de la carga tumoral sí ayuda y de que la resección quirúrgica de los GAG de nuevo diagnóstico es el primer paso esencial en el tratamiento.^{11,12,65,68} Pero, hay que tener en cuenta que la mayoría de los ensayos que estudian el impacto de la resección quirúrgica sobre la biopsia, son retrospectivos y de poblaciones pequeñas. Se identifica un solo EC aleatorizado controlado, publicado por Vourinen y cols. en el 2003, donde se reafirma la resección quirúrgica contra la biopsia, pero con una muestra pequeña (biopsia, n=13; resección, n=10) y definida para mayores de 65 años.⁶⁹ Una revisión de Cochrane realizada en el 2011, enfocada en la búsqueda de literatura donde se discute el tema de la resección o la biopsia para GAG, concluyeron que la mayor parte de los reportes identificaron beneficios en la resección quirúrgica sobre la biopsia, pero que esta afirmación había que interpretarla con cautela pues la mayoría de los estudios no estuvieron diseñados para responder a esta controversia, eran débiles o de poca potencia y con defectos metodológicos.⁷⁰ Otro meta análisis fue realizado por Tsitlakidis y cols. en el 2010, con el objetivo de deslindar esta controversia. Estos autores concluyeron

que como resultado de su análisis, se sugiere un significativo beneficio de la resección quirúrgica en relación a la biopsia ($p < 0,0001$).⁷¹

Se reportan dos ensayos aleatorizados prospectivos publicados que indirectamente ofrecen datos acerca del beneficio de la resección para los gliomas, estos son:

1. Ensayo para evaluar la eficacia de la quimioterapia con BCNU adyuvante a la cirugía: 303 pacientes (90 por ciento GBM); concluyeron que solo fue útil en comparación con el tratamiento de soporte.⁷² En un análisis posterior, que fue publicado unos meses antes, analizaron 225 pacientes de este estudio, que reveló que los que recibieron biopsia ($n=12$) tuvieron un tiempo de SV significativamente menor que los que recibieron resección ($n=213$) ($p=0,01$).⁷³ (1977-78, estudio conducido por BTSG (*Brain Tumor Study Group*, por sus siglas en inglés).
2. Estudio para evaluar la eficacia de la quimioterapia con temozolamida + RT adyuvante a la cirugía: 573 pacientes (93 por ciento GBM); concluyeron que la SVM fue mayor en dos meses en relación al grupo control.⁹ En un análisis posterior, se concluyó que el efecto de la temozolamida + RT fue significativamente mayor para el grupo al que se le realizó resección ($p < 0,0001$), no siendo así para los que recibieron biopsia ($p= 0,084$).⁷⁴ (Stupp, 2005/ Stummer, 2011).

No se deben dejar de tener en cuenta los estudios retrospectivos y prospectivos de gran escala, aunque no hayan sido aleatorizados, como el estudio del *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)*, publicado por Curran y cols.¹² demostrando que los pacientes sometidos a resección parcial o total tuvieron una SVM de 49 meses vs. 18 meses para los sometidos a biopsia solamente. También, el estudio prospectivo de Laws y cols.⁷⁵ donde se obtuvo una SVM de 21,0 vs. 45,3 semanas para los pacientes que fueron biopsiados ($n=84$) y resecados quirúrgicamente ($n=389$), respectivamente ($p < 0,0001$).

En un estudio multicéntrico realizado en Cuba, en tres servicios de neurocirugía de La Habana, se demostró la utilidad en la prolongación del tiempo de SV de la resección quirúrgica tumoral extensa para los GAG, logrando una tasa de SV a los

24 meses de 20,7 por ciento vs. 8,3 por ciento para los que se les realizó solo biopsia. (Solomon C. MT: Factores que influyen en la supervivencia de los GBM y AA hemisféricos supratentoriales. Tesis de Terminación de la Residencia. La Habana, 2002)

A favor de la biopsia: Por otro lado, existe un número de pacientes a los que se les detecta tempranamente estas lesiones, donde la decisión quirúrgica es más compleja. Estos pacientes ya no son la excepción, debido a la factibilidad de la población de disfrutar los más modernos métodos imagenológicos para la detección temprana de lesiones cerebrales. Se suma a esto, el papel que pueden jugar (y que de hecho lo hacen), las características moleculares de cada glioma. Específicamente, cuando se hace la determinación de la metilación del promotor de la enzima MGMT, el rol de la resección tumoral puede pasar a un segundo plano.⁷⁶ En un primer estudio publicado por Kreth y cols.⁷⁷ en el año 1999, notó que la SVM de los pacientes seleccionados que recibieron resección (n=126) y que recibieron biopsia (n=99), no tuvo diferencias estadísticamente significativas (37 vs. 33 semanas, respectivamente, $p=0,09$). Luego, en el 2013, como parte del Grupo de Trabajo Alemán para Gliomas, este mismo autor publica un estudio multicéntrico donde se reclutaron 345 pacientes y se evaluó la metilación del promotor de la enzima MGMT a todos; al 21 por ciento se les realizó biopsia y al resto, resección total o parcial. Este estudio mostró una SVM= 26,2 meses para el grupo de pacientes biopsiados, que recibieron el tratamiento completo de RT + temozolamida y tenían metilación de la MGMT vs. SVM= 14,4 meses para los pacientes que recibieron igual tratamiento adyuvante a una cirugía resectiva tumoral total pero que no tenían metilado el promotor de la enzima MGMT.⁷⁶

Grado de resección tumoral: Otro tema controversial, es el grado de extensión de la resección tumoral. Permanece en debate en la literatura, el impacto que tiene éste en la supervivencia de los pacientes con gliomas, pues es el único factor pronóstico en el que se puede influir, como neurocirujanos, al enfrentarse en el salón de operaciones, a esta agresiva enfermedad. La naturaleza infiltrativa y difusa del tumor son, con frecuencia, elementos que atentan contra una resección tumoral

total.⁷⁸ En las bases de datos más recientes y amplias se estima que a solo un 40 por ciento de los pacientes se les logra realizar una exéresis tumoral total.²⁵ El desarrollo de las técnicas microquirúrgicas y la implementación de tecnologías, tanto pre operatorias como intraoperatorias, facilitan al cirujano la intervención quirúrgica. Estas facilidades pueden ser técnicas imagenológicas tanto para la planificación quirúrgica (pre operatorias) como para la orientación intraoperatoria; pueden ser también técnicas funcionales.⁷⁹ Dentro de todas estas técnicas, la tractografía, el mapeo cerebral con estimulación cortical directa y la cirugía con el paciente despierto son métodos que favorecen la localización del tumor cerca de áreas elocuentes.^{80,81,82,83,84} La planificación por Tomografía en 3D, por RMN y su uso intraoperatorio, así como la utilización de la resección guiada por fluorescencia, por ejemplo con el 5 ácido amino levulínico (5-ALA), son técnicas usadas para lograr una resección tumoral lo más amplia posible.^{78,85,86,87,88} Todas estas técnicas mencionadas, se desarrollan también, con el objetivo de la preservación de las funciones neurológicas.

Actualmente, los investigadores están en busca de cuánto tumor se debe que resecar y qué volumen tumoral residual máximo debe haber para lograr beneficios en cuanto a la SV y SLP. Los límites se han propuesto en el 70 por ciento (Chaichana y cols., 2014)⁸⁹, en el 78 por ciento (Sanai y cols.)⁹⁰, en el 98 por ciento (Lacroix y cols.)⁹¹ y hasta en el 100 por ciento (Stummer/Reulen)⁹² y proponen también que un volumen residual tumoral no debe exceder los cinco cm³ (Chaichana y cols.)⁸⁹ El estudio de mejor evidencia se considera el realizado a los pacientes con GAG utilizando la fluorescencia con 5-ALA⁷⁸ para lograr una resección lo más completa posible, el cual fue diseñado para detectar mejoría en la SLP, y lo hizo (SLP a los seis meses: 41 por ciento vs. 21 por ciento, en relación a la cirugía convencional, $p=0,0003$). En el caso del beneficio de una mayor resección asociada a la prolongación de la SV, la evidencia es menos clara, no siendo estadísticamente significativa ($p=0,1$) pero se obtienen valores de SVM que van decreciendo a medida que los volúmenes residuales tumorales son cada vez mayores: 14, 13.2, 12.3 y 7.9 meses.⁷⁸

Otros estudios aleatorizados que demostraron el beneficio de la extensión de la resección tumoral, aunque no fue su objetivo primario, fueron:

1. Ensayo para evaluar la utilidad de la quimioterapia con BCNU en un soporte biodegradable en el sitio quirúrgico (*Gliadel wafer*): se reclutaron 240 pacientes; todos, GBM *novos*. El estudio reportó una SVM para el grupo del BCNU de 13,9 meses vs. 11,6 meses del grupo placebo ($p=0,03$). En el análisis posterior se reveló que la SVM fue mayor en los pacientes que recibieron una resección tumoral mayor del 90 por ciento con la colocación intraoperatoria del *Gliadel wafer* (14,5 vs. 12,4 meses, $p=0,02$), no siendo así para los que se les realizó la resección parcial tumoral (11,7 vs. 10,6 meses, $p=0,98$).⁹³
2. Ensayo para evaluar la utilidad de la cirugía de los gliomas guiada por RMN: 49 pacientes reclutados. Se concluyó que la resección total, confirmada por imágenes post operatorias fue mayor en el grupo que utilizó la RMN intraoperatoria en relación con los pacientes que recibieron cirugía convencional: 96 por ciento vs. 68 por ciento, $p=0,0023$. La tasa de SLP a los seis meses fue mayor para los pacientes del grupo donde se utilizó la RMN intraoperatoria: 67 por ciento vs. 36 por ciento, del grupo control, $p=0,046$. Sin embargo, no hubo diferencias en la SVM para ambos grupos: 202 días vs. 115 días, $p=0,38$). (Senft y cols., 2011)⁸⁵

Otros trabajos prospectivos y retrospectivos de gran escala que están enmarcados en definir el beneficio de la extensión de la resección, aportan evidencias claras, aunque no sean aleatorizados. Uno de ellos es el de Lacroix y cols., en el cual se reclutan 416 pacientes con GBM y muestran una SVM de 13,0 meses vs. 8,8 meses para los pacientes con resecciones tumorales por encima y por debajo del 98 por ciento, respectivamente. También concluyen que se benefician más los pacientes con mejor estado de desempeño y más jóvenes.⁹¹ Otro trabajo de gran escala lo desarrolló Sanai y cols. y englobó a 500 pacientes con GBM que fueron sometidos a resección quirúrgica y mostraron una SVM de 12,2 meses, logrando una extensión de la resección del 96 por ciento y observando una pequeña ventaja en la SV cuando la resección excede el 78 por ciento.⁹⁰ El más reciente estudio, propuesto

por Chaichana y cols., reclutó a 259 pacientes con GBM de nuevo diagnóstico que fueron sometidos a resección quirúrgica (excluyendo biopsias). Los autores consideraron que una resección tumoral por encima del 70 por ciento y un tumor residual menor de 5cm³ estuvieron asociados a mayor SV y SLP, logrando resultados significativos de 13,4 y 8,9 meses, respectivamente.⁸⁹ Por lo tanto, la norma sigue siendo la máxima resección quirúrgica posible, sin sobreañadir grandes déficits neurológicos.

Otro aspecto, en relación con la cirugía, son las reintervenciones quirúrgicas por progresión tumoral para prolongar la SV. Muchos cirujanos apoyan su empleo, sobre todo en los pacientes que mantengan un buen estado de desempeño funcional.^{65,67,94,95,96}

Radioterapia terapéutica adyuvante a la cirugía: La RT sigue siendo la modalidad terapéutica que ha mostrado el mayor impacto en la SV dentro de los tratamientos adyuvantes a la cirugía, según resultados de ECs aleatorizados.⁷² Sesenta Gy se considera la dosis actual de RT estándar que se utiliza para los pacientes con GAG. Se administra diariamente durante seis semanas fraccionando la dosis en 1,8 a 2,0 Gy, en la zona donde se encuentra la masa tumoral con un margen de seguridad entre 2-3cm.⁹⁷ El uso del hipofraccionamiento para administrar una dosis total entre 40 y 50 Gy ha resultado beneficioso para pacientes de edades avanzadas o con baja puntuación en las escalas que evalúan el desempeño funcional.^{98,99} El hiperfraccionamiento de hasta 1,2 Gy diarios mostró cierto beneficio en la SV en un EC aleatorizado que agrupó un número reducido de casos (10,2 a 11,6 meses).¹⁰⁰ En la RT externa (o teleterapia) los aceleradores lineales (LINAC) han sustituido a las unidades de cobalto siendo más versátiles y mejorando la distribución de la dosis de radiación en tumores localizados en la profundidad.¹⁰¹

La braquiterapia (o RT interna) intersticial para los tumores cerebrales o técnica de implantes de material radioactivo, toma real auge tras el advenimiento de la tomografía computadorizada y la estereotaxia. También se ha desarrollado gracias a la producción, de una variedad de fuentes radiactivas artificiales de diferentes energías y vidas medias (Iodo131, Ytrium90, Renio188, Iridio192, entre otros) y a la

miniaturización de las mismas.¹⁰¹ Las nuevas técnicas de diagnóstico por imágenes (RMN, RMN con espectroscopia, tomografía por emisión de positrones (*PET*, por sus siglas en inglés), tomografía por emisión de fotones simples (*SPECT*, por sus siglas en inglés), entre otras) y la introducción de la computación en todos los sistemas de planificación, ya sean bi o tridimensionales, han desarrollado tanto modalidades de la RT externa como de la braquiterapia; así también se han desarrollado técnicas estereotáxicas con fusión de imágenes entre la TAC y RMN.¹⁰¹ La aplicación óptima de la braquiterapia intersticial requiere una cuidadosa planificación preoperatoria, la dosimetría asistida por ordenador, y la implantación calculada mediante estereotaxia.¹⁰²

El uso de la RT externa también ha sido beneficiado con el advenimiento de las técnicas estereotáxicas, desarrollándose entonces, la radiocirugía estereotáxica (RCE). El uso de la RCE se ha extendido en el tratamiento a los tumores cerebrales, y dentro de ellos, a los GAG. En un análisis de más de 20 ECs sobre el uso de la RCE en GAG de nuevo diagnóstico, publicado en el 2012, se determinó que el trabajo de mayor fortaleza (nivel 1 de evidencia) fue realizado por el *Radiation Therapy Oncology Group* en el 2004,¹⁰³ donde se concluye que la adición de la RCE (usando *Gamma Knife* o LINAC), previa al tratamiento estándar de RT no beneficia en cuanto a la prolongación de la SV. Sin embargo, se demuestra el beneficio de la RCE cuando es empleada posterior a la RT estándar, o en el momento de la recurrencia por progresión imagenológica (con alta puntuación en la Escala de Karnofsky) e incluso, para pacientes que hayan sido sometidos a resección total macroscópica, los cuales se excluyeron del estudio presentado por RTOG.^{104,105,106}

Otra modalidad de RT externa usada en los GAG es la radioterapia de intensidad modulada (*IMRT*, por sus siglas en inglés) con conformación de imágenes en 3D, que se basa en un sistema tridimensional por imágenes de TAC para la planificación y luego RT, con la utilización de colimadores multihojas que se adaptan al acelerador lineal, para definir los bordes del campo a irradiar. En este procedimiento se utilizan intensidades de haces de radiación no uniformes, con el fin de lograr una

distribución de dosis más precisa en el blanco tumoral y una mayor protección de los órganos sanos.¹⁰⁷ Los estudios clínicos demuestran una disminución de los efectos adversos de la RT, que ha permitido aumentar la dosis de tratamiento logrando un mejor control local.¹⁰⁸

El tratamiento con radiaciones ionizantes no está exento de manifestaciones adversas. Dentro de las más frecuentes está la caída del cabello, la radiodermitis y la radionecrosis del tejido cerebral.¹⁰⁹

Quimioterapia adyuvante: En la década de los 40 se remonta el inicio de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer. Décadas más tarde se comienzan a utilizar en pacientes con tumores cerebrales, obteniendo muy pocas ventajas pues los medicamentos ya utilizados para otras localizaciones, generalmente por vía sistémica, no traspasan fácilmente la barrera hematoencefálica que dispone el SNC. Se utilizan quimioterápicos de diversos mecanismos de acción en los ECs, muchas veces asociados a la RT como adyuvantes a la cirugía¹¹⁰, como son: agentes alquilantes como las nitrosoureas, útiles por su liposolubilidad (carmustina (BCNU), por ejemplo) y como las triazinas (temozolamida, por ejemplo); inhibidores de la enzima topoisomerasa I (irinotecán) y de la topoisomerasa II (etopósido) y los inhibidores de la mitosis como los alcaloides de la vinca (vincristina), entre otros. Los esteroides, considerados por algunos autores en este grupo, son muy usados en el tratamiento del edema cerebral que producen los GAG.

En 1993 se publicó un metaanálisis que demostró un incremento de la SV para pacientes tratados con quimiorradioterapia (QRT) en un 10 por ciento en un año y del nueve por ciento a los dos años. La carmustina fue el quimioterápico mayormente utilizado. Aún así, el uso de la quimioterapia adyuvante y la selección del quimioterápico apropiado siguen siendo controvertidos y se necesitaban ECs adicionales con un mayor número de pacientes.¹¹¹ En el 2008 se publica otro metaanálisis ahora por Cochrane¹¹² con este mismo fin, donde incluyeron 12 ECs y 3004 pacientes. En esta revisión se concluye que existe un beneficio en la SV con el uso de los quimioterápicos pero que se deben promover estudios adicionales.

En los últimos años se ha renovado el interés de la comunidad científica en el uso de la quimioterapia en el tratamiento de los GAG. Esto se debe a los resultados positivos obtenidos en los ECs con el tratamiento combinado de RT y temozolamida. El primer ensayo fue dirigido por la EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*), que incluía 85 centros en 15 países, donde fueron incluidos 573 pacientes (Stupp, 2005).⁹ En este EC se evaluó la temozolamida con RT convencional en comparación con RT convencional sola, en el tratamiento primario del GBM. Se demostró que con la combinación terapéutica se lograba un incremento en la SV a los dos años, del 10 por ciento al 27 por ciento. Sin embargo, este tratamiento no favoreció a aquellos pacientes con mal estado general o a aquellos que fueron sometidos solo a biopsia, sumado a la toxicidad nada despreciable que este régimen conlleva. Otro EC, también del 2005, demostró que los pacientes con secuencias metiladas del promotor MGMT silenciadas tuvieron una SV media de 21,7 meses vs. 15,3 meses para aquellos con secuencias no metiladas, en el grupo de RT sola (Hegi, 2005).⁶⁰ Las nitrosoureas, especialmente la carmustina (BCNU) es uno de los agentes quimioterápicos que con más frecuencia se ha usado como terapia sistémica. Un método de quimioterapia regional (o intersticial) en los GAG es el implante en el lecho del tumor resecado de un soporte biodegradable impregnado de carmustina (*Gliadel wafer*, por su nombre en inglés), con el objetivo de liberar este agente en un período de dos a tres semanas. Los datos del EC Fase I demostraron que el Gliadel es seguro y actúa en grupos de pacientes seleccionados con GAG de nuevo diagnóstico y recurrentes.^{93,113,114,115}

A la luz del hecho de que la quimioterapia ha demostrado ser útil en los gliomas de bajo grado de alto riesgo, así como en los pacientes con GBM, los autores concluyen que es razonable considerar el uso de la QRT concomitante y la quimioterapia adyuvante en el tratamiento de los AA.¹¹⁶

En los últimos años se vienen desarrollando las terapias biológicas que potencialmente inhiben estructuras a nivel molecular y las vías de transducción de señales que forman parte de la gliomatogénesis. Aquí se incluyen a los receptores

y los factores de crecimiento vascular, receptor del factor de crecimiento epidérmico, inhibidores de la rapamicina, integrina, terapias génicas de base viral y los virus oncolíticos, entre otros, con resultados promisorios.^{117,118}

Supervivencia y factores pronósticos: La SV estimada para un paciente con GBM es bastante baja. Si al paciente solo se le brindan cuidados paliativos o de soporte, tiene un promedio de SV de tres meses con una tasa de SV del tres por ciento al año. Cuando se le ofrecen todas las modalidades terapéuticas la probabilidad de sobrevivir a los cinco años es solo de un cinco por ciento. La mediana de SV para los GBM es de nueve a 12 meses y para los AA es de 18 a 30 meses^{9, 12,14,119,120}

En este aspecto, existen factores pronósticos que afectan de forma invariable el tiempo de SV de los pacientes portadores de tumores astrocíticos malignos:

- Relacionados con el tumor: histología, localización, tamaño.
- Relacionados con el paciente: edad, estado físico y neurológico, tiempo de evolución de los síntomas y presencia de convulsiones.
- Relacionados con el tratamiento: grado de resección quirúrgica, cumplimiento de la RT y quimioterapia

En cuanto a la edad al momento del diagnóstico, se considera que es mejor el pronóstico en pacientes menores de 40 años, con excepción de los tumores de la niñez que presentan pronóstico reservado. La edad mayor de 75 años se asocia significativamente a corta supervivencia, pero el rango de 60 a 75 años es controversial y el pronóstico puede empeorar como variable independiente o por la asociación a las comorbilidades frecuentes en esta etapa. Los científicos aseguran que existen diferencias biológicas entre los GBM que aparecen en los pacientes jóvenes que aquellos que aparecen en los ancianos, lo que conlleva a diferencias clínicas y terapéuticas.^{12,121,122}

Dentro de todas estas múltiples variables, el grado de resección tumoral quirúrgica parece ser el fundamental. La resección tumoral total macroscópica está asociada a una mejoría significativa de la SV comparada con la biopsia sola. El tratamiento adyuvante de RT demostró ser el de mayor efectividad sobre todo seguida de la

cirugía, e incluso como monoterapia. Con el tratamiento combinado de RT con quimioterapia (temozolamida) se obtienen resultados de una mediana de SV de 15 meses, siendo la SV al año de un 61 por ciento.⁹ Estos resultados tan pobres conllevan a la búsqueda de nuevas modalidades terapéuticas que conduzcan a incrementar la SV de este tipo de pacientes.

1.2 Sobre Anticuerpos Monoclonales y particularmente el nimotuzumab

El uso de biomoléculas en la terapéutica del cáncer tiene diferentes propósitos: aumentar la respuesta inmune del individuo contra el tumor y actuar como tratamiento adyuvante después de la eliminación de las grandes masas tumorales por los métodos terapéuticos convencionales.^{123,124,125}

Historia: A finales del siglo XIX, el inmunólogo Paul Ehrlich (1854-1915) planteó la hipótesis que algunas patologías pudieran ser curadas si estuvieran disponibles “balas mágicas” para selectivamente hacer diana en las causas de las enfermedades. Gracias a la invención de Kohler y Milstein en 1975, cuando publicaron un proceder para generar hibridomas, el concepto de “balas mágicas” ha evolucionado, siendo las investigaciones con Anticuerpos Monoclonales, las de mayor cuantía que se realizan en el mundo, en relación con todos los productos biológicos que están en desarrollo.^{126, 127}

El primer AcM terapéutico aprobado fue el muromonab-CD3, en 1986, por una agencia norteamericana. Este AcM, de origen murino, fue utilizado en el tratamiento del rechazo a trasplantes renales.^{128,129} Las investigaciones sobre el uso de AcM en la terapia del cáncer comenzaron posteriormente, con las observaciones de la expresión de antígenos por las células tumorales, a través de técnicas serológicas.¹³⁰ A finales de la década de los 80 se realizó, en Alemania, el primer EC para pacientes con cáncer. Estas fueron las primeras evidencias de eficacia terapéutica en la clínica, con AcM desnudos (no conjugados o asociados a medicamentos o toxinas). El AcM usado fue el 17-1A para pacientes con cáncer colonorectal. En este EC se logró la destrucción de micrometástasis con la administración de un AcM en pacientes operados radicalmente del tumor primario.

El segundo EC, cuatro años más tarde, involucró 189 enfermos con esta misma enfermedad y se reportó un aumento significativo de la SV en los pacientes tratados con el AcM.¹³¹

En el año 1997, fue aprobado por primera vez en la historia, por la agencia reguladora de los EE.UU (*FDA*), un AcM para el uso en pacientes con cáncer: rituximab (AcM quimérico anti-CD20).¹³²

Origen y extensión: Al comienzo, se generaron AcM totalmente murinos con la desventaja de que después de varias administraciones existen probabilidades de que se induzca respuesta inmune contra las inmunoglobulinas murinas, por su carácter extraño al individuo (respuesta *HAMA (Human Anti Mouse Antibody*, por sus siglas en inglés)). Esto puede disminuir el efecto terapéutico; además, la interacción entre las moléculas murinas y los mecanismos efectores del sistema inmune humano no es eficiente.¹³³ La sustitución paulatina de secuencias murinas por humanas llevó al desarrollo de AcM humanizados, pero que no evaden totalmente el control del sistema inmune. Independientemente de esto, están aprobados por las agencias reguladoras AcM de todos los tipos: murinos, quiméricos (30 por ciento de secuencia murina y 70 por ciento humana), humanizados (10 por ciento de secuencia murina y 90 humana) y totalmente humanos, para el tratamiento de diversas patologías, incluyendo el cáncer.

Hasta el año 2012 estaban aprobados por las agencias regulatorias de los EE.UU y de la Unión Europea más de 30 AcM para diversas enfermedades. Además, en Japón fue aprobado en ese mismo año, el mogamulizumab, para el tratamiento de leucemia- linfoma. Desde el año 1999 se aprobó en Cuba el nimotuzumab, como AcM humanizado para el cáncer de cabeza y cuello, y su aprobación ha sido extendida a más de 20 países. Para el tratamiento del cáncer particularmente, solo habían aprobado 14 AcM en el mundo, hasta Abril del 2012. Estos momentos existen una gama de aproximadamente 350 AcM que se evalúan en diversos ECs en todo el mundo para diversos tratamientos.^{124,125}

Mecanismos de destrucción de las células tumorales por los AcM ¹²⁴: La muerte celular mediada por AcM se puede resumir a varios mecanismos:

- ✚ la acción directa del anticuerpo en la inducción de la apoptosis y en la inhibición de señales de transducción o de inhibición de la activación de un receptor: Inhibición de la unión de un ligando, inducción de la internalización del receptor, inhibición de la dimerización del receptor e inhibición de la liberación del receptor
- ✚ mecanismos de mediación inmune para la muerte celular, incluyendo: activación del complemento (citotoxicidad dependiente de complemento) (CDC); activación de los mecanismos efectores de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y activación de las células T.
- ✚ efectos específicos de un AcM sobre la estructura vascular del tumor y el estroma, con el bloqueo en la unión con un ligando.
- ✚ como transportador de un medicamento o toxina (conjugados)

Dentro de las dianas terapéuticas que se describen en los GAG para AcM desnudos se incluyen el receptor del factor de crecimiento epidérmico y su variante R-FCE VIII, el factor de crecimiento del epitelio vascular, el receptor 5 del ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), la glicoproteína 240 (GP240), el complejo DNA-histona, la fibronectina B, la glicoproteína NMB, la proteína 3 de resistencia a múltiples drogas, entre otros. ^{134,135}

En la monografía publicada por Chen y cols.¹³⁶ se considera que la mejor estrategia sería la combinación de agentes contra múltiples antígenos para lograr el control efectivo de los GAG debido a sus características inherentes de heterogeneidad de expresión genética, por lo que no se recomienda el uso de una sola diana para la efectiva eliminación de células tumorales residuales, lo cual tiene la limitación de conocer y determinar todos los antígenos de un tumor determinado.

Sistema FCE/ R-FCE: El factor de crecimiento epidérmico es una molécula polipeptídica de 53 aminoácidos, aislada por primera vez de la glándula submaxilar de ratón.¹³⁷ Posteriormente se obtuvo una molécula similar aislada de la orina humana.¹³⁸ El receptor del factor de crecimiento epidérmico es una glicoproteína, que atraviesa toda la membrana con dominios extra-celular, intramembrana e intracelular.^{139,140} Su dominio intracelular está asociado a actividad proteína tirosina

quinasa específica: la unión de ligandos específicos a ella activa una cascada de eventos que involucran la dimerización y subsecuente activación de la actividad de tirosina-quinasa. Los residuos de tirosina fosforilados sirven como sitios de anclaje para una plétora de intermediarios que regulan un gran número de actividades celulares.

El FCE y su receptor, constituyen un complejo molecular de alta especificidad cuya interacción desencadena importantes mecanismos de regulación del crecimiento celular, además de que modula la diferenciación en algunos sistemas celulares. Estos son: proliferación celular, metastización o migración, invasividad, actividad anti- apoptótica y pro- angiogénica.

Los principales ligandos del R-FCE son el propio FCE, y el TGF-alfa (*Tumor Growth Factor- alfa*), ambos conocidos factores promotores del crecimiento neoplásico.

141,142

La variante del R-FCE (R-FCE VIII), mencionada anteriormente como marcador tumoral, es detectada en alrededor de un 25 por ciento de los GBM primarios.^{143,144}

El R-FCE también está sobre-expresado en una variedad de tumores y dicha sobre-expresión, ha demostrado ser un factor pronóstico de suma importancia. Entre estos tumores están los cánceres epiteliales de tipo escamo-celular que pueden localizarse en pulmón, cabeza y cuello, esófago y mama.¹⁷

Los mecanismos que median el R-FCE y su variante III (R-FCEvIII) son de un alto grado de complejidad biológica, críticos en la biología del cáncer y potencialmente asociados a proliferación, invasividad, metastización y radioresistencia. La evidencia también sugiere el rol del R-FCE en la gliomagénesis, siendo estos mecanismos altamente complejos.^{145,146,147}

Anticuerpo monoclonal ior egf/r3: En el Centro de Inmunología Molecular de Cuba se generó un hibridoma productor de un anticuerpo monoclonal murino, tras la inmunización con una fracción purificada de placenta humana, que reconoce al R-FCE con alta afinidad y que es capaz de inhibir la unión del FCE a su receptor en un ensayo de competencia. Este anticuerpo fue denominado ior egf/r3.^{26,27} El AcM ior egf/r3 inhibe la proliferación de líneas celulares tumorales que expresan el R-

FCE en cultivo y en ratones xenotrasplantados, constatándose evidencias de actividad antitumoral.²⁶ Al reconocer al R-FCE e inhibir su unión con el FCE, neutraliza los mecanismos de regulación del crecimiento celular de este sistema. Además de probarse *in vitro*, que es neutralizada también, la angiogénesis.^{148,149} Este AcM fue utilizado en seis ECs precedentes. En dos de estos ensayos se empleó en el diagnóstico inmunogammagráfico de tumores de origen epitelial, mediante la administración de 3mg del AcM marcado con Tecnecio 99. Se realizaron también cuatro ECs terapéuticos, dos Fase I y dos Fase IIa desarrollados en cinco centros hospitalarios de La Habana. En total se incluyeron 58 pacientes con enfermedad neoplásica de pulmón, cerebro, mama y aparato digestivo.

En el EC terapéutico Fase I se trataron 18 pacientes y se escalaron seis niveles de dosis desde 200 mg hasta 2,0 g. No se presentaron reacciones adversas severas ni muy severas. En el 83,3 por ciento de los pacientes, se detectó respuesta HAMA. También, se constató remisión parcial del tumor en un paciente. La SV global de este ensayo fue baja, pero se encontró aumento de SV en dos pacientes (por más de dos años), asociado a la administración de ciclos repetidos del ior egf/r3. En el otro ensayo Fase I participaron pacientes portadores de GAG: se constató una reacción alérgica muy severa asociada con la sensibilización previa de la paciente al mismo AcM y la aparición de respuesta *HAMA*. Aunque no hubo evidencias de respuesta objetiva antitumoral, seis pacientes se mantenían en enfermedad estable (EE) en la evaluación correspondiente a los seis meses y dos pacientes permanecían vivos, cuatro años después de terminada la terapia.¹⁵⁰

En los EC Fase IIa, que implicaban varios ciclos de tratamiento con el AcM en pacientes con tumores localizados en pulmón o mama, sí se reportaron reacciones adversas severas y muy severas, que fueron: vómitos, broncoespasmo, fiebre, disnea al reposo, anafilaxia (cuatro pacientes) y fiebre con hipotensión y relajación de esfínteres (un paciente). En todos los casos las reacciones aparecidas se controlaron tras la interrupción de la administración del AcM y con tratamiento médico. Hubo aparición también, de respuesta *HAMA*.

Humanización del AcM: Con el objetivo de incrementar la eficacia terapéutica y disminuir la toxicidad asociada al AcM murino ior egf/r3 se procedió a la humanización.²⁷ El anticuerpo ior egf/ r3 humanizado (h-R3) se obtuvo por la inserción de las regiones hipervariables o determinantes de la complementariedad del anticuerpo (CDRs) murino (ior egf/r3) en marcos de inmunoglobulina humana, con las regiones constantes (Fc) de las cadenas ligeras y pesadas. Pertenece a la subclase IgG1, lo cual le confiere la propiedad de ser muy buen activador de los mecanismos de mediación inmune de la muerte celular. Este AcM humanizado reconoce al R-FCE con similar afinidad que su predecesor murino.²⁸

Experiencias clínicas con el h-R3:

☐ Carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC)

El AcM humanizado hR3 se utilizó en ECs en combinación con RT o QRT. En el primer EC fueron incluidos 22 pacientes en etapas III y IV. Se escalaron cuatro niveles de dosis para definir la seguridad y la farmacodinamia del AcM combinado con 200 cGy diarios de RT (dosis total de 6000 a 6600 cGy). Se evaluó la expresión del R-FCE, la actividad proliferativa y la angiogénesis. Se concluyó que la combinación de h-R3 y RT es bien tolerada, los eventos adversos del AcM fueron reacciones de infusión y no hubo toxicidades alérgicas ni cutáneas. La SV se incrementó significativamente con las dosis de 200 ó 400 mg del AcM en comparación con las dosis de 50 y 100 mg ($p = 0,03$), y la mediana para los que recibieron 200 y 400 mg de 44,30 meses. La tasa de SV a los tres años fue de 66,7 por ciento.²⁸ Un segundo EC involucró a 10 pacientes y nueve de ellos alcanzaron respuestas completas o parciales de su enfermedad.¹⁵¹

En Canadá se realizó otro EC en pacientes con tumores no resecables y hubo remisiones completas (RC) en más del 80 por ciento de los tratados con 100 mg del AcM y en más del 90 por ciento de los tratados con 200 mg, en combinación con RT.¹⁵²

El primer estudio controlado (Fase III) evaluó 106 pacientes. La RC se alcanzó en el 59,5 por ciento del grupo que recibió h-R3 más RT vs. 34,2 por ciento del grupo control (RT sola) ($p < 0,05$). En el grupo tratado con h-R3 + RT, la media y la mediana

de SV fue de 22,71 y 12,50 meses vs. 17,71 y 9,47 meses del grupo control ($p < 0,05$).¹⁵³

En la India se realizó otro EC controlado en 92 pacientes divididos en grupos que recibieron h-R3 combinado con RT vs. RT sola, y un segundo grupo que recibió h-R3 con QRT vs. QRT sola (utilizando cisplatino). Los resultados en relación a la respuesta loco-regional fueron, para el primer grupo: 76 vs. 37 por ciento; para el segundo grupo: 100 vs. 70 por ciento. La tasa de SV al año para el primer grupo (h-R3 + RT vs. RT) fue del 34 vs. 13 por ciento; y para el segundo grupo (h-R3 + QRT vs. QRT), fue del 47 vs. 21 por ciento ($p = 0,01$). La SVM fue de 14,3 vs. 12,7 meses, en el primer grupo (HR: 0,74; $p = 0,42$) y en el segundo grupo, la SVM no se alcanzó para los tratados con h-R3+ QRT vs. 21,9 meses para los tratados con QRT sola (HR: 0,35, $p = 0,01$). Se concluyó que el uso combinado del AcM h-R3 con RT y QRT es seguro y eficaz, e incrementa el control loco regional y prolonga la SV.¹⁵⁴

Después de su aprobación comercial, se han realizado varios estudios en el mundo. En el EC desarrollado en China, se trataron los pacientes con el AcM más quimioterapia (cisplatino y 5 FU por dos ciclos), en fase de inducción y luego, se practicó la cirugía radical o la RT más QRT. Después de la terapia de inducción, la tasa de RC fue del 87,2 por ciento y 24 pacientes obtuvieron una disminución de etapas III y IV a la anterior, Veintisiete pacientes no necesitaron la cirugía radical. Se concluyó que, la terapia de inducción con nimotuzumab más quimioterapia resulta altamente efectiva.¹⁵⁵ En la India se reclutaron 17 pacientes en etapas IIIa y IVa de CCECC, que fueron tratados de manera combinada con cisplatino, RT y 200 mg de nimotuzumab, por seis semanas. La tasa de respuesta objetiva a los seis meses fue del 76 por ciento. La conclusión fue que el uso de nimotuzumab concurrente con QRT condujo al mejoramiento en términos de la respuesta loco regional.¹⁵⁶ Se desarrolló un tercer EC institucional con iguales grupos de tratamiento que el ensayo anterior, que reclutó a 56 pacientes de manera aleatoria. La tasa de RC + RP a los seis meses fue del 96 por ciento en el grupo con nimotuzumab + QRT, y en el grupo de QRT sola fue del 72 por ciento ($p = 0,02$). El

nimotuzumab no potenció toxicidades de la QRT. La conclusión final fue que el nimotuzumab puede adicionarse al tratamiento convencional de QRT en pacientes con CCECC localmente avanzados inoperables con mejores respuestas tumorales sin aumento de la toxicidad.¹⁵⁷

En Cuba fue conducido un EC con nimotuzumab. El resultado inicial de 439 pacientes fue discutido en la 7^{ma} Reunión Global de nimotuzumab desarrollada en el 2012. Los resultados más relevantes fueron de la combinación de nimotuzumab con QRT concurrente, logrando una SVM de 32,5 meses (resultados no publicados).

□ Tumores nasofaríngeos

En un EC desarrollado en China, 137 pacientes fueron aleatorizados en grupos de terapias combinadas y grupos de control. Todos los pacientes recibieron RT fraccionada convencional para dosis total de 7000-7600 cGy. El AcM fue administrado en dosis de 100 mg por vía endovenosa semanal por ocho semanas. La RC del grupo con terapia combinada fue significativamente mayor que la del grupo control en los tres momentos evaluados (67,21 por ciento, 90,16 por ciento y 93,44 por ciento vs. 27, 69 por ciento, 43,08 por ciento y 52,31 por ciento, respectivamente ($p < 0,05$, para cada uno)).¹⁵⁸

□ Gliomas del Tallo Cerebral en niños

Se han concluido hasta el momento, dos ECs con nimotuzumab en niños con GAG. El EC Fase II incluyó 47 pacientes entre cuatro y 17 años con gliomas pontinos difusos persistentes o en recaída. Se administró el nimotuzumab a 150 mg/m² semanalmente por seis semanas y luego una dosis de mantenimiento cada tres semanas, mientras no hubo progresión de enfermedad. Se encontró respuesta objetiva en 14 de los 46 pacientes. La mediana de SV para los que respondieron al tratamiento, se extendió a 10 meses comparada con cuatro meses para los que no respondieron. Un EC Fase III abierto, se desarrolló en Alemania, Italia y Rusia; de un solo brazo, donde se incluyeron 41 niños con gliomas difusos pontinos de nuevo diagnóstico que recibieron el anticuerpo en combinación con RT. Los pacientes recibieron una infusión con frecuencia semanal hasta un total de 12 administraciones de nimotuzumab a 150 mg/m² concomitantes con RT y en caso de

no existir progresión de la enfermedad se continuó con dosis de mantenimiento cada dos semanas. Diez pacientes recibieron nimotuzumab después de la semana 36. La mejor respuesta fue remisión parcial en solo cuatro pacientes (9,8 por ciento) y enfermedad estable en 27 niños (65,8 por ciento). La mediana del tiempo de SV global fue de 9,6 meses.¹⁵⁹

Adicionalmente, la Dra. Massimino del Instituto de Tumores en Milán, comenzó un nuevo protocolo de EC para este tipo de pacientes, consistente en el tratamiento combinado de nimotuzumab con vinorelbine y RT, seguidos de dosis de mantenimiento del AcM cada dos semanas. En la Reunión Anual de la ASCO del 2011 se presentaron los resultados de 12 niños de este EC, entre las edades de tres a 13 años con diagnóstico imagenológico de gliomas pontinos que, luego de 10 meses de tratamiento, diez de los 12 niños estaban vivos; la supervivencia libre de progresión a los nueve meses fue del 69 por ciento y la tasa de SV a los 12 meses fue del 81,5 por ciento. Acorde con los resultados de la evaluación por RMN en 10 pacientes evaluables, siete tuvieron remisión completa y tres se catalogaron como enfermedad estable con un 100 por ciento de remisión de los síntomas.¹⁶⁰

Ensayos clínicos con otros AcM anti R-FCE: Algunos AcM anti R-FCE han sido desarrollados para el tratamiento de tumores sólidos. Entre los más usados en la clínica se encuentran el cetuximab (Erbix®), el panitumomab (Vectibix™) y el matuzumab (EMD 72000).

El cetuximab (Erbix®) es un AcM quimérico (regiones variables murinas y constantes humanas) que ha mostrado valor en estudios preclínicos en tumores intracraneales o subcutáneos. Sin embargo, en el EC Fase II que incluyó pacientes con GBM primarios (n=33) y recurrentes (n=22), medicados semanalmente en infusión no mostró impacto ni en el SLP ni en la SV, independientemente de los niveles de expresión del R-FCE.²⁰ No ha sido aprobado para los GAG. Hasta la fecha se han llevado a cabo más de 100 ECs con este AcM, donde se han incluido aproximadamente 5000 pacientes con tumores de origen epitelial.^{19,161,162,163,164} El AcM ha sido utilizado en ensayos de monoterapia y en ensayos de terapia combinada con citostáticos o con RT. Este AcM es el de mayor desarrollo clínico, y

está aprobado su uso en el cáncer de cabeza y cuello ya sea solo, cuando la quimioterapia ha fallado, o en combinación con la RT en el tratamiento inicial; también en el tratamiento del cáncer colorrectal cuando se comprueba que está sobre- expresado el R-FCE.¹²³

Otro AcM anti R-FCE es el panitumumab (Vectibix®) indicado para el tratamiento del carcinoma colorrectal metastásico en etapas avanzadas con expresión del R-FCE o posterior al tratamiento quimioterápico. Fue aprobado por mejorar la SLP de la enfermedad pero no se ha demostrado un incremento en la supervivencia o mejoramiento de los síntomas por la enfermedad.^{165,166,167} Este AcM tiene reportado solamente un EC Fase II en el 2011 para GBM recurrentes añadido al tratamiento con Irinotecán.¹⁶⁸

Otro AcM humanizado que bloquea al R-FCE con alta afinidad y se ha usado también para tratamiento del cáncer, es el matuzumab (EMD 72000). Este AcM actualmente está en Fases I-II de ECs para el tratamiento del cáncer colorrectal, pulmonar, gastroesofágico y ginecológico, sin resultados muy alentadores.^{169,170} No se reportan ECs para gliomas.¹⁷¹

Otros anticuerpos monoclonales usados en la clínica: El AcM bevacizumab, dirigido al factor de crecimiento del epitelio vascular, se usa ampliamente en el tratamiento de pacientes con tumores cerebrales^{23,25,172,173} y está aprobado por la FDA por procedimiento acelerado, para el tratamiento de los GBM recurrentes.²³ Este EC que logró su aprobación, fue Fase II y se aleatorizaron 167 pacientes para este recibir bevacizumab con o sin Irinotecán. La respuesta objetiva, definida por imágenes de RMN, se mostró en el 28 y 38 por ciento de los pacientes, respectivamente y la SVm fue de aproximadamente nueve meses.

Teniendo en cuenta que el GBM es un tumor altamente vascularizado y el AcM bevacizumab se une al FCEV, previene la señalización angiogénica y de esa manera limita el tamaño del tumor. Los mecanismos invocados para lograr este efecto son: normalización del endotelio, sensibilización del endotelio a terapias citotóxicas y la ruptura de los nichos de las células madres malignas perivasculares.

^{174, 175,176,177,178}

En escenarios de angiogénesis limitada con la inhibición de FCEV, los tumores pueden también ser más susceptibles a las terapias combinadas de quimioterapia y RT, según se demuestra en ECs que combinan el bevacizumab con Irinotecán y con Etopósido.¹⁷⁸ Luego de su aprobación, el bevacizumab sigue mostrando beneficio para el GBM recurrente. Se administra por la vía endovenosa y es el tratamiento de elección en la recurrencia en muchos países. En combinación con la RT se han obtenido evidencias de respuesta objetiva antitumoral e incremento de SV, para este tipo de tumor.^{172,179,180,181} En el año 2013 el Avastin fue aprobado en Japón para el tratamiento de los GAG, incluyendo a los pacientes con GBM de nuevo diagnóstico, en combinación con RT y temozolamida, además como monoterapia en el GBM recurrente. Esta decisión fue avalada, entre otros, por el EC conocido por AVAglio Fase III. Fue aprobado por el incremento moderado que se obtuvo en la SLP y no por resultados en SV global.^{25,181} En estos momentos hay más de 500 EC donde está en uso el bevacizumab en más de 50 tipos de tumores.²⁴ Está aprobado también en el tratamiento de primera y segunda línea del cáncer de colon metastásico combinado con quimioterapia, en el cáncer avanzado de pulmón con quimioterapia y en el cáncer renal en combinación con interferón alfa.¹²⁵ Otros AcM desnudos que se han usado en ECs Fase I y II con resultados promisorios, en GAG son: el primumab (Nascent Biologies, San Diego, CA, EE.UU), el cual tiene como diana la vimentina; y el AcM contra el factor de crecimiento derivado de hepatocitos y su receptor (c-MET), el cual ha mostrado resultados alentadores en preclínica.^{182,183,184,185}

Otros inhibidores del R-FCE usados en la clínica: Una alternativa para inhibir el proceso de desarrollo del cáncer, fue la producción de pequeñas moléculas **inhibidoras de la fosforilación enzimática**. La primera que surge es el gefitinib (Iressa) y luego el erlotinib. Son inhibidores del R-FCE y específicamente tienen como blanco a la enzima tirosina-quinasa. Estas pequeñas moléculas se unen de forma reversible al sitio de fijación del ATP, lo que impide la fosforilación cruzada de las cadenas de R-FCE y consecuentemente, las cascadas de señalización distales relacionadas con la proliferación, angiogénesis y la inhibición de la apoptosis. Se

han utilizado en el tratamiento de los GAG ya sea de nuevo diagnóstico o recurrente. Hay reportados más de 10 ECs en esta localización, como monoterapia o conjugado con el bevacizumab, con escasos beneficios o ninguno.^{186,187,188,189,190,191}

Del h-r3 al nimotuzumab: Por los esperanzadores resultados en los disímiles ECs precedentes, el AcM cubano h-R3 fue registrado en Cuba en el 2008, bajo el nombre genérico de **nimotuzumab**, por lo que a partir de este momento, se le llamará así al referirse al anticuerpo monoclonal anti- receptor del factor de crecimiento epidérmico antes bajo el nombre experimental, de laboratorio h-R3.

1.3 Resumen del Ensayo Clínico Fase I y II:

Se realizó un EC Fase I-II donde se evaluó la seguridad y luego la eficacia terapéutica del nimotuzumab en combinación con RT en pacientes portadores de GAG de nuevo diagnóstico. Se incluyeron 24 pacientes que recibieron seis dosis del AcM nimotuzumab en combinación con RT (60 Gy).

□ **Selección de la dosis:** En el EC Fase I en pacientes portadores de tumores avanzados de cabeza y cuello se logró respuesta objetiva antitumoral, con la dosis de 200mg. Desde el punto de vista terapéutico, no hubo diferencias estadísticamente significativas con la dosis de 400mg, la dosis más alta utilizada. Además, en otro estudio, se demostró que la dosis de 200mg es biológicamente activa y alcanza la saturación del sistema R-FCE, por lo que esta fue la dosis seleccionada para este EC.

□ **Resultados:** El tratamiento combinado del nimotuzumab con RT fue bien tolerado. No se reportaron EAs serios relacionados con el tratamiento. Los EAs más frecuentes relacionados con la administración del nimotuzumab fueron cefalea, escalofríos, náuseas, temblores y elevación de las cifras de las pruebas de función hepática. Todos estos EAs fueron clasificados como grado 1 ó 2 según la versión 03 de CTCAE (Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos, por sus siglas en inglés), para la intensidad. Se observó un incremento en la SV global de los sujetos incluidos en el estudio. En el análisis por intención de tratar, para el caso de los GBM, la mediana y la media de SV global alcanzada fue de 16,30 y 20,45 meses, respectivamente. Para el caso de los tumores clasificados como AA la media

de SV global alcanzada fue de 30,03 meses y la mediana no se había alcanzado en el momento del cierre del ensayo y de la confección del reporte final. En el análisis de los pacientes evaluables, por protocolo, estos valores fueron mejorados. Con respecto a la respuesta antitumoral bajo este esquema de tratamiento, en un análisis por intención de tratar, cinco pacientes (17,2 por ciento) alcanzaron remisión completa, siete pacientes (24,1 por ciento) alcanzaron remisión parcial; por lo que el 37,9 por ciento de los pacientes analizados alcanzaron una respuesta objetiva antitumoral. Además, en 11 pacientes (37,9 por ciento) se obtuvo estabilización de la enfermedad. De los 25 pacientes considerados en el análisis, solo en tres pacientes (10,3 por ciento) se reportó enfermedad en progresión como la mejor respuesta obtenida en el estudio. Con el tratamiento combinado del AcM nimotuzumab y RT también se alcanzaron resultados favorables con respecto a la supervivencia libre de progresión. Estos datos se correlacionan directamente con las altas tasas de SV global al año obtenidas con este esquema de tratamiento.¹⁹²

Metodología

2.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un ensayo clínico Fase III, multicéntrico, controlado, estratificado y a doble ciegas. La inclusión de los pacientes se realizó en el período de junio de 2005 a junio de 2009 y el seguimiento de los mismos se prolongó por dos años. La información del protocolo se incluyó en el Registro Nacional para Ensayos Clínicos (No. 1745) el cual está registrado y aprobado por la OMS. (<http://registroclinico.sld.cu/ensayos>).

2.2 PACIENTES

2.2.1 Universo y muestra.

Se evaluaron los pacientes atendidos en ocho centros neurooncológicos del país desde el mes de junio de 2005 a junio de 2009, que fueron operados por vez primera de tumores cerebrales con sospecha imagenológica de un glioma de alto grado de malignidad, o que fueron operados de gliomas de bajo grado con sospecha de cambios anaplásicos por los estudios imagenológicos. Para la selección se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

2.2.2 Criterios de selección.

a) Criterios de Inclusión:

- ✚ Pacientes portadores de gliomas de alto grado de malignidad (Astrocitoma Anaplásico ó Glioblastoma Multiforme) confirmados por Anatomía Patológica.
- ✚ Pacientes con tratamiento quirúrgico previo de no más de seis semanas.
- ✚ Pacientes vírgenes de tratamiento oncoespecífico,
- ✚ Edad ≥ 18 años.
- ✚ Expectativa de vida ≥ 12 semanas.
- ✚ Evaluación en la Escala de Karnofsky¹⁹³ ≥ 60 puntos. (Anexo 2)
- ✚ Parámetros de laboratorio dentro de los límites normales, incluyendo: hematopoyéticos, pruebas de funcionamiento hepático y funcionamiento renal.
- ✚ Pacientes que expresaron su voluntariedad escrita de participar en el estudio con su firma del documento de consentimiento informado. (Anexo 3)

b) Criterios de exclusión.

- ✚ Pacientes tratados con algún AcM.
- ✚ Pacientes en estado de embarazo o en lactancia.
- ✚ Pacientes que al momento de la inclusión presentaron alguna enfermedad crónica en fase de descompensación (Por ejemplo: cardiopatía, diabetes, hipertensión arterial).
- ✚ Pacientes que presenten antecedentes de hipersensibilidad a un producto semejante.
- ✚ Estados febriles asociados a procesos sépticos severos.
- ✚ Estados alérgicos agudos ó crónicos de gravedad.
- ✚ Presencia de un segundo tumor.

c) Criterios de interrupción de tratamiento.

- ✚ A solicitud del paciente o familiar responsable.
- ✚ Pérdida de seguimiento del paciente y desconocimiento de la evolución durante dos meses.
- ✚ Reacción adversa muy severa según la CTCAE.
- ✚ Deterioro del estado general por debajo de 40 puntos en el Índice de Karnofsky.

2.2.3 Determinación del tamaño muestral.

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el software “Cálculo de Tamaño Muestral”, versión 1.1 del “Instituto Municipal de Investigación Médica de Barcelona”, opción 4: comparación de dos medias. Los parámetros utilizados para el cálculo de esta determinación para cada uno de los estratos, fueron: el nivel de significación (α) = 0,05; la potencia ($1-\alpha$) = 0,8 con una diferencia a detectar de detectar de seis meses.

Para el **estrato Glioblastoma Multiforme** se obtuvo una n=13 pacientes por grupo, para un total de 26 pacientes. Al considerar un 10 por ciento de pérdidas se obtuvo una n=15 por grupo, para un total de **30 pacientes**. Para el **estrato de Astrocitoma Anaplásico** se obtuvo una n=22 pacientes por grupo, para un total de 44 pacientes. Al considerar un 10 por ciento de pérdida se modificó a una n=25 por grupo, para

un total de **50 pacientes**. El tamaño muestral que se requirió para este ensayo fue de **80 pacientes** en total.

2.2.4 Aplicación de los criterios de selección y del tamaño muestral.

El ensayo se cerró prematuramente y no se alcanzó el tamaño muestral calculado originalmente para el **estrato de Astrocitoma Anaplásico (AA)**, pues durante su ejecución se obtuvo un registro condicionado de la Agencia Regulatoria Cubana (CECMED) que propició la apertura del EC Fase IV, donde todos los pacientes portadores de GAG podían recibir el anticuerpo monoclonal. Esto repercutió en el ritmo de inclusión del EC Fase III y conllevó al cierre, sin alcanzar la “n” prevista en el estrato de menor prevalencia de la enfermedad (AA). Del total de 50 pacientes se incluyeron 43 y luego, se produjo la pérdida del seguimiento de dos casos (CIMEQ-54, CH-61), lo que disminuyó la cifra a 41 pacientes en el estrato AA. La potencia no se afectó de forma significativa tras la reducción del tamaño muestral. Tras la inclusión de 41 pacientes (en el estrato AA), la potencia alcanzada fue equivalente al 78 por ciento (Potencia $(1-\alpha) = 0,78$).

En el estrato GBM se incluyeron los 30 pacientes calculados. Se perdió el seguimiento de un paciente (CIMEQ-10), del cual no se dispuso de documentación y se analizaron 29, por intención de tratamiento. (Gráfico 1, Anexo 5) Se dispuso de la información de 70 pacientes en los cuadernos de recogida de datos (CRD) (Anexo 4).

2.2.5 Procedencia de los pacientes.

Los pacientes se reclutaron en ocho centros de atención neuro oncológica del país: Hospitales “Calixto García” (18 pacientes (25,7 por ciento)) y “Lucía Iñiguez” (13 casos (18,5 por ciento)); CIMEQ (12 pacientes (17,1 por ciento)); Hospital “Celestino Hernández” (nueve pacientes (12,8 por ciento)); Hospital Oncológico “María Curie” (ocho casos (11,4 por ciento)) y Hospitales “Luis Díaz Soto” (cinco pacientes (7,1 por ciento)), “Saturnino Lora” (tres casos (4,3 por ciento)) y “Hermanos Ameijeiras” (dos pacientes (2,8 por ciento)). El conjunto representa a cinco provincias del país (La Habana, Villa Clara, Camagüey, Holguín y Santiago de Cuba).

2.3 PROCEDIMIENTOS

2.3.1 Tratamientos previos

Antes de la inclusión en el EC, los pacientes sólo habían recibido tratamiento quirúrgico, de cuatro a seis semanas antes.

Tratamiento quirúrgico: Las variantes quirúrgicas fueron: craneotomía con exéresis tumoral o biopsia a través de un trépano guiada por métodos estereotáxicos. Recibieron una biopsia estereotáxica 18 pacientes adultos que resultaron histológicamente GAG de nuevo diagnóstico: 12 AA y seis GBM. De ellos, 17 (94,4 por ciento) tenían el tumor localizado en los lóbulos cerebrales y uno en el tallo cerebral. No se incluyeron pacientes con tumores de los ganglios basales cerebrales.

El 100 por ciento de ellos recibió el tratamiento completo de RT y la dosis total de inducción del AcM o del placebo (50 por ciento nimotuzumab y 50 por ciento placebo).

Se les realizó resección tumoral, en sus diferentes grados, a través de craneotomía a 52 pacientes adultos que fueron histológicamente GAG de nuevo diagnóstico: 29 AA y 23 GBM. De todos los tumores, solo uno se localizó infratentorialmente y el resto (98,0 por ciento) en los lóbulos cerebrales. El 82,7 por ciento recibió el tratamiento completo de RT y la dosis completa de inducción del AcM o del placebo (28 casos recibieron nimotuzumab (45,9 por ciento) y 33 (54,1 por ciento) placebo). Se utilizaron técnicas microquirúrgicas en seis pacientes. El uso de métodos trans operatorios para la preservación de las zonas elocuentes como la cirugía despierto, se realizó en cuatro pacientes. De los métodos óptimos para una mejor resección tumoral, se utilizó el ultrasonido transcortical en cuatro pacientes.

La cirugía se realizó de manera electiva en el 100 por ciento de los sujetos incluidos. En los pacientes a los que se les realizó craneotomía, con la excepción de cuatro casos en los que se utilizó la técnica de “despierto”, la anestesia fue general orotraqueal. Las biopsias por métodos estereotáxicos se realizaron con anestesia local con lidocaína al uno por ciento.

Para confirmar el grado de resección tumoral informado por el neurocirujano, se les realizó estudio tomográfico contrastado a los pacientes en los primeros cinco días

de la cirugía. Se efectuó RMN cerebral en los casos que fueron alérgicos a contrastes iodados. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio fue reintervenido por alguna complicación quirúrgica.

Para la evaluación del grado de resección tumoral se consideró como resección total cuando no existieron lesiones que captaran contraste en el estudio tomográfico post operatorio o no se observara lesión en el estudio de RMN. Las resecciones subtotales se consideraron en los estudios imagenológicos post operatorios con disminución de más del 70 por ciento de la lesión resecada, según lo establecido por Chaichana y cols.⁸⁹ Las resecciones tumorales por debajo de este porcentaje se consideraron parciales.

Aunque el tamaño y distribución por estratos de la población que se estudia no estuvo diseñada con el propósito de evaluar el efecto del grado de resección tumoral con la supervivencia, fue de interés ver los datos de esta variable cuando se combinó una resección quirúrgica lo más amplia posible y la administración del AcM. De hecho, solo se realizó el análisis estadístico descriptivo pues el número de pacientes que corresponde a cada subgrupo fue muy pequeño. Teniendo en cuenta que el número de pacientes a los que se les realizó cirugía resectiva total fue muy pequeño (solo el 10 por ciento) y basándose en el trabajo de Chaichana y cols.⁸⁹ que plantea que iguales resultados se obtienen con la resección total que con la mayor del 70 por ciento, se consideró combinar estos grupos.

2.3.2 Método de asignación al grupo de tratamiento (Aleatorización)

Los pacientes se dividieron en los dos tipos histológicos que se estudian: el Astrocitoma Anaplásico y el Glioblastoma Multiforme. La generación de la lista aleatoria se realizó en bloques, teniendo en consideración la estratificación del tipo histológico y el sitio de investigación. A un grupo se le administró el producto en investigación según la dosis establecida y al otro, el placebo. Ambos tratamientos se realizaron concomitantes con la Radioterapia. La lista aleatoria se generó automáticamente en un ordenador en el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) y se conservó en el departamento de control de insumos de ese centro para garantizar el cegamiento del ensayo.

Una vez confirmados los criterios de inclusión por el investigador de cada centro, se les comunicó a los investigadores del CENCEC para el otorgamiento de la numeración del paciente de la manera aleatoria explicada. La inclusión de los pacientes se debía realizar en un plazo máximo de 15 días después de la conclusión de todas las evaluaciones necesarias para la determinación del cumplimiento de los criterios de selección en el estudio.

2.3.3 Cegamiento

Se trató de un EC controlado, a doble ciegas en el cual, tanto el AcM como el placebo demostraron las mismas características organolépticas y se envasaron en iguales condiciones, por lo que ninguno de los individuos involucrados (investigador clínico, promotor ó paciente) dispuso de la información del grupo de tratamiento.

2.3.4 Criterios de estratificación

Se considero la clasificación histológica como variable de estratificación.

2.3.5 Tratamiento en el Ensayo Clínico

a) RADIOTERAPIA

La planificación de la radioterapia se realizó de la manera siguiente:

1. Colocación e inmovilización del paciente: más del 85 por ciento de los pacientes fueron colocados en la posición decúbito supino. Para los tumores localizados en la fosa posterior del cráneo y lóbulos occipitales, se utilizó la posición decúbito lateral. Para la inmovilización de la cabeza se utilizaron máscaras ajustables, para fijarla luego, a un soporte de cabeza y cuello que mejor acomodara a la anatomía del paciente.
2. Simulación y localización: La modalidad empleada fue la irradiación cerebral parcial. Se planificó un volumen de irradiación donde se incluyó el volumen tumoral inicial con margen de seguridad no menor de dos cm. Los campos fueron contrapuestos o en ángulos de 90 grados, según la localización del tumor, y su tamaño estuvo en dependencia del volumen requerido. Se calcularon en disposición isocéntrica. La dosis diaria fue de 180 a 200 cGy, hasta completar la dosis total de 58 Gy $\pm$ 2Gy. (Tabla 1) La distancia foco- isocentro fue de 80 cm, para la máquina de Cobalto60 empleada.

3. La planificación fue realizada por imágenes de TAC utilizando el sistema de planificación Theraplan Plus (TPP), para definir el volumen a irradiar. En la forma de los campos, se tuvo en cuenta los órganos críticos donde se utilizaron bloqueadores y la posibilidad de definir formas irregulares.
4. Se realizó una verificación del plan al inicio del tratamiento (de campos y bloques) y medición de la dosis en las primeras cinco sesiones de tratamiento.
5. El tratamiento se administró de manera ambulatoria, en los departamentos de radioterapia de los hospitales participantes (HHA, CIMEQ, CH, MC), o de los centros que le brindan este servicio a los hospitales que no disponen (INOR, Hospital “V.I. Lenin” (Holguín), Hospital Oncológico “Conrado Benítez” (Santiago de Cuba)).

Tabla 1: Cronograma de la aplicación de la radioterapia.

Fuente: Protocolo del Ensayo Clínico.

Semana	Dosis de radioterapia
Semana 1	8 Gy $\pm$ 2Gy
Semana 2	18 Gy $\pm$ 2Gy
Semana 3	28 Gy $\pm$ 2Gy
Semana 4	38 Gy $\pm$ 2Gy
Semana 5	48 Gy $\pm$ 2Gy
Semana 6	58 Gy $\pm$ 2Gy

b) INMUNOTERAPIA con el AcM nimotuzumab

- ✚ Dosis del AcM nimotuzumab: 200 mg, equivalente a cuatro bulbos de 50 mg.
- ✚ Inducción: Una vez comenzada la RT, la administración del AcM o placebo se realizó una vez por semana, en el momento en que se alcanzó la dosis de RT descrita en la Tabla 1. Se aceptó una diferencia de $\square$ 2 Gy con cada administración. El tratamiento se extendió durante las seis semanas de la RT (concomitante). En el caso de los pacientes a los que se les administra placebo, se sustituye por cuatro bulbos, con igual frecuencia.

- ✚ Mantenimiento: Una vez que concluyó la terapia con radiaciones ionizantes, a los pacientes se les administró una dosis de mantenimiento de 200 mg del AcM nimotuzumab o cuatro bulbos de placebo, cada 21 días hasta completar un año de tratamiento.
- ✚ Vía de administración: La vía de administración fue la vena antecubital. Se diluyeron los cuatro bulbos del AcM o del placebo en 250 ml de solución salina al 0,9 por ciento, en venoclisis durante una hora.
- ✚ Tanto la RT como el tratamiento con el AcM o el placebo se realizaron de forma ambulatoria, a menos que existiera algún requerimiento médico o práctico que hiciera necesaria la hospitalización del paciente. La administración del producto en investigación o placebo fue llevado a cabo en las salas de hospitalización de los sitios de investigación participantes en el estudio.
- ✚ Descripción del placebo: El placebo tiene la misma composición química del producto en investigación exceptuando el principio activo del mismo (AcM nimotuzumab). Ambos se presentan en forma de solución acuosa y se conservan bajo condiciones idénticas (2-8°C). El envase y la presentación son idénticos para cada producto.

2.3.6 Cronograma de tratamiento

En la **primera consulta** se confirmó el resultado de la biopsia y los imagenológicos. Se concilio el consentimiento informado y se indicaron los exámenes sanguíneos. La **segunda consulta (o de evaluación)** es para confirmar los criterios de inclusión y realizar la Historia Clínica. Se reportó al CENCEC para la aleatorización e inclusión.

Consultas de seguimiento: (clínica-imágenes-laboratorio)

Clínica: interrogatorio y examen físico, incluyendo Escala de Karnofsky

Imagenología (evaluación del tamaño tumoral):

- Técnica: Evaluaciones por TAC contrastado (contraste yodado no iónico, Ultravist) administrado por vía endovenosa. El primer corte axial fue a los cinco

minutos (captación tardía). El espesor de los cortes se definió en tres mm con cero grado de angulación.

- Frecuencia: La imagen inicial se realizó en los primeros cinco días de la cirugía, luego a la semana ocho post- tratamiento y cada tres meses, hasta el año.
- Evaluación: El informe fue realizado por el Especialista en Imagenología designado que participó en las sesiones de unificación de criterios promovidos por el CIM.
- Método utilizado: El Método de Macdonald o de 2D fue el seleccionado.
- Imagenología por Resonancia Magnética: Fue realizada solo en los casos con antecedentes de alergia al contraste y para confirmar el informe de la TAC contrastada en pacientes seleccionados. Se realizó con igual frecuencia que la descrita para la TAC.
- TAC de cráneo simple: fue realizada con la frecuencia que el investigador o médico de asistencia consideró necesario, en dependencia del estado neurológico de cada paciente.

Laboratorio: Los exámenes se realizaron: en la inclusión, cada 14 días hasta las seis semanas del tratamiento y mensualmente, hasta concluir un año. Los exámenes fueron: hematopoyéticos, de funcionamiento hepático y renal.

El resumen del cronograma del EC se muestra en la Tabla 2, Anexo 5.

2.3.7 Control en el cumplimiento del tratamiento

Se mantuvo un control estricto del producto dispensado a cada farmacia según los Procedimientos Normalizados de Operación vigentes en el CIM para distribución, almacenamiento, uso del producto en EC y eliminación de los frascos vacíos.

En cuanto a la administración: La administración del AcM o placebo se realizó en cada hospital por los investigadores participantes en el ensayo. Se tuvo en cuenta que cuando los pacientes interrumpieron la RT, ya sea por causa del paciente o causa externa (rotura o no funcionamiento del equipo, inasistencia del paciente, radiotoxicidad, entre otras), se interrumpió también el tratamiento con el producto

en investigación (AcM o placebo). Cuando se reinició la RT, se reinició también el tratamiento con el producto, con el esquema de dosis señalada anteriormente.

2.3.8 Otras terapias concomitantes

No existió contraindicación al uso de cualquier otra medicación concomitante que fuese administrada con intención paliativa. Todos los medicamentos se administraron bajo prescripción del investigador clínico y se registraron en el CRD

2.4 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables Pronósticas	Definición conceptual	Escala
Edad	Según años cumplidos a la inclusión del ensayo clínico.	- Menor de 50 - Mayor o igual a 50
Grado de desempeño post cirugía/ pre tratamiento adyuvante	Grado de actividad o acción que puede alcanzar un paciente lesionado valiéndose por sí mismo. (Evaluada por la Escala de Karnofsky)	- 80-100 puntos - 60-70 puntos
Grado de resección tumoral	Según informe del estudio imagenológico en primeras 72 horas de la cirugía, comparado con estudio preoperatorio.	- Total/ subtotal (>del 70 por ciento) - Parcial - Biopsia

Variables de los resultados	Definición conceptual	Dimensiones	Indicadores
Tiempo de supervivencia (SV).	Tiempo que transcurre entre la fecha de cirugía y la fecha de fallecimiento o de últimas noticias de cada paciente.	Evaluación de la eficacia del tratamiento	Tasa de SV global a los seis, 12 y 24 meses para cada grupo. Media y mediana del tiempo de SV para cada grupo.
Tiempo de supervivencia libre de	Tiempo que transcurre entre la fecha de cirugía y la fecha de la evaluación		Tasas de SLP a los seis, 12 y 24 meses. Media y mediana del tiempo de

progresión (SLP).	considerada como “progresión” o la fecha de defunción.		SLP para cada grupo.
Respuesta antitumoral.	- La respuesta objetiva alcanzada (RC ó RP) para cada paciente, en sus evaluaciones a partir de la semana ocho de tratamiento. - El control de la enfermedad (RC+RP+EE) para los pacientes evaluados.		Tasa de respuesta objetiva (RC+RP) para cada grupo. Tasa de control de enfermedad (RC+RP+EE) para cada grupo.
Cantidad de eventos adversos (EAs).	Frecuencia con que aparecen cada uno de los EAs para cada grupo.		Frecuencia y porcentaje de los EAs para cada grupo.
Intensidad.	Intensidad reportada para cada EA para cada grupo.		Frecuencias y porcentajes de los EAs según CTC para cada grupo.
Causalidad.	Relación de causalidad reportada para cada EA para cada grupo.	Evaluación de la seguridad del tratamiento.	Frecuencias y porcentajes de EAs desconocidos, no relacionados y relacionados.
Gravedad o seriedad.	EA serio es cuando conlleva a determinadas consecuencias (ver descripción debajo).		Frecuencias y porcentajes de EAs serios.

VARIABLES DE LOS RESULTADOS

2.4.1 Variables de eficacia

El objetivo primario del EC fue evaluar la eficacia con respecto al tiempo de supervivencia global de los pacientes portadores de GAG con tratamiento combinado del AcM nimotuzumab y RT vs. RT y placebo, en su conjunto y para cada estrato histológico. Para el análisis del tiempo de SV se recogieron los datos del diagnóstico de la enfermedad, partiendo del día de la cirugía así como la fecha de fallecimiento o de últimas noticias para cada paciente incluido en el estudio. Se estimaron las tasas de SV a los seis, 12 y 24 meses según la estimación Kaplan-Meier; así como los tiempos estimados de media y mediana de SV con sus respectivos intervalos de confianza. Se evaluó en meses.

Además se determinó el tiempo de supervivencia libre de progresión en los pacientes s bajo estos regímenes de tratamiento. Se tomó el dato desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de la evaluación donde se consideró enfermedad en progresión o la muerte del paciente. Imagenológicamente, según los criterios de Macdonald y de la OMS se clasifica como *progresión* al incremento de un 25 por ciento del producto de los diámetros perpendiculares en la sección de mayor área de la lesión. (Ver Anexo 1).

Como tercer elemento para la evaluación de la eficacia, se consideró la respuesta antitumoral. Se realizó según los criterios de la OMS teniendo en cuenta los informes imagenológicos de las dimensiones de las lesiones tumorales. Se estimó la respuesta de acuerdo a los criterios de la OMS en remisión completa (RC), remisión parcial (RP), enfermedad estable (EE) o progresión (EP). Se consideró la mejor respuesta objetiva antitumoral en un paciente, a la mejor de las respuestas, ya sea completa o parcial, a partir de la evaluación de la semana ocho. El control de la enfermedad incluyó el conjunto de las respuestas completas, parciales y de enfermedad estable. Se estimó la frecuencia y proporción de los pacientes que alcanzaron respuesta objetiva antitumoral y control de la enfermedad, en cada grupo.

El análisis de la eficacia del tratamiento combinado de RT y el AcM o placebo se realizó en los 70 pacientes de los que se dispuso información (análisis por intención de tratamiento).

2.4.2 Variables de seguridad

Para la evaluación de seguridad, se realizó un examen físico exhaustivo y monitoreo de los signos vitales a cada paciente previo a la infusión, a la hora y tres horas después de la infusión del producto. Además se realizó examen físico completo en cada consulta de evaluación durante el tratamiento, es decir cada 21 días hasta cumplir el año de tratamiento de cada paciente en el estudio.

Para la clasificación por **Intensidad** de los EAs se utilizó la versión 3.0 de los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE v3.0) del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU, que se clasifican en: Grado 1 o leve, Grado 2 o moderado, Grado 3 o severo o Grado 4 o muy severo.

Según la **Causalidad** los EAs se clasificaron en: desconocidos, no relacionados y relacionados.

Según la **Seriedad o Gravedad** se consideró al **EA serio o grave** al que haya conllevado a las siguientes consecuencias: muerte, riesgo de muerte, hospitalización / prolongación de la hospitalización, incapacidad persistente o significativa o anomalía congénita.

2.5 PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO

Los datos de los CRD (ver Anexo 4) se almacenaron en bases de datos en Microsoft Excel y procesados en el paquete estadístico SPSS (versión 15.0 para Windows). Los resultados fueron expresados en tablas y gráficos.

Variables pronósticas: Para conocer si los grupos control y experimental estaban bien balanceados se utilizaron la distribución y frecuencias absolutas y relativas y la estimación de las proporciones en cada categoría. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado con un nivel de significación estadística de 0,05, para rechazar la hipótesis nula. Fueron utilizadas las variables: edad, sexo, grado de resección tumoral y estado de desempeño post operatorio/pre tratamiento adyuvante.

Variable de estratificación: La variable de estratificación fue el tipo histológico.

Variables para el análisis de los resultados: Para el análisis de la supervivencia y la supervivencia libre de progresión se utilizaron: estadígrafos descriptivos (media, mediana), por grupo y por tipo histológico. Para el análisis de las curvas de supervivencia se utilizó el método no paramétrico de Kaplan- Meier y, asumiendo la distribución de probabilidades paramétricas de Weibull (*Weibull Shape Parameter*), pues fue el modelo con que se obtuvo el mejor ajuste de los datos. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado con un nivel de significación estadística de 0,05, para rechazar la hipótesis nula. El test de Weibull es muy sensible para detectar aquellas diferencias que ocurren muy poco tiempo después del inicio del tratamiento.¹⁹⁴

2.6 CONSIDERACIONES ETICAS.

 Consideraciones éticas generales en relación al ensayo.

La presente investigación se rigió por los principios generales establecidos en los documentos adoptados por la comunidad internacional en relación con las investigaciones biomédicas en seres humanos. Este EC se realizó conforme a las **Buenas Prácticas Clínicas en Cuba (CECMED, 2000)**, el Código de Núremberg, 1947, la Declaración de Helsinki así como en las **Guías de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH E6)**.

 Específicas

1. Consentimiento Informado: El consentimiento informado se les pidió a los pacientes y familiares responsables. Se hizo de forma escrita con copia para ellos y se les aclaró que estaban en la libertad de abandonar el EC cuando estimaran conveniente, sin consecuencias de ningún tipo. A los pacientes participantes en el estudio se les brindó la información de todos los detalles relacionados con el EC (incluida la posibilidad de pertenecer al grupo tratado con RT y placebo), el cegamiento del ensayo y el mecanismo de aleatorización, a través del proceso del consentimiento. Los pacientes que desearon participar en el ensayo expresaron su voluntariedad con la firma de ese documento. Se previó la toma de las huellas digitales del paciente, en caso de imposibilidad física de firmar el consentimiento.

Cada una de las partes participantes en el estudio veló por la seguridad y la confidencialidad de la identidad de los sujetos en investigación.

2. El bienestar del sujeto se consideró siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad: El personal que intervino en la realización del ensayo tenía una adecuada preparación para enfrentar posibles eventos adversos. Los centros participantes contaron con un colectivo entrenado y con los recursos materiales necesarios para garantizar la seguridad del paciente. En los casos de cualquier evento adverso severo, se discontinuaba el tratamiento (criterios de interrupción).

3. Revisión y aprobación del protocolo: El protocolo, el acta de consentimiento informado y el CRD se presentaron y aprobaron por el Comité de Ética de cada una de las instituciones participantes en el estudio. De igual forma, el Consejo Científico y el Comité de la Calidad del CENCEC y el CIM, revisaron el protocolo para quedar de acuerdo con la versión final propuesta. El CECMED autorizó el ensayo.

4. La investigación y su relación riesgo y beneficio: Con los estudios previos del producto en animales y luego en población restringida se demostró el beneficio que obtiene la sociedad con el resultado de la investigación en la evaluación conjunta de riesgo/beneficio. Los pacientes, en casos de abandono o evidencia de mala respuesta o toxicidad, se atendieron por la dirección de asistencia según lo dispuesto para los pacientes que sufren esta enfermedad. En los casos que se presentaron eventos adversos serios, se reportaron dentro de las 24 horas inmediatas, por el Investigador Clínico al promotor y a los respectivos Comité de Ética Institucionales. Así mismo, el Promotor fue el responsable del reporte al CECMED, la Agencia Reguladora en Cuba.

5. Probabilidad razonable de un beneficio: Con los estudios previos del producto en animales y luego en población restringida se demostró que el producto pudiera incrementar el tiempo de supervivencia de los pacientes y la supervivencia libre de progresión. La realización de este ensayo se justificó éticamente porque este tratamiento podría proporcionarle a los pacientes una nueva alternativa terapéutica, que esperábamos mejorase su supervivencia.

6. Investigadores expertos: Todos los investigadores de los diferentes centros fueron Médicos Especialistas en diferentes ramas relacionadas con la Neurooncología, al menos en Primer Grado, como oncólogos, neurólogos o neurocirujanos. Así, las especialidades consultadas o participantes como la Anatomía Patológica, la Imagenología, el Laboratorio Clínico cumplieron igual requisito. Por demás, los investigadores promotores del ensayo clínico, también cuentan con una lata preparación en este campo investigativo.

7. Uso de placebo: Se consideró que el diseño más adecuado para responder a la pregunta si es beneficioso o no en la supervivencia de los pacientes el AcM, fue realizar un EC aleatorizado, a doble ciegas o enmascarado, controlado con placebo. Existen razones éticas que justificaron el diseño de este estudio empleando placebo, siempre salvaguardando los derechos y la seguridad de los pacientes participantes.

Resultados y Discusión

3.1 Características demográficas y del tumor

Como se expresó, el estudio fue diseñado para 50 pacientes del estrato AA y 30 del estrato GBM. Se dispuso la información de 41 pacientes del primer estrato (AA) (58,6 por ciento) y de 29 del segundo (GBM) (41,4 por ciento), para un total de 70 pacientes. Treinta y dos pacientes recibieron nimotuzumab y 38 placebo. (Gráfico 1, Anexo 5)

La inclusión de los casos por sitios, grupo de tratamiento asignado y estrato histológico, se muestra en la Tabla 3(Anexo 5). Las variables pronósticas edad, sexo, evaluación en la Escala de Karnofsky postoperatoria/pre tratamiento adyuvante y grado de resección tumoral, se distribuyeron como se muestra en la Tabla 4(Anexo 5), según grupo de tratamiento asignado; y los datos individuales de los pacientes y su enfermedad, se muestran en la Tabla 5. (Anexo 5)

El 57,1 por ciento de todos los pacientes fueron menores de 50 años y la edad media de 46,3 años. Los hombres predominaron, con el 57,1 por ciento. Estas variables no mostraron diferencias estadísticamente significativas cuando los pacientes fueron distribuidos en los dos grupos de tratamiento. (Variable sexo, $p=0,326$)(Variable grupo de edad, $p=0,811$) Más del 70 por ciento de los pacientes se incluyó en el estudio con una alta puntuación en la escala de desempeño de Karnofsky. Los mismos se distribuyeron equitativamente en los grupos de tratamiento (46,0 vs. 54,0 por ciento); pero, de manera azarosa, los pacientes con baja puntuación (20 pacientes entre 60-70 puntos (28,6 por ciento)) predominaron en el grupo que recibió la RT sola (75 vs. 25 por ciento) en relación con el grupo que recibió el AcM ($p=0,035$). Según el grado de resección quirúrgica tumoral, predominó la resección total/ subtotal (42,9 por ciento) y las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,280$). (Tabla 4, Anexo 5)

Cumplimiento del tratamiento: No todos los pacientes cumplieron el esquema de tratamiento consistente en 58 Gy $\pm$ 2Gy de dosis acumulativa de RT ni completaron la fase de inducción del AcM o placebo, correspondiente a seis dosis. Seis pacientes del estrato GBM y tres del estrato AA, no cumplieron (12,9 por ciento); cinco

correspondieron al grupo control y cuatro al grupo de tratamiento con nimotuzumab +RT. (Gráfico 1, Anexo 5) Causas del no cumplimiento: En siete pacientes hubo progresión de la enfermedad y otros dos pacientes interrumpieron por causas ajenas a su enfermedad oncológica.

La RT tuvo una dosis media de 5437,4 cGy para el grupo control y 5418,8 cGy para el grupo que se administró concomitante con el nimotuzumab. Ambos grupos de tratamiento tuvieron una dosis mediana de 6000 cGy, siendo esta también la dosis máxima.

3.2 Eficacia del tratamiento combinado de radioterapia y nimotuzumab.

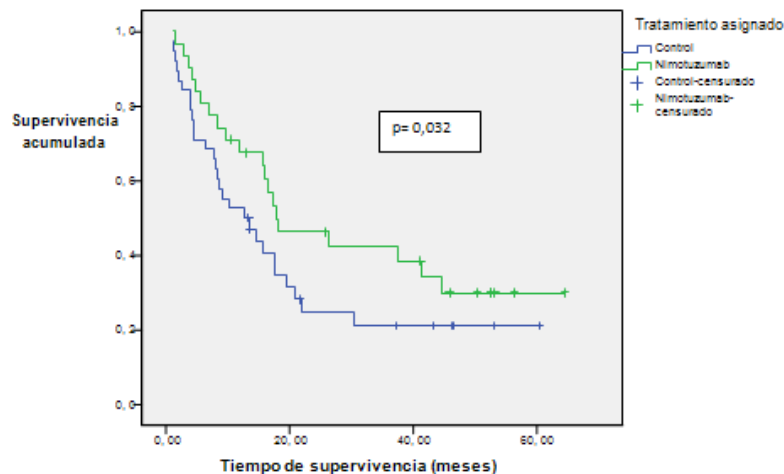
El primer objetivo de este trabajo fue determinar si el tratamiento combinado de RT y nimotuzumab incrementó el tiempo de supervivencia de los pacientes operados de GAG en relación a un grupo tratado con RT sola como tratamiento adyuvante a la cirugía. Para ambos estratos histológicos, la media y la mediana de SV para todos los pacientes que recibieron el AcM nimotuzumab más RT correspondió a 31.1 y 17.8 meses, respectivamente. En cambio, la media y la mediana de SV para los pacientes que recibieron un placebo más RT fue de 21.1 y 12.6 meses, respectivamente. La diferencia entre los dos grupos de tratamientos fue estadísticamente significativa, acorde con el modelo paramétrico de Weibull (Weibull, $p=0,032$). En las evaluaciones realizadas a los seis, 12 y 24 meses siempre hubo un predominio de pacientes vivos en el grupo de nimotuzumab, llegando a ser el valor de la tasa de SV, el doble a los 24 meses, en relación con la tasa de SV del grupo control, como se muestra en la Tabla 6. La ventaja del tratamiento combinado en relación al grupo control se aprecia en el gráfico 2 de estimación Kaplan Meier.

Tabla 6: Tiempo de supervivencia para los gliomas de alto grado (ambos estratos) según grupo de tratamiento asignado. Media, mediana y tasas de supervivencia los seis, 12 y 24 meses.

Grupo de Tratamiento	Media (meses)	Mediana (meses)	Tasas de SV		
			6 meses	12 meses	24 meses
Nimotuzumab (n=32)	31,1	17,8	n =23	n =14	n =11
			71,9%	43,7%	34,4%
Control (n=38)	21,1	12,6	n =21	n =11	n =6
			55,3%	29,0%	15,8%

Fuente: Cuaderno de Recogida de Datos.

La mediana del tiempo de supervivencia (SVm) se prolongó en más de cinco meses con el tratamiento adyuvante combinado de RT + nimotuzumab, en relación con la RT sola.



Fuente: Tabla 6

Gráfico 2: Tiempo de supervivencia para los gliomas de alto grado (ambos estratos) tratados con radioterapia y nimotuzumab o radioterapia y placebo. Estimación Kaplan-Meier.

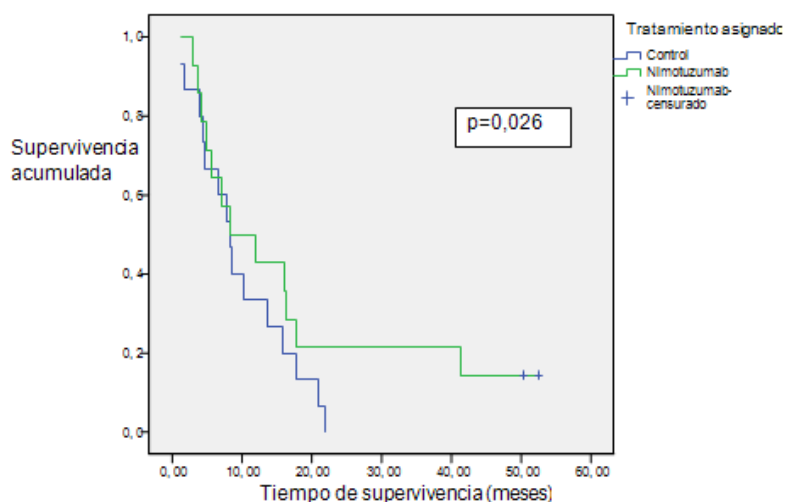
De los 29 pacientes con diagnóstico de GBM, los que se encontraban en el grupo de tratamiento con nimotuzumab y RT, tuvieron una media y mediana de SV de

17,2 y 8,4 meses, respectivamente. Los pacientes del grupo control tuvieron una media y mediana de SV de 9,8 y 8,3 meses. (Weibull, $p=0,026$). La tasa de SV al año está triplicada en el grupo asignado para tratamiento de nimotuzumab y RT en relación con el grupo control, y a los dos años solo quedaban vivos pacientes que recibieron el AcM. (Tabla 7) La curva que se obtiene según la estimación Kaplan-Meier se muestra en el gráfico 3.

Tabla 7: Tiempo de supervivencia para el estrato Glioblastoma Multiforme según grupo de tratamiento asignado. Media, mediana y tasas de supervivencia los seis, 12 y 24 meses.

Grupo de Tratamiento	Media (meses)	Mediana (meses)	Tasas de SV		
			6 meses	12 meses	24 meses
Nimotuzumab (n=14)	17,2	8,4	n =7	n =3	n =2
			50,0%	21,4%	14,3%
Control (n=15)	9,8	8,3	n =6	n =1	n= 0
			40,0%	6,7%	0%

Fuente: Cuaderno de Recogida de Datos.



Fuente: Tabla 7

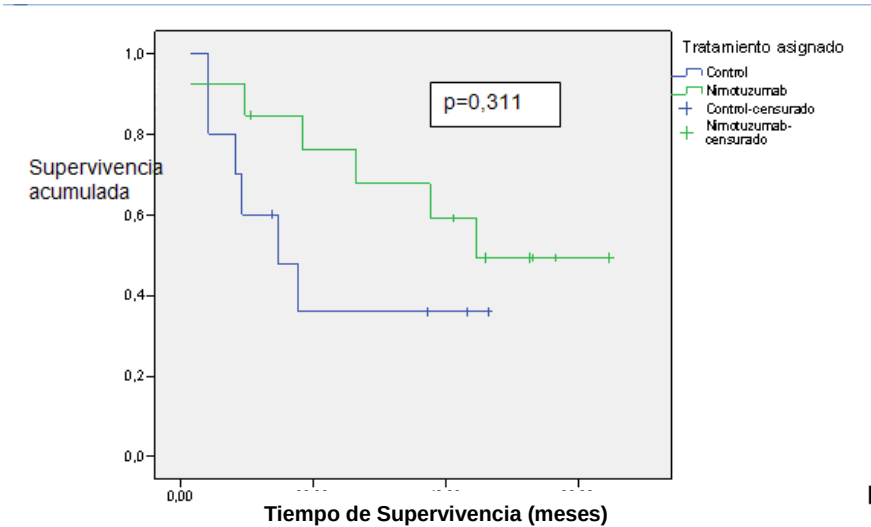
Gráfico 3: Tiempo de supervivencia para los Glioblastomas Multiformes tratados con radioterapia y nimotuzumab o radioterapia y placebo. Estimación Kaplan-Meier.

Para los pacientes del estrato histológico AA que se encontraban en el grupo a tratar con nimotuzumab y RT, la media y la mediana de SV correspondió a 41,3 y 44,6 meses, respectivamente. Para los tratados con placebo fue de 29,7 y 17,6 meses, la media y la mediana respectivamente (Weibull, $p=0,311$) (Tabla 8). Aunque no se notaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, si se constatan diferencias en las tasas de SV en el tiempo. Particularmente, tras 24 meses de tratamiento casi se duplica la tasa de SV para el grupo tratado con nimotuzumab + RT (Gráfico 4).

Tabla 8: Tiempo de supervivencia para el estrato Astrocitoma Anaplásico según grupo de tratamiento asignado. Media, mediana y tasas de supervivencia los seis, 12 y 24 meses.

Grupo de Tratamiento	Media (meses)	Mediana (meses)	Tasas de SV		
			6 meses	12 meses	24 meses
Nimotuzumab (n=18)	41,3	44,6	n= 14	n= 10	n= 7
			77,8%	55,5%	38,9%
Control (n=23)	29,7	17,6	n= 15	n= 9	n= 5
			65,2%	39,1%	21,7%

Fuente: Cuaderno de Recogida de Datos.



Fuente: Tabla 8

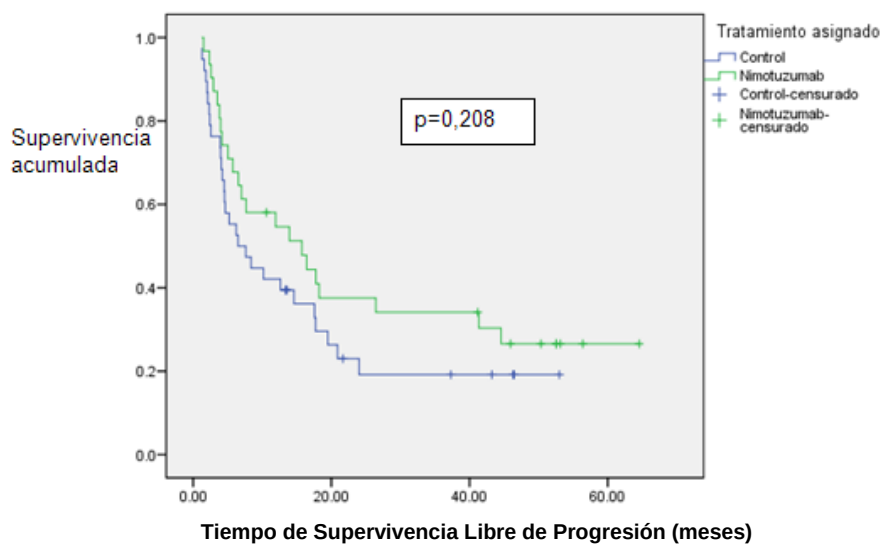
Gráfico 4: Tiempo de supervivencia para los Astrocitomas Anaplásicos tratados con radioterapia y nimotuzumab o radioterapia y placebo. Estimación Kaplan-Meier.

El segundo objetivo del trabajo fue determinar si hubo prolongación del tiempo de supervivencia libre de progresión bajo el régimen de tratamiento adyuvante de RT + nimotuzumab, en relación con un grupo control que solo recibió RT. Para ambos estratos histológicos, los resultados fueron los siguientes: La media y la mediana de la SLP fue de 26,3 y 15,7 meses, respectivamente, para el grupo que recibió nimotuzumab más RT y de 16,8 y 6,5 meses para el grupo control, respectivamente. La diferencia no fue estadísticamente significativa acorde con el Modelo Paramétrico de Weibull (Weibull, $p= 0,208$). Las tasas de SLP siempre fueron superiores para el grupo tratado con nimotuzumab (Tabla 9) y así también se muestra la curva de estimación de Kaplan- Meier (Gráfico 5).

Tabla 9: Tiempo de supervivencia libre de progresión para ambos estratos histológicos según grupo de tratamiento asignado. Media, mediana y tasas de supervivencia libre de progresión a los seis, 12 y 24 meses.

Grupo de Tratamiento	Media (meses)	Mediana (meses)	Tasas de SLP		
			6 meses	12 meses	24 meses
Nimotuzumab (n=32)	26,3	15,7	n= 20	n=12	n=10
			65,6%	37,5%	31,2%
Control (n=38)	16,8	6,5	n=17	n= 8	n= 5
			44,7%	21,0%	13,1%

Fuente: Cuaderno de Recogida de Datos.



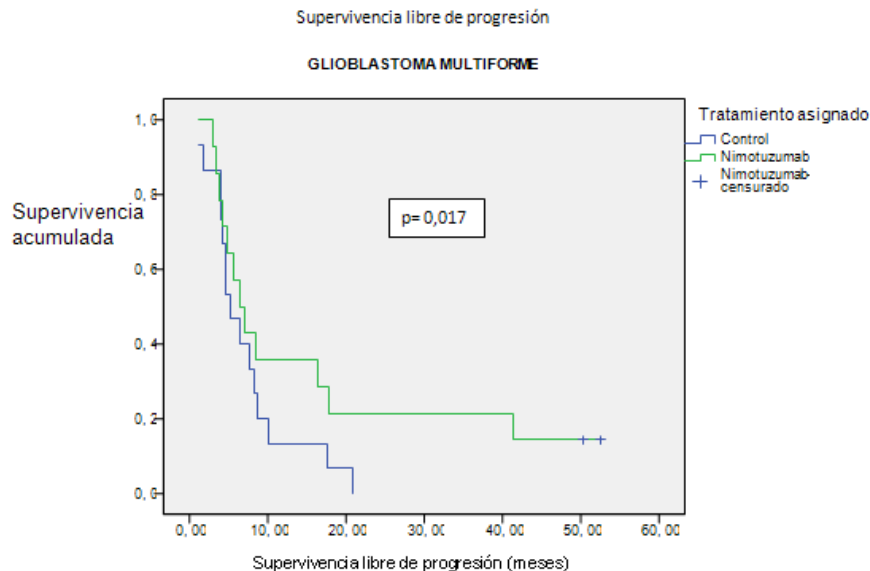
Fuente: Tabla 9

Gráfico 5: Tiempo de supervivencia libre de progresión para los gliomas de alto grado (ambos estratos) tratados con radioterapia y nimotuzumab o radioterapia y placebo. Estimación Kaplan-Meier.

Para el estrato de los tumores clasificados como GBM, la media y la mediana de la SLP fue equivalente a 15,7 y 5,7 meses, si el tratamiento consistió en irradiación más el AcM. Para los enfermos que fueron irradiados en combinación con el placebo, la media y la mediana fue equivalente a 6,7 y 4,6 meses. (Weibull, $p = 0,017$) La SLP fue mayor para el grupo tratado con el AcM en los tres momentos a evaluar y el gráfico de la curva de estimación Kaplan-Meier, evidencia esta diferencia. (Tabla 10, Gráfico 6)

Tabla 10: Tiempo de supervivencia libre de progresión para el estrato Glioblastoma Multiforme según grupo de tratamiento asignado. Media, mediana y tasas de supervivencia libre de progresión a los seis, 12 y 24 meses. Fuente: Cuaderno de Recogida de Datos.

Grupo de Tratamiento	Media (meses)	Mediana (meses)	Tasas de SLP		
			6 meses	12 meses	24 meses
Nimotuzumab (n= 14)	15,7	5,7	n= 7	n= 5	n= 2
			50,0%	35,7%	14,3%
Control (n= 15)	6,7	4,6	n= 6	n= 2	n= 0
			40,0%	13,3%	0%



Fuente: Tabla 10

Gráfico 6: Tiempo de supervivencia libre de progresión para los Glioblastomas Multiformes tratados con radioterapia y nimotuzumab o radioterapia y placebo. Estimación Kaplan-Meier.

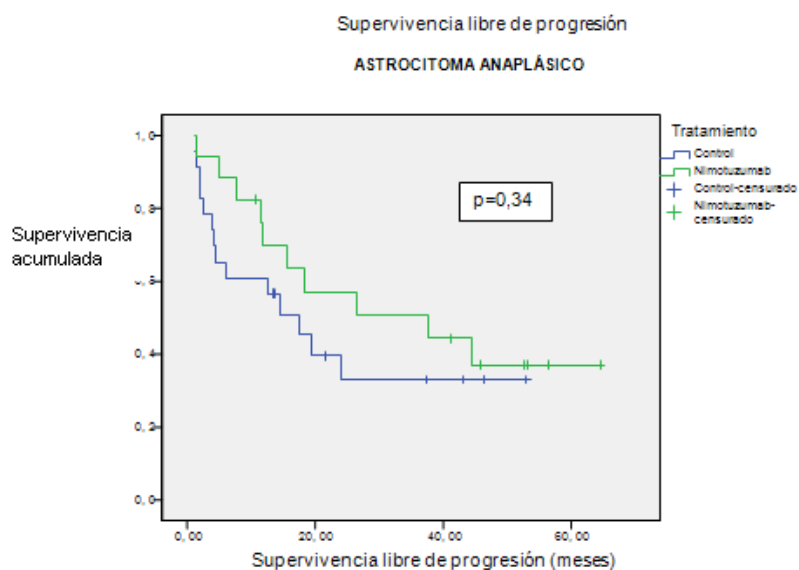
Para el estrato de AA, la media de la SLP fue de 33,9 meses y la mediana fue de 26,4, si los pacientes recibieron el AcM. Para los enfermos del grupo con placebo, la media y la mediana de la SLP correspondió a 23,8 y 17,6 meses, respectivamente (Weibull, $p=0,34$). Las tasas de SLP para el grupo que recibió el AcM fueron

mayores en los tres momentos a evaluar en relación con el grupo control. (Tabla 11, gráfico 7)

Tabla 11: Tiempo de supervivencia libre de progresión para el estrato Astrocitoma Anaplásico según grupo de tratamiento asignado. Media, mediana y tasas de supervivencia libre de progresión a los seis, 12 y 24 meses.

Grupo de Tratamiento	Media (meses)	Mediana (meses)	Tasas de SLP		
			6 meses	12 meses	24 meses
Nimotuzumab (n= 18)	33,9	26,4	n=14	n=12	n=8
			77,8%	66,7%	44,4%
Control (n= 23)	23,8	17,56	n=15	n=14	n=7
			65,2%	60,9%	30,4%

Fuente: Cuaderno de Recogida de Datos.



Fuente: Tabla 11

Gráfico 7: Tiempo de supervivencia libre de progresión para los Astrocitomas Anaplásicos tratados con radioterapia y nimotuzumab o radioterapia y placebo. Estimación Kaplan-Meier.

El tercer objetivo del estudio fue evaluar el efecto en la Respuesta Antitumoral de los pacientes tratados con terapia adyuvante combinada (RT + nimotuzumab) en relación con la RT sola adyuvante a la cirugía.

A continuación se presentan los datos de la mejor respuesta alcanzada según estratos histológicos y el grupo de tratamiento para todos los pacientes disponibles. Se excluyen dos pacientes de los que no se dispuso de imágenes en su primera evaluación a las ocho semanas y no cumplieron el tratamiento completo de RT ni de inducción con el AcM o placebo. Se incluyen los restantes siete pacientes que tampoco cumplieron el tratamiento inicial y se consideró progresión de la enfermedad desde el punto de vista clínico. En la Tabla 12 se muestra la respuesta antitumoral alcanzada para cada subgrupo de tratamiento, las tasas de respuesta objetiva y control de la enfermedad por grupo de tratamiento y estrato histológico.

Tabla 12: Distribución de los pacientes según respuesta antitumoral, por grupo de tratamiento y estrato histológico. Respuesta objetiva y control de la enfermedad.

Frecuencias y porcentajes.

Estratos	Grupos de Tratamiento (n)	Respuesta Objetiva (RC+RP) (n)	Significación Estadística	Control de la Enfermedad (RC+RP+EE) (n)	Significación Estadística
Ambos Estratos	Nimotuzumab (30)	43,3% (13)	p=0,463	90,0% (27)	p=0,756
	Control (38)	34,2% (13)		81,6% (31)	
GBM	Nimotuzumab (12*)	58,3% (7)	p=0,258	75,0% (9)	p=0,756
	Control (15)	33,3% (5)		80,0% (12)	
AA	Nimotuzumab (18)	33,3% (6)	p=0,923	100% (18)	p=0,118
	Control (23)	34,8% (8)		82,6% (19)	

*Dos casos no se evaluaron.

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable

Fuente: Cuaderno de Recogida de Datos.

Respuesta Objetiva: Para ambos estratos histológicos, se obtuvo un 43,3 por ciento para el grupo que recibió el AcM más la RT y un 34,2 por ciento para el grupo control. El resultado no fue estadísticamente significativo ($p=0,463$). Para el grupo de GBM, la tasa de respuesta objetiva para el grupo tratado con el AcM fue de 58,3 por ciento y con el placebo fue de 33,3 por ciento. ($p=0,258$) Para el grupo de AA, las tasas fueron muy similares (33,3 vs. 34,8 por ciento) para el grupo tratado con el AcM y para el grupo control, respectivamente. ($p=0,923$)

Control de la Enfermedad: Para todos los pacientes tratados con el AcM más RT, se obtuvo un porcentaje de control de enfermedad del 90,0 vs. 81,6 por ciento para el grupo control. ($p=0,494$) Para los pacientes del estrato histológico GBM el control de la enfermedad fue del 75 vs. 80 por ciento para el grupo control. ($p=0,756$) En el estrato AA, para los pacientes tratados con el nimotuzumab más RT, se alcanzó una tasa de control de la enfermedad del 100 por ciento. El grupo control alcanzó una tasa de 82,6 por ciento. ($p=0,118$)

3.2.1 Tratamiento quirúrgico

Los pacientes del estrato GBM, a los que se les aplicó resección total/subtotal fueron los más beneficiados con el uso del nimotuzumab + RT, en cuanto a la prolongación del tiempo de SV, como se observa en la Tabla 13.

Tabla 13: Tiempo de supervivencia para el estrato Glioblastoma Multiforme según grado de resección tumoral y según tratamiento asignado. **A:** todos los pacientes; **B:** pacientes que cumplieron el tratamiento completo de RT y seis dosis de inducción.

A (n=29)

Grado de resección tumoral/ Grupo de tratamiento	Nimotuzumab SVm (meses) (n)	Control SVm (meses) (n)	"n" total	SV media	SVm (mediana)
Total/subtotal	17,4 (6)	13,6 (7)	13	18,6	16,1
Parcial	2,9 (5)	4,6 (5)	10	5,6	4,3
Biopsia*	8,4 (3)	8,4 (3)	6	15,2	8,4

B (n=23)

Total/subtotal	17,4 (6)	15,8 (6)	12	20,1	16,6
Parcial	4,9 (1)	6,7 (4)	5	8,1	4,9

*Todos los pacientes recibieron el tratamiento completo.

Fuente: Cuaderno de Recogida de Datos.

Para los pacientes del estrato AA el grado de resección quirúrgica tumoral influyó en la prolongación del tiempo de SV, como se muestra en la Tabla 14.

Tabla 14: Tiempo de supervivencia para el estrato Astrocitoma Anaplásico según grado de resección tumoral y según tratamiento asignado. **A**: todos los pacientes; **B**: pacientes que cumplieron el tratamiento completo de RT y seis dosis de inducción.

A (n=41)

Grado de resección tumoral/ Grupo de tratamiento	Nimotuzumab SVm (meses) (n)	Control SVm (meses) (n)	"n" total	SV media	SVm (mediana)
Total/subtotal*	42,6 (10)	21,7 (7)	17	33,8	37,3
Parcial	13,6 (2)	9,3 (10)	12	10,2	12,0
Biopsia*	25,8 (6)	24,4 (6)	12	32,5	24,5

B (n=38)

Parcial	13,6 (2)	13,6 (7)	9	12,7	13,6
---------	----------	----------	---	------	------

*Todos los pacientes recibieron el tratamiento completo.

Fuente: Cuaderno de Recogida de Datos.

Los pacientes con AA a los que se les aplicó resección tumoral total/subtotal se beneficiaron más con el tratamiento combinado de nimotuzumab + RT. Además, este tratamiento le ofreció discreta ventaja en cuanto a prolongación del tiempo de SV a los que se les realizó biopsia y no hubo diferencias en las medianas del tiempo de SV para los pacientes a los que se les realizó resección parcial (<70 por ciento) en cuanto a los grupos de tratamiento asignado.

Análisis para ambos grupos histológicos:

Grupo que recibió biopsia: Todos los pacientes que fueron diagnosticados a través de solo una biopsia recibieron el tratamiento completo de RT y la dosis de inducción del AcM o del placebo. El mayor porcentaje de estos casos (65 por ciento) (11 de 17) presentaban infiltración de dos lóbulos cerebrales. Los seis restantes a los que se les aplicó esta técnica tenían localizado el tumor en solo un lóbulo cerebral y fuera de los núcleos grises de la base craneal; además, eran menores de 50 años y cinco de ellos tuvieron una alta puntuación en la escala de Karnofsky, al incluirse en el ensayo. La Tabla 13 muestra que la mediana del tiempo de SV para los GBM que recibieron una biopsia, el tratamiento completo de RT y la dosis de inducción del AcM nimotuzumab fue similar que el grupo placebo: 8,4 meses. La Tabla 14 muestra similares resultados para los AA: 25,8 vs. 24, 4 meses (nimotuzumab vs. control). Hubo un paciente con GBM, que solo fue biopsiado y sobrepasó los cuatro años de supervivencia tras haber recibido los 60 Gy de RT y el tratamiento durante un año, con el AcM nimotuzumab (#inclusión: 13). En el estrato AA hubo dos pacientes en cada grupo que sobrepasaron los tres años de supervivencia, para este tipo de cirugía. (Ver Anexo 6, caso clínico #1)

Grupo que recibió resección total o subtotal: El 96,7 por ciento de los pacientes agrupados en los grados de resección total y subtotal (≥ 70 por ciento de resección tumoral), recibió el tratamiento completo de RT y la dosis de inducción del AcM o del placebo. La mediana del tiempo de SV para los GBM resecados total o subtotalmente que recibieron nimotuzumab fue de 17,4 meses vs. 13,6 meses para el grupo control. El grupo control mejora sus resultados si solo se tienen en cuenta los pacientes que recibieron el tratamiento completo de RT a 15,8 meses. Para el

estrato AA la mediana del tiempo de SV cuando se realiza resección total o subtotal y se trata con RT en combinación con el nimotuzumab es de 42,6 vs. 21,7 meses, si estos pacientes se tratan con la RT sola. Más de cuatro años de SV (>48 meses) disfrutaron cuatro pacientes, todos del grupo que recibieron nimotuzumab + RT (#inclusión: 31, 39, 50 y 54). (Ver Anexo 6, casos clínicos #2,3,4,5 y 6)

Grupo que recibió resección parcial: La resección tumoral quirúrgica parcial menor del 70 por ciento fue desfavorable para todos los pacientes. Este grado de resección se les realizó a siete pacientes del grupo tratado con el nimotuzumab y a 15 del grupo placebo. El 88,9 por ciento de los pacientes que no lograron cumplir el tratamiento completo de la RT ni las primeras seis dosis del AcM o placebo, fueron operados con esta técnica (ocho de nueve). Por lo tanto, solo se analizan tres pacientes que recibieron el tratamiento completo de la RT y la dosis de inducción del AcM: del estrato GBM solo un paciente (SVm: 4,9 meses) y del estrato AA, dos (SVm: 13,5 meses). Si se comparan con el grupo control, la mediana del tiempo de SV para los GBM fue de 4,6 meses y para los AA de 9,3 meses.

En resumen, los pacientes que recibieron, al menos el tratamiento de inducción del nimotuzumab en combinación con la RT completa (+/- 58 Gy), sobre la base de una cirugía resectiva total o subtotal tuvieron mejores resultados que los que no recibieron el AcM en iguales condiciones, para los dos tipos histológicos. A los pacientes que se les realizó biopsia en el grupo de AA, el tratamiento adyuvante con RT y nimotuzumab no les ofreció ventajas; para el grupo de GBM, la ventaja fue relativa pues solo un solo paciente sobrepasó los cuatro años de SV y la mediana del tiempo de SV, en este estrato fue similar para los dos tratamientos. La resección parcial fue desfavorable para todos los pacientes y muy poca ventaja ofreció el tratamiento completo de RT + nimotuzumab para el estrato de AA (13,6 vs. 12,5 meses).

Fueron reintervenidos quirúrgicamente seis pacientes del total (8,6 por ciento) por recidiva tumoral (cuatro en el grupo del AcM y dos en el grupo control), en el período de tiempo que se estudia. A todos se les había realizado resección total/ subtotal.

El tiempo promedio transcurrido entre la primera y la segunda cirugía fue de 8,1 meses. Ningún paciente fue reintervenido más de una vez.

3.3 Seguridad del tratamiento combinado de radioterapia y nimotuzumab.

En total se reportaron 382 eventos adversos, independientemente de la relación de causalidad: 236 en los 41 pacientes del estrato de AA y 146 eventos en los 29 pacientes pertenecientes al estrato de GBM. De los 382 eventos adversos, 180 (47,1 por ciento) correspondieron al grupo de nimotuzumab más RT y 202 (52,9 por ciento) correspondieron al grupo que recibió un placebo más la RT. Los EAs más frecuentes, independientemente de la relación con el producto en investigación, para ambos grupos en general fueron: la cefalea, la elevación de las cifras de las pruebas funcionales hepáticas (PFH), las convulsiones, la disminución de la fuerza muscular (empeoramiento o instauración), la radiodermitis (de diferentes grados), la toma de la conciencia, la alopecia parcial, mareos o vértigos, náuseas, anorexia y astenia.

Trescientos cuarenta y seis EAs fueron clasificados según su severidad o intensidad, como grado 1 (leves) ó 2 (moderados) según criterios de toxicidad, lo cual correspondió al 90,6 por ciento de todos los eventos reportados.

Los EAs que se atribuyeron al producto (causalidad) para los dos grupos histológicos, fueron 40 (22,2 por ciento del total) y su distribución es como se muestra en la Tabla 15 (Anexo 5). Los más frecuentes fueron la elevación de las cifras de funcionamiento hepático, náuseas, temblores, anorexia, mareos/vértigos y fiebre (resaltados en la Tabla); el resto, tuvo menos de uno por ciento de frecuencia de aparición. El rash cutáneo se reportó en un solo caso (0,6 por ciento). No se reportaron EAs grado 3, 4 ó 5 relacionados en alguna medida al nimotuzumab.

En cuanto a la relación temporal del EA, los investigadores de cada sitio consideraron como **reacciones a la infusión** del anticuerpo 28 de los 40 EAs (70 por ciento). Entre ellos, los más frecuentes fueron: náuseas, escalofríos, fiebre, astenia y cefalea.

Para el grupo del placebo + RT, los EAs que se le atribuyeron al producto en investigación fueron: el aumento de las cifras de las PFH (3 por ciento), fiebre (dos

por ciento), astenia y anorexia (uno por ciento cada una). El resto de los EAs supuestamente imputados al producto tuvieron una probabilidad menor del uno por ciento. Estos EAs se pueden justificar con el uso de la RT, y por manifestaciones del paciente relacionadas con su enfermedad, como es el caso de la elevación de las cifras de PFH en pacientes que hayan recibido anestesia general reciente con derivados del halotano. No debe guardar relación con el placebo.

Los EAs clasificados como NO RELACIONADOS con el nimotuzumab (de este grupo de tratamiento) fueron un total de 140 para el 77,8 por ciento de todos los EAs.

La radiodermitis, en sus tres variantes, fue reportada tanto en el grupo control (siete casos, 3,5 por ciento) como en el grupo de pacientes que recibió nimotuzumab + RT (15 casos, 8,3 por ciento). El 100 por ciento se clasificó como de intensidad grado 1 ó 2.

Según la seriedad o consecuencia de los EAs, se clasificaron como SERIOS 41 eventos adversos, lo que representó solo un 10,7 por ciento del total. Se le imputaron al nimotuzumab, 13 de ellos. La distribución de estos 41 EAs es como se muestra en la Tabla 16 (Anexo 5). El 100 por ciento de estos no tuvo relación de causalidad con la administración del nimotuzumab o del placebo. El 84,6 por ciento de los EAs serios del grupo tratado con nimotuzumab, fue debido a la historia natural de la enfermedad. Solo dos casos (15,4 por ciento) fueron hospitalizados por otra causa (neumonía bacteriana y deshidratación moderada). El AcM nimotuzumab no provocó eventos adversos serios.

No se produjeron otros eventos adversos relacionados con la droga en investigación que conllevaran a la reducción de dosis o a la interrupción de la droga en investigación.

Por los análisis sanguíneos realizados se constataron 34 EAs, siendo el 100 por ciento clasificados como grados 1 ó 2 por la escala de la CTC (leves o moderados). El 82,4 por ciento correspondió a la elevación de las cifras de las pruebas funcionales hepáticas (TGO, TGP o Fosfatasa Alcalina), pero sin repercusión clínica. Esta alteración ocurrió en el 46,4 por ciento del grupo control y en el 53,6

por ciento del grupo nimotuzumab más RT. De este último grupo, se reportaron nueve con relación de causalidad al nimotuzumab (nueve de 15). El resto de las alteraciones relacionadas con los análisis del laboratorio clínico como la disminución o el aumento de las plaquetas, la aceleración de la eritrosedimentación, la anemia, la leucopenia y la elevación de la glicemia, se reportaron solo una vez: el 50 por ciento en el grupo del nimotuzumab y en el 50 por ciento del grupo placebo. El aumento de las plaquetas (2,9 por ciento) (0,6 por ciento del total), la leucopenia (2,9 por ciento) (0,6 por ciento del total) y la elevación de las cifras de PFH ya descritas (5 por ciento del total), se le atribuyeron a la administración de nimotuzumab.

En la observación y toma de los signos vitales para cada administración se reportaron 11 EAs por el personal de enfermería. Nueve de ellos consistieron en el aumento de la temperatura corporal (1,1 por ciento del total) y dos, la hipertensión arterial. Aunque cuatro de ellos se reportan como posiblemente relacionado con el producto en investigación, solo a dos de los pacientes se les estaba administrando nimotuzumab.

Causas de la muerte: Todas las muertes y eventos adversos serios se atribuyen a la evolución natural de la enfermedad, incluyendo el reporte de la neumonía bacteriana y la sepsis generalizada pues se corresponden con dos pacientes que se encontraban con baja puntuación de Karnofsky por progresión de la enfermedad. Se trata de eventos esperados asociados al deterioro neurológico en pacientes portadores de GAG.

El infarto cardiaco sobrevino en un paciente hipertenso, aunque supuestamente controlado, pasadas las 72 horas de haber recibido su dosis número 10 del nimotuzumab. Se reportó como no relacionado con el producto en investigación.

3.4 DISCUSIÓN SOBRE EFICACIA DEL TRATAMIENTO COMBINADO DE RADIOTERAPIA Y NIMOTUZUMAB.

La cirugía y la RT son los tratamientos de primera línea demostrados hace varias décadas para los pacientes que sufren un glioma cerebral de alto grado de

malignidad. Es una estrategia bien aceptada incluir a esta población de pacientes en ECs que evalúan nuevos fármacos adyuvantes a estas terapias, que logren prolongar un poco más la vida. Con las opciones quirúrgicas se intenta lograr mejores resultados al igual que con las mejoras de RT. En esta última, se desarrollan varias modalidades ya sea para incrementar la dosis como para definir mejor el volumen a irradiar y obtener mayor respuesta antitumoral con la menor posibilidad de daños paralelos. El campo de la Inmunoterapia se desarrolla y tiene potencial para convertirse en un paradigma significativo en el tratamiento de los gliomas, en conjunto con la cirugía y la RT.

Este trabajo ilustra los resultados de la combinación de la RT y un AcM anti- R-FCE en un ensayo controlado a doble ciegas. Los pacientes que recibieron nimotuzumab + RT lograron una mejoría significativa en la supervivencia. Sin embargo, este resultado debe interpretarse con cautela, ya que a pesar de que no se detectaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento, en cuanto a los factores pronósticos más importantes, azarosamente hubo más pacientes con *KPS* bajos (60-70 puntos) que se incluyeron en el grupo control (15, 75 por ciento vs. 5, 25 por ciento) ($p=0,035$). Esto conllevó, entre otras razones, a que los pacientes del grupo control lograran menor supervivencia que la SVM histórica reportada mundialmente. Con evaluaciones de *KPS* altas (mayores de 70), los grupos sí estuvieron balanceados y al comparar sus resultados, se muestra un beneficio en la SV y en la SLP que supera los seis meses ($p=0,05$ y $p=0,017$, respectivamente). Aunque sin diferencias significativas, los pacientes mayores de 50 años predominaron en el grupo control (56,7 vs. 43,3 por ciento) sobre el grupo con tratamiento combinado con el AcM. Las evaluaciones de *KPS* bajas, las resecciones poco reductivas, y las edades más avanzadas son fuertes predictores de malos resultados, de acuerdo con el análisis propuesto por RTOG y validado por EORTC.^{11,12}

Supervivencia e Inmunoterapia con otros Anticuerpos Monoclonales y pequeñas moléculas:

La supervivencia de los pacientes con GAG de nuevo diagnóstico, con el uso combinado de la cirugía y la RT y la adición de **otros agentes anti- Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico**, como el **AcM cetuximab**, no ha modificado los resultados. Este AcM no ha sido aprobado por las agencias regulatorias de ningún país para el tratamiento de los GAG, aunque si se han realizado varios ensayos. El de mayor valor ha sido para Glioblastomas recurrentes, reportado por Neyns-Sadones (2009) donde se incluyeron 22 pacientes portadores de GBM recurrentes con una buena tolerancia al cetuximab. La SVm fue de 5,0 meses y la tasa de SV a los seis meses fue de un 40 por ciento, sin impacto en este parámetro. Mientras que en la mayoría de los pacientes, la SLP fue menor de cinco meses, un subgrupo de cinco casos, progresaron pasados los nueve meses (rango: 9,5 a 16,5 meses), y son los mejores resultados para este AcM en GAG recurrentes.²⁰ En este mismo EC se incluyeron, además, 33 GBM de nuevo diagnóstico, que no mostraron impacto ni en el SLP ni en la SV.

El **panitumumab** (Vectibix[®]) es otro anticuerpo monoclonal anti R-FCE usado en la clínica para el tratamiento de tumores sólidos y tiene reportado solamente un EC Fase II en el 2013 para GBM recurrentes añadido al tratamiento con Irinotecán mostrando como mediana de SV 4,6 meses y un 6,5 por ciento de eventos adversos serios.¹⁶⁸ El tercer AcM anti R-FCE es el **matuzumab** (EMD 72000), el cual es usado también en la terapia contra el cáncer pero no tiene publicados ECs para los gliomas.¹⁷¹ Como otra alternativa, también están las **pequeñas moléculas inhibidoras de la fosforilación enzimática**, que se usan en el tratamiento de los GAG ya sea de nuevo diagnóstico o recurrente. Existen reportados más de 10 ECs usando el erlotinib o el gefitinib.¹⁸⁶⁻¹⁹¹ El erlotinib, cuando se utiliza en gliomas recurrentes, no ha demostrado beneficio. Para el glioma de nuevo diagnóstico, este producto, en combinación con la RT y la temozolamida, definitivamente, no fue eficaz.¹⁸⁹ En la Reunión de ASCO 2013, Chicago, EE.UU, se concluyó que las pequeñas moléculas inhibidoras de la fosforilación enzimática no tienen o es muy modesto el efecto en la supervivencia.¹⁹⁵

En resumen, los agentes más usados que actúan sobre la misma diana del nimotuzumab (R-FCE) son tres anticuerpos cetuximab, panitumomab y matuzumab (EMD 72000)) y dos pequeñas moléculas inhibidoras de la fosforilación enzimática. Se considera que la falta de eficacia de estos antagonistas del R-FCE podría estar asociada con la reducción de la exposición al fármaco. El tratamiento con cetuximab, erlotinib y gefitinib se mantiene mientras no ocurran reacciones adversas severas o hasta la progresión de la enfermedad. La toxicidad severa que pueden inducir estos antagonistas del R-FCE tales como rash acneiforme severo, hipomagnesemia y diarrea, ha impedido la terapia prolongada.¹⁹⁶

El nimotuzumab en combinación con la RT muestra superioridad en cuanto a la prolongación del tiempo de supervivencia de los pacientes con GAG de nuevo diagnóstico, en comparación con todos los agentes anti R-FCE que se registran en el mundo para el tratamiento del cáncer.

El uso de la terapia combinada de la cirugía, la RT y otros anticuerpos monoclonales con diferente diana que el R-FCE también se usa ampliamente en ECs para el tratamiento de pacientes con tumores cerebrales. Tal es el caso del AcM **bevacizumab** que tiene como diana el factor de crecimiento del endotelio vascular. El bevacizumab recibió su aprobación por procedimiento acelerado en el 2009 para GBM recurrentes, básicamente por los resultados en la prolongación de la SLP.²³ Este EC Fase II, mostró una tasa de SLP a los seis meses que estuvo en el rango de 39 a 46 por ciento con alta proporción de respuesta radiográfica (respuesta antitumoral), comparado con datos históricos de regímenes de tratamiento que alcanzan un tiempo de SLP a los seis meses de alrededor del nueve al 21 por ciento. En otro ensayo, para GAG en combinación con radiocirugía estereotáxica, estos valores fueron de hasta el 65 por ciento para los GBM recurrentes y del 64 por ciento para los AA recurrentes.¹⁷⁴ Luego se publicaron otros ECs mostrando eficacia en la prolongación de la SV, pero en GAG recurrentes también.¹⁷⁹⁻¹⁸¹

Para GBM de nuevo diagnóstico, los dos ECs más importantes son el estudio AVAglio Fase III, desarrollado en varios países europeos, aleatorizando a más de 920 pacientes²⁵ y el RTOG 0825, con una inclusión de más de 600 casos.¹⁹⁷ Ambos

ensayos usaron la RT + temozolamida en el grupo control y bevacizumab (Avastin)+ RT + temozolamida para el grupo en investigación. Estos ECs se desarrollaron en pacientes con evaluaciones de *KPS* mayores de 70 puntos. Los resultados del primer EC lograron la aprobación del Avastin en el año 2013, en Japón, para el tratamiento de GAG incluyendo los GBM de nuevo diagnóstico en combinación con RT y la temozolamida, además como monoterapia en el GBM recurrente, y fueron publicados en la 49 Reunión Anual de la Sociedad Americana de Oncología en Chicago (ASCO 2013).²⁵ El estudio demostró un incremento significativo del tiempo de SLP (10,3 vs. 7,3 meses ($p=0,007$)), pero en relación al tiempo de SV global, los pacientes del grupo que recibieron Avastin + RT + temozolamida no mostraron incremento sobre los que recibieron RT + temozolamida + placebo (16,8 vs. 16,7 meses). Los resultados del segundo EC Fase III (RTOG 0825), tampoco mostraron buenos resultados en la prolongación del tiempo de la SV: 15,7 vs. 16,1 meses; pero si en la prolongación de la SLP: 10,6 vs. 6,2 meses ($p=0,0001$).¹⁹⁷ En este estudio, utilizando nimotuzumab + RT se logró una SVm para GBM, que fueron incluidos con evaluaciones de *KPS* mayores de 70 puntos, de 16,1 vs. 8,4 meses para el grupo control ($p=0,05$) y una mediana de SLP de 15,7 vs. 6,7 meses ($p=0,017$).

Se justifican estos resultados de poca eficacia con la utilización del bevacizumab, por la aparición, en más de un 30 por ciento de los pacientes, de eventos adversos que conllevaron a la interrupción del tratamiento.²⁵ El uso crónico del bevacizumab torna al glioblastoma de ser un tumor altamente vascularizado a uno que no lo es, pero muchos pacientes no responden, según criterios de los propios investigadores del EC.¹⁹⁷ En la Reunión ASCO 2013, se recomendaron nuevos estudios para definir marcadores de respuesta al bevacizumab, como primer paso.

El nimotuzumab en combinación con la RT, es el único anticuerpo monoclonal que ha logrado incrementar el tiempo de supervivencia y la supervivencia libre de progresión para los GAG de nuevo diagnóstico y particularmente en los GBM.

Supervivencia con otros agentes anti cáncer:

Como se comentó en el Capítulo 1, un pequeño incremento de la SV se ha logrado con el uso de los **quimioterapéuticos**. En el Trabajo de Cochrane de quimioterapia en gliomas, que tuvo como objetivo comparar la eficacia de la RT más la quimioterapia con la RT sola en adultos con resección completa de GAG, se obtuvieron los siguientes resultados: aumento significativo del tiempo de SV ($p=0,00004$) asociado al uso de la quimioterapia; reducción del riesgo de muerte del 15 por ciento; aumento de la tasa de SV al año del 40 al 46 por ciento y a los dos años, del 15 al 20 por ciento.¹¹² Con el uso del nimotuzumab + RT, en pacientes con GAG a los que se les realizó resección total o subtotal, la tasa de SV al año y a los dos años fue del 87,5 por ciento y 56,2 por ciento, respectivamente. Estos resultados deben ser evaluados con cautela pues solo contaron 16 pacientes a los que se les realizó resección total o subtotal y recibieron luego RT + nimotuzumab. Si se compara con el resultado que tuvieron todos los pacientes en su conjunto que recibieron RT + nimotuzumab (43,7 y 34,4 por ciento), la prolongación del tiempo de SV es similar al obtenido en el estudio de Cochrane con los quimioterápicos sistémicos, pero hay que tener en cuenta las conocidas reacciones de toxicidad que ofrecen estos fármacos con su uso continuado. En cuanto a la SLP, los **quimioterápicos sistémicos** en general, para los GAG de nuevo diagnóstico, en este estudio mencionado¹¹², exponen una tasa de SLP del 15 por ciento a los dos años de tratamiento y una mediana de SLP de siete meses y medio ($p=0,00008$). Con el uso del AcM nimotuzumab, los pacientes con GAG se beneficiaron al doble, con una tasa de SLP a los dos años del 31,2 por ciento y una mediana de SLP de 15,73 meses, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos ($p=0,208$).

Con el método de quimioterapia intersticial utilizando un soporte biodegradable impregnado con carmustina (Gliadel *wafer*), en el EC Fase III (240 pacientes aleatorizados), se reportó un tiempo de SVM para el grupo del BCNU de 13,9 meses vs. 11,6 meses del grupo placebo ($p= 0,03$). El estudio no hizo referencia a complicaciones quirúrgicas asociadas a la colocación del Gliadel *wafer*.⁹³ Con el

registro de la **temozolamida** en el 2005⁹ en el tratamiento de primera línea, para los GBM, se logró un tiempo de SVm de 14,6 meses en comparación con 12,1 meses con RT sola ($p<0,001$). En una selección de pacientes sin expresión de la enzima MGMT, el tiempo de SVm alcanza los 21,7 meses.⁶⁰ Con el uso del nimotuzumab + RT para este mismo grupo histológico con KPS mayores de 70 puntos (estableciendo similitud con el trabajo de Stupp), se logró un tiempo de SVm de 16,1 meses (1,5 meses más).

Teniendo en cuenta estos resultados y el principio de la terapia multimodal y del tratamiento enfocado en múltiples dianas que preconizan muchos investigadores, para los pacientes que sufren de GAG, se propuso un EC con el uso combinado en el tratamiento adyuvante a la cirugía, para los Glioblastomas de nuevo diagnóstico, con nimotuzumab y temozolamida. Este ensayo fue desarrollado gracias al copatrocinio de un centro oncológico en Alemania, donde se involucraron 11 hospitales de este país europeo.¹⁹⁸ Los pacientes de este ensayo fueron aleatorizados para armar un grupo A (nimotuzumab + RT + temozolamida) frente a un grupo B (RT + temozolamida). Los resultados demostraron un tiempo de SV media de 22,3 y 19,6 meses para los grupos A y B, respectivamente. Estos fueron comparables con los resultados de Hegi⁶⁰ de 21,7 meses (RT+ temozolamida) vs. 15,3 meses (RT sola) para los pacientes con MGMT metilado; y mejores que el estudio de Stupp⁹ donde el tiempo de SV fue de 14,6 meses (RT+ temozolamida) y 12,1 meses (RT sola) o de Hegi, para los pacientes con el promotor de la MGMT no metilado de 12,7 (RT+ temozolamida) vs. 11,8 meses (RT sola).⁶⁰ Los pacientes con el promotor de la MGMT no metilado recibieron mejores beneficios después del tratamiento con nimotuzumab: SVm de 19,6 meses (grupo A) vs. 15,0 meses (grupo B). En este trabajo, los autores concluyeron que el nimotuzumab muestra evidente eficacia en pacientes con GBM con la proteína MGMT no metilada, junto con un excelente perfil de seguridad.¹⁹⁸ Los resultados del trabajo con el uso de AcM nimotuzumab + RT son comparables a los resultados alemanes, donde la combinación de nimotuzumab + RT + temozolamida mostró la mayor ventaja sobre

RT + temozolamida en el subconjunto de pacientes con MGMT no metilado, que son resistentes al agente alquilante, a través reparación directa del ADN.

El uso del nimotuzumab +RT para pacientes con Glioblastomas Multiformes de nuevo diagnóstico ofrece similares beneficios que el tratamiento de temozolamida + RT. La combinación de nimotuzumab + temozolamida +RT es beneficiosa para los casos con MGMT no metilado.

El AcM nimotuzumab no mejoró significativamente las tasas de respuesta objetiva o control de la enfermedad. Sin embargo, aumenta el tiempo de SLP, en general, lo que demuestra su efecto citostático predominante y su papel en el control la progresión del tumor.

3.4.1 RADIOTERAPIA

Las múltiples modalidades de la RT, con la intención de dirigir mayor cantidad de radiaciones ionizantes al lugar exacto donde se necesite, disminuyendo al máximo los efectos dañinos sobre el tejido normal, es la piedra angular de esta terapia. Teóricamente, es lógico pensar que un tumor tan altamente invasivo, como un GAG de nuevo diagnóstico, no se pueda tratar única y eficazmente con un tratamiento tan enfocado como la radiocirugía estereotáxica. La RT conformada tridimensionalmente con modulación de intensidad (*IMRT*, por sus siglas en inglés) parece ser el tratamiento (de primera línea) mejor enfocado para este tipo de lesiones, según los estudios realizados, pero no ha mostrado beneficio en la prolongación de la SV. Si hay evidencia que con la mayor protección a los tejidos sanos, el tratamiento de RT minimiza los efectos adversos. Por ejemplo, el trabajo de Narayana y cols.¹⁰⁸ mostró una disminución de la exposición de la RT a los ojos y nervios ópticos hasta del 15 por ciento y la dosis recibida por el tronco cerebral decreció en un siete por ciento. MacDonald Sh. y cols. demostraron una reducción de la dosis de RT al cerebro normal entre un 10 y un 14 por ciento y al tronco encefálico y al quiasma, se disminuyó en un 31 y 30,4 por ciento, respectivamente.¹⁹⁹ Esto conduce, por supuesto a la disminución los efectos adversos y a una mejor calidad de vida; además de que resulta en una disminución

de la toxicidad tardía asociada a la RT.¹⁰⁸ Estas dos modalidades mencionadas anteriormente, se están implementando hace solo unos años en Cuba y están disponibles en pocos centros.²⁰⁰ La RCE sería una opción beneficiosa para los pacientes en recaída (imagenológica, fundamentalmente), que aunque ya se han realizado algunos casos (sin publicar), aún no se implementa de manera generalizada para pacientes seleccionados, ni se usa en la práctica médica de la mayoría de los neurocirujanos ni oncólogos. Ninguno de los pacientes de nuestro estudio fue reirradiado cuando se constató recurrencia tumoral ni se hizo uso de la radiocirugía estereotáxica. Solo un porcentaje bajo fue reintervenido quirúrgicamente y el resto, recibió tratamiento paliativo.

Por otro lado, la alta frecuencia de eventos adversos que se reportan sin relación con el AcM nimotuzumab, tanto en este grupo del AcM como en el grupo control, que fueron 342 (382 total y solo 40 relacionados con el anticuerpo), se asocian, en primer lugar, a la historia natural de la enfermedad; en segundo lugar, al tratamiento de RT y en tercer lugar, al placebo. Esta última opción es la menos probable por el contenido inocuo del producto. Se reportó más del 90 por ciento de los EAs como grado 1-2. De los 36 EAs de mayor grado de intensidad, ninguno fue relacionado con el nimotuzumab, pero si recibieron el tratamiento con RT. Más de un tercio de estos eventos ocurridos pudieron haberse evitado o disminuido con el uso de técnicas más seguras como la conformación de imágenes y la RT de intensidad modulada, como lo confirman los trabajos publicados.^{106-108,200}

3.4.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Supervivencia y grado de resección quirúrgica tumoral (GRT): En general, los resultados de la literatura coinciden en que la reducción de un tumor cerebral con efecto de masa en las imágenes pre operatorias, ofrece ventajas, tanto en el alivio de los síntomas como en la respuesta a los tratamientos adyuvantes que se aplican, y por lo tanto, en la prolongación de la SV.^{11,12,25,65,77,90-92} En los ensayos aleatorizados,^{69,85,93} que evalúan secundariamente el beneficio de la resección quirúrgica tumoral en la supervivencia de los pacientes, esta ventaja osciló entre

dos y tres meses; para los trabajos abiertos, prospectivos o retrospectivos, la ventaja ha oscilado entre cuatro y cinco meses,⁸⁹⁻⁹¹ lo que sugiere que el beneficio es limitado en la mayoría de los pacientes.

Los ECs aleatorizados que se han analizado, tienen sesgos relacionados fundamentalmente con muestras pequeñas que se logran al reajustar los datos para realizar el análisis por separado, y que rara vez son suficientes para la comparación estadística. Además, los subgrupos *post hoc* no son asignados al azar como en el diseño original del estudio, por lo que las variables pronósticas conocidas y desconocidas ya no están en equilibrio en los grupos de comparación.⁷¹ Otro problema de estos ECs es que la determinación del valor del GRT es demasiado simple, en la mayoría de los estudios. Como se muestra por Kubben y cols.²⁰¹, la evaluación postoperatoria del volumen residual de los GAG es altamente subjetiva y propensa al sesgo del observador, así como el desacuerdo entre varios observadores. El estudio de mejor evidencia se considera el realizado a los pacientes con GAG practicándole la cirugía guiada por fluorescencia con 5-ALA,⁷⁸ el cual demostró un incremento en la SLP a los seis meses con resecciones lo más radicales posibles en relación con resecciones supuestamente radicales, realizadas bajo iluminación convencional. En el caso de la SV, el estudio demostró que volúmenes residuales tumorales cada vez mayores, disminuían la SVM. Pero este EC solo incluyó pacientes que presentaron gliomas los cuales se consideraron posibles reseccionar totalmente, según las imágenes pre operatorias. Así también lo fue el trabajo de Senft y cols.⁸⁵ con el uso de la RMN trans operatoria.

En este trabajo, el análisis del beneficio del grado de resección tumoral en la supervivencia de los pacientes, también tiene estas limitaciones: el pequeño número de pacientes que se logra al reajustar los datos para dividirlos en los diferentes grados de resección, y al menos, también subdividirlos según los tratamientos recibidos. Otro problema detectado en el desarrollo del EC, es que no se hizo un análisis de los estudios imagenológicos por un solo observador, para definir no solo el real grado de resección tumoral realizado por los neurocirujanos en los diferentes sitios de investigación, sino también para la evaluación

imagenológica de respuesta a los tratamientos. Esta dificultad se minimizó con la realización de foros con participación de los imagenólogos responsables en cada sitio.

Mejorías tecnológicas pudieron haber optimizado los resultados en la cirugía de este estudio. Solo a un 10 por ciento de los pacientes se les logró realizar exéresis tumoral total cuando debía acercarse al 40 por ciento, según las grandes series. Al sumarse las resecciones subtotales (consideradas mayores del 70 por ciento), este porcentaje no llega al 50 por ciento de todos los pacientes (42 por ciento). La escasa utilización de técnicas microquirúrgicas y del ultrasonido transoperatorio, son limitaciones fundamentalmente subjetivas que impiden la obtención de mejores resultados. La no disponibilidad de imágenes transquirúrgicas, ni de fluorescencia para la resección, son ya los factores objetivos que se suman. Otras limitaciones que se constataron en este estudio, fue el bajo porcentaje de reintervenciones quirúrgicas por recidiva tumoral (menos del 10 por ciento).

En el caso de la resección tumoral parcial (por debajo del 70 por ciento), siempre se espera que su beneficio se inferior al que se logra con resecciones más extensas y de hecho, ocurrió de esta manera en el trabajo. Pero, la mediana de SV para este grupo fue muy inferior al que pudiera esperarse y se concluyó, que la mayor parte de los pacientes que recibieron resección tumoral parcial, no fueron adecuadamente incluidos en el EC, pues no cumplían con una expectativa de vida mayor de 12 semanas. Está descrito que el efecto beneficioso de la cirugía puede ser opacado por déficits neurológicos iatrogénicos que ensombrecen la evolución y empeoran la calidad de vida, independientemente del grado de resección. Si se suma que muchos pacientes son diagnosticados con tumores grandes que infiltran más de un lóbulo, las resecciones más extensas se tornan un reto. Es por esta razón que se plantea que cuando no sea segura una resección extensa con una cantidad mínima o nula de tumor residual radiográfico, se debe valorar la opción de la biopsia, en el caso que no exista un cuadro bien florido de hipertensión endocraneana, donde sea mandatorio la descompresión cerebral. ^{31,76,77}

Si se parte de la hipótesis de que la resección total microscópica de las células de los GAG no es posible sin una morbilidad significativa, el impacto clínico de la resección descansa fundamentalmente en que si el tumor residual (microscópico o macroscópico) responderá a la terapia posterior. Los ECs aleatorizados fueron capaces de reforzar este principio central, pues el beneficio de la resección total macroscópica fue más evidente en los pacientes que respondieron al tratamiento con temozolamida o con BCNU.^{72,74,93} En este estudio, los más beneficiados con el tratamiento de nimotuzumab, fueron los pacientes a los que se les realizó una cirugía lo más resectiva posible. Dado que no hay que limitar a ningún paciente de los posibles beneficios de la resección quirúrgica, la meta de la resección tumoral total para cada paciente, debe permanecer, siempre que se pueda lograr sin una alta morbilidad.

3.5 DISCUSIÓN SOBRE SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO COMBINADO DE RADIOTERAPIA Y NIMOTUZUMAB.

El nimotuzumab fue muy bien tolerado. La mayoría de los EAs reportados se clasificaron como no relacionados con la droga en investigación, y si con la progresión natural de la enfermedad. Los EAs más frecuentes relacionados con el nimotuzumab (reacciones adversas) consistieron en la elevación de las cifras de las PFH, náuseas, anorexia, temblores, mareos o vértigos y fiebre. Todos estos EAs se clasificaron en grados 1 ó 2 según la *CTCAE*. En el estudio realizado en el Hospital “General Calixto García”, también para GAG, los EAs que se reportaron fueron grados 1 ó 2, en cerca del 94 por ciento.³⁰

Los pacientes recibieron una dosis acumulativa, como promedio, de 3300 mg, que es mucho más alta que la dosis administrada en la Fase I del ensayo anterior (1200 mg) y es, probablemente la dosis acumulada más alta de anticuerpos administrados a pacientes con GAG. Esto reafirma la posibilidad de tratamiento crónico, como es la tendencia actual de las terapias biológicas que logran un efecto diferencial sobre el tumor y el tejido normal y que no resultan muy tóxicas, y logra mantener un control prolongado de la enfermedad, con calidad de vida.²⁰² Después de 16 dosis de

nimotuzumab, no hubo aumento de la toxicidad con el tratamiento repetido. Tampoco provocó una exacerbación de la toxicidad de la RT.

En Fase III de este EC, al igual que en los estudios previos, el nimotuzumab no produjo rash cutáneo con alta frecuencia o severidad.^{28,150,152-159,192,198} En el último estudio reportado en Cuba para GAG ³⁰, el rash cutáneo se reportó en el 5,7 por ciento de los pacientes (dos casos) y se clasificaron como grado 2 según intensidad. (Figura 1, Anexo 6).

Otro AcM antagonista del R-FCE, el **cetuximab**, es conocido por su toxicidad cutánea y la clásica reacción es una erupción eritematosa papulopostular (rash acneiforme) reportada en el 86 al 90 por ciento de los pacientes.²⁰³ Aunque difícilmente pueda poner en riesgo la vida, este rash facial si puede desfigurar el rostro lo cual conlleva a consecuencias negativas sociales y psicológicas para el paciente.²⁰⁴ Otras reacciones de piel y faneras, se reportan hasta en un 12 por ciento de los pacientes.^{19,205} El rash también es de los EAs que más se reporta con el uso de moléculas pequeñas inhibidoras de la tirosina-quinasa, para el tratamiento de los GAG, ya sean recurrentes o de nuevo diagnóstico.^{186- 189} Tanto el uso del nimotuzumab + RT como el cetuximab + RT concomitante incrementó, moderadamente, la frecuencia de radiodermatitis: el grupo tratado con nimotuzumab lo reportó en un 8,3 por ciento vs. 3,5 por ciento del grupo control (grados 1 ó 2). En un grupo de pacientes con tumores de cabeza y cuello, tratados con cetuximab, también se reportó este incremento, pero sobre todo, aumentó la dermatitis por radiación grado 3 (23 vs. 18 por ciento).¹⁹ ; se reportan casos con necrosis de la piel grado 4, con el uso del cetuximab.²⁰⁶

El resultado de que el efecto adverso más común del tratamiento con cetuximab sea en la piel se justifica, teniendo en cuenta que el R-FCE está expresado en los keratinocitos, que juegan un rol importante en la proliferación epidérmica.²⁰⁶

Con el uso del anticuerpo monoclonal nimotuzumab, ha sido muy baja la frecuencia de reacciones adversas localizadas en la piel. Esto está basado en dos hipótesis: la primera es que el nimotuzumab requiere la unión bivalente para la unión estable a la superficie celular, que conduce a unirse selectivamente a células que expresan

de moderados a altos niveles de expresión del R-FCE. Bajo este supuesto, el nimotuzumab selectivamente se unirá a los tumores, y no a los tejidos normales como la piel.²⁰⁷ Una segunda explicación más reciente a esta baja toxicidad la da Talavera y cols. postulando que el epítipo reconocido por el nimotuzumab se desplaza hacia el dominio III del R-FCE, bloqueando la unión del ligando al tiempo que permite al receptor adoptar su conformación activa, y garantiza un nivel basal de señal para que las células no tumorales sobrevivan.²⁰⁸

Con el uso del bevacizumab, son raras las reacciones cutáneas intensas aunque si se reporta rash cutáneo inespecífico. En un estudio publicado en el 2003, se reportó que, el 46 por ciento de los pacientes lo desarrolló, pero solo el uno por ciento fue grado 3 o más.²⁰⁹

El mayor porcentaje de las reacciones adversas producidas por el nimotuzumab combinado con la RT, se consideraron reacciones de infusión, similares a las reacciones de infusión de cualquier otro anticuerpo humano o humanizado, debido a la activación de los procesos efectores inmunes (células y complemento). Con el uso del cetuximab, AcM quimérico, las reacciones de hipersensibilidad relacionadas con su infusión, se reportan en un 22 por ciento de los pacientes, de las cuales, el 89 por ciento fueron grados 3 o más, en un estudio publicado en el 2007.²⁰⁶ Muchas de estas reacciones ocurrieron a pesar de la premedicación con esteroides o anti histamínicos. Cuando el cetuximab se administró como monoterapia para pacientes con glioma recurrente, mostró un perfil de seguridad inaceptable.²⁰

El incremento de las cifras de las pruebas de función hepática fue uno de los más frecuentes EAs reportados, tanto en el grupo de tratamiento con nimotuzumab como en el grupo placebo. Se explica parcialmente debido a que a un buen número de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico con anestesia general, se les administra halotano, anestésico conocido por su hepatotoxicidad, que con frecuencia, eleva las cifras de las pruebas funcionales hepáticas, sobre todo en pacientes con cierta predisposición, y el aumento puede persistir semanas

posteriores a la cirugía.²¹⁰ También pudiera deberse por la presencia de factor de crecimiento epidérmico en el hígado.

Otros EAs serios que se reportan con la utilización de otros agentes anti cáncer, que no se presentan con el uso del nimotuzumab son: la hipertensión arterial, los trastornos en la cicatrización de heridas quirúrgicas, perforación del colon y eventos tromboembólicos, reportados con el uso del bevacizumab;^{25,97,211,212} y linfopenia, neutropenia febril e infecciones respiratorias, frecuentemente asociadas a pneumocistis carini, como los reportados con la combinación de quimioterapia con temozolamida e irradiación.²¹³

Las combinaciones de tratamiento como temozolamida + RT + erlotinib han llevado a la suspensión de ECs por la toxicidad inaceptable.²¹⁴ Otras combinaciones como bevacizumab + erlotinib en gliomas recurrentes, reportan más de una decena de EAs, pero la infección es la que se comporta como grado 3 ó 4, en el mayor porcentaje.¹⁸⁶

3.6 DISCUSION GLOBAL

En resumen, el tratamiento con el AcM fue muy bien tolerado y favoreció a los pacientes con GAG. Con los resultados preliminares y finales del EC Fase III, se consideró beneficioso incorporar este medicamento al Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba y sin dudas, se beneficiarán más pacientes que padecen de este cáncer tan agresivo.

La potencialidad de una aplicación exitosa y segura de los AcM en la inmunoterapia para los GAG ha sido bien demostrada. Con la herramienta de la biología molecular solo la creatividad y la imaginación limitarán el uso potencial de anticuerpos para dominios específicos. Estas moléculas que han sido producidas en la terapia para los GAG pueden ser adaptadas a cánceres de todo tipo, y algunas se aplican en áreas no oncológicas. La vasta aplicación de la nueva generación de AcM solo comienza a fructificar y será decisiva en tratamientos más avanzados. Serán cruciales los avances en el conocimiento de los mecanismos de dirigir un AcM o moléculas derivadas de los AcM a través de la barrera hematoencefálica sin dañar al tejido cerebral sano.

Una mejor comprensión en las bases moleculares de la génesis de estos tumores permitirá el desarrollo de más terapias dirigidas, y la selección de los pacientes con mayores probabilidades de beneficiarse con determinado tratamiento. La determinación de la sobreexpresión del R-FCE y del estado de la metilación de la enzima MGMT, permitirá la selección de subgrupos de pacientes. La comprensión de las vías anti-angiogénicas están allanando el camino para terapias más eficaces adyuvante y probablemente será la base de muchos otros estudios en el futuro. Además, el estudio de los mecanismos de reparación del ADN y la manera de inhibir estos, pueden lograr que la radioterapia y otros fármacos como la temozolamida sean más eficaces en el futuro.

Conclusiones

1. Los pacientes portadores de gliomas de alto grado de malignidad, tratados con nimotuzumab y radioterapia adyuvantes a la cirugía, tuvieron un incremento de la supervivencia. Los pacientes con Glioblastoma Multiforme fueron los más beneficiados con esta terapia. El tratamiento con nimotuzumab y radioterapia adyuvante a la cirugía puede ser el nuevo tratamiento recomendado para los pacientes con glioma de alto grado de malignidad.
2. Los pacientes portadores de gliomas de alto grado de malignidad tratados con nimotuzumab y radioterapia adyuvantes a la cirugía, incrementaron la supervivencia libre de progresión, siendo mayor el beneficio en los pacientes portadores de Glioblastoma Multiforme. La supervivencia libre de progresión pudiera ser un subrogado de la supervivencia global para esta terapia biológica.
3. Los pacientes con Glioblastoma Multiforme ó Astrocitoma Anaplásico a los que se le realizó una resección quirúrgica tumoral total/subtotal ó biopsia, tuvieron mejor supervivencia en ambos grupos de tratamiento. El beneficio resultó mayor en los pacientes con resección tumoral total/subtotal, que recibieron RT y nimotuzumab.
4. Los pacientes tratados con nimotuzumab y radioterapia no tuvieron mejor respuesta antitumoral que los pacientes tratados con radioterapia y placebo. La respuesta objetiva pudiera no ser un buen predictor de la eficacia clínica del anticuerpo monoclonal nimotuzumab.
5. El tratamiento con el anticuerpo monoclonal nimotuzumab mostró un alto perfil de seguridad: los eventos relacionados con su administración se clasificaron como leves o moderados y no exacerbó la toxicidad de la radioterapia. En los pacientes con glioma de alto grado de malignidad, el anticuerpo monoclonal nimotuzumab puede ser usado de forma crónica, sin toxicidad acumulativa.

Recomendaciones

- ✚ Proponer a la agencia regulatoria cubana CECMED, el registro del anticuerpo monoclonal nimotuzumab como tratamiento de primera línea, concomitante con la radioterapia, en pacientes operados de GAG de nuevo diagnóstico.
- ✚ Evaluar la expresión del R-FCE como biomarcador predictor de eficacia del tratamiento con nimotuzumab en los gliomas de alto grado de malignidad.
- ✚ Evaluar la combinación de tratamiento adyuvante con radioterapia, quimioterapia y nimotuzumab en nuevos ensayos clínicos en pacientes portadores de gliomas de alto grado de malignidad de nuevo diagnóstico.
- ✚ Realizar estudios de biología molecular en los gliomas de alto grado de malignidad para evaluar otros biomarcadores predictivos de respuesta al tratamiento con nimotuzumab.

Referencias Bibliográficas

-
- ¹ Lage Dávila A. Prólogo del libro: Cáncer. El gran desafío. Cavalli, Franco. Editorial Ciencias Médicas. La Habana, 2012.
- ² CBTRUS (2012). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005-2009. Source: Central Brain Tumor Registry of the United States, Hinsdale, IL. www.cbtrus.org
- ³ Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, *et al.* (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2013.
- ⁴ Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63:11-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2335087> (Acceso: 2 de Diciembre 2013)
- ⁵ MINSAP. Anuario Estadístico de Salud 2012. 44. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario_2012.pdf (Acceso: 10 de Diciembre 2013)
- ⁶ Programa integral para el control del cáncer en Cuba. Anuario de incidencia de cáncer en Cuba 2008. ISBN 978-959-212-812-5. Editorial de Ciencias Médicas, 2012. Disponible en: <http://www.di.sld.cu/rnc/wp-content/uploads/2012/02/Anuario-del-RNC-2008.versionweb.pdf> (Acceso: 11 de Diciembre 2013)
- ⁷ Tsuboi K, Yoshii Y, Nakagama K. Regrowth patterns of supratentorial gliomas: estimation from computed tomographic scans. *Neurosurgery* 1986; 19 (6): 946-951
- ⁸ Consenso Nacional de Radioterapia, INOR, 1997, referido en: Alert S. J., Jiménez M. J. Tendencias del tratamiento radiante en los tumores del Sistema Nervioso Central. *Rev Cub Med* 2004; 43: 2-3.
- ⁹ Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent M.J., Weller M., *et al.* Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-996.
- ¹⁰ Bartek J. Jr, Kimberly N.G., Bartek J., Fischer W., Carter B., Chen C.C. Key concepts in glioblastoma therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:753-760.

-
- ¹¹ Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, Van den-Bent MJ, Kortmann RD, Fisher B, et al Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2006, 24(16):2563–2569.
- ¹² Curran WJ, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Nelson DF, *et al* . Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) malignant gliomas trials. *J. Natl Cancer Inst* 1993; 85:704-710
- ¹³ Chaichana KL, Pendleton C, Chambless L, Camara-Quintana J, Nathan JK, Hassam-Malani L, *et al* Multi-institutional validation of a preoperative scoring system which predicts survival for patients with glioblastoma. *J Clin Neurosci* 2013; 20(10):1422-6.
- ¹⁴ Filippini G, Falcone C, Boiardi A. Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. *NeuroOncol* 2008; 10 (1): 79-87.
- ¹⁵ Phillips HS, Kharbanda S, Chen R. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell* 2006; 9:157–173.
- ¹⁶ Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* 2010; 17:98–110.
- ¹⁷ Mendelsohn J, Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Semin Oncol* 2006; 33:369-385.
- ¹⁸ Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008; 358:1160-1174.
- ¹⁹ Bonner JA, Harari PM, Giralt J. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006, 354: 567-578.
- ²⁰ Neyns B, Sadones J, Joosens E, Bouttens F, Verbeke L, Baurain JF, *et al*. Stratified phase II trial of cetuximab in patients with recurrent high-grade glioma. *Ann Oncol* 2009;20(9):1596-1603

-
- ²¹ Hartmann JT, Kollmannsberger C, Cascorbi I, Mayer F, Schittenhelm MM, Heeger S, *et al.* A phase I pharmacokinetic study of matuzumab in combination with paclitaxel in patients with EGFR-expressing advanced non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs* 2013; 31(3):661-8.
- ²² Giusti RM, Shastri KA, Cohen MH. FDA drug approval summary: panitumumab (Vectibix). *Oncologist* 2007; 12(5):577-583.
- ²³ Friedman HS, Prados MD, Wen PY. Bevacizumab alone and in combination with Irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(28):4733-4740.
- ²⁴ Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma-are we there yet? *Neuro Oncol* 2013; 15(1):4-27.
- ²⁵ Chinot O, Wick W, Mason W. Phase III trial of bevacizumab added to standard radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: mature progression-free survival and preliminary overall survival results in AVAGlio. *Neurooncology* 2012; 14: 101-105.
- ²⁶ Fernández A, Pérez R, Macías A, Velandia A, Álvarez I, Ramos M, *et al.* Generation and characterization of anti-EGFR antibodies. *Interferon y Biotecnología* 1989; 6: 289-298.
- ²⁷ Mateo C., Moreno E., Amour K., Lombardero J, Harris W., Pérez R. *et al.* Humanization of a mouse monoclonal antibody that blocks the EGF-R: recovery of antagonistic activity. *Immunotechnology* 1997; 3:71-81.
- ²⁸ Crombet T, Osorio M, Cruz T, Roca C, del Castillo R, Mon R, *et al.* Use of the humanized anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody h-R3 in combination with radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 2004; 22(9):1646-54.
- ²⁹ Solomon MT, Selva JC, Figueredo J, Vaquer J, Toledo C, Crombet T, *et al.* Radiotherapy plus nimotuzumab or placebo in the treatment of high grade glioma patients: results from a randomized, double blind trial. *BMC Cancer* 2013, 13:299
- ³⁰ Solomon MT, Miranda N, Jorin E, Chong I, Marinello JJ, Crombet T., *et al.* Nimotuzumab in combination with radiotherapy in high grade glioma patients: a single institution experience. *Cancer Biology & Therapy* 2014; 15 (5) Published Online 12-02-2014.

-
- ³¹ Solomon M.T., Roig E., Pila M., Domínguez W., Crombet T. Mortalidad por tumores cerebrales malignos durante los primeros 30 días de la cirugía. *Rev Cub Cir* 2014; 53 (3).
- ³² Solomon MT, Selva JC, Figueredo J, Vaquer J, Toledo C, Crombet T, *et al.* Radiotherapy plus the anti-EGFR mAb nimotuzumab or placebo for the treatment of high-grade glioma patients. Meeting: 2012 ASCO Annual Meeting Abstract No: 2515. Category: Developmental Therapeutics - Clinical Pharmacology and Immunotherapy.
- ³³ GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. IARC, 150 Cours Albert Thomas, 69372 Lyon CEDEX 08, France. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>. (Acceso 2 de septiembre de 2014).
- ³⁴ D'Elia A, Melone GA, Brogna C, Formichella A, Santoro A, Salvati M. Radio-induced low-grade glioma: report of two cases and review of the literature. *Neurol Sci* 2009; 30(2):137-41.
- ³⁵ Dorsey JF, Hollander AB, Alonso-Basanta M. Cancer of the central nervous system. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, et al., eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2013: cap 66.
- ³⁶ Molina F., Prujá E., Vera R., Marcos M., Tejedor M., Albistur J.J. Factores pronósticos en los tumores cerebrales. <http://biologiamoleculardelcancer.blogspot.com/> (Acceso: 2 de junio de 2011)
- ³⁷ Cloughesy T, Selch MT, Liau L: Brain. In: Haskell CM: Cancer Treatment. 5th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 2001: 1106-42.
- ³⁸ Holt RM., Maravilla K. Supratentorial Gliomas: Imaging. In: Wilkins R.H, Rengachary S., Second Edition. *Neurosurgery* 1996: 753-775.
- ³⁹ Dean BI, Drayer BP, Bird CR. Gliomas: classification with MR imaging. *Radiology* 1990; 174: 411-415
- ⁴⁰ Royo A, Utrilla C, Carceller F. Surgical management of brainstem-expanding lesions: the role of neuroimaging. *Semin Ultrasound CT MR* 2013; 34(2):153-73.
- ⁴¹ Colonnese C, Romanelli P. Advanced neuroimaging techniques in the management of glioblastoma multiforme. *Curr Radiopharm* 2012; 5(4):300-7.

-
- ⁴² Batchelor T, Stanley K, Andersen J. Clinical trials in neuro-oncology. *Curr Opin Neurol* 2001; 14:689–94
- ⁴³ Henson J.W., Ulmer S., Harris G.J.: Brain Tumor Imaging in Clinical Trials. *Am J Neuroradiol* 2008; 419-24.
- ⁴⁴ Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) *EurJCancer* 2009; 45:228–247.
- ⁴⁵ Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC. Response criteria for phase II studies of malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990; 8:1277–80
- ⁴⁶ Wen P.Y, Macdonald D.R., Reardon D.A., Cloughesy T.F., Sorensen A. G. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group *JCO* 2010; 28 (11): 1963-1972.
- ⁴⁷ Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47:207–14.
- ⁴⁸ Daumas-Duport C, Scheithauer B, O’Fallon J. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* 1988; 62:2152–2165
- ⁴⁹ Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ, Adson AW. : A Semplified classification of gliomas. *Proc. Staff: Meet. Mayo Clin* 1949; 24: 71-75.
- ⁵⁰ Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, *et al.* The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114(2):97-109.
- ⁵¹ Barker FG, Davis RL, Chang SM. Necrosis as a prognostic factor in glioblastoma multiforme. *Cancer* 1996; 77:1161-1166.
- ⁵² Brat D.J., Prayson R.A., Ryken T.C., Olson J.J. Diagnosis of malignant glioma: role of neuropathology *JNeurooncol* 2008; 89:287-311.
- ⁵³ Ringertz N. Grading of gliomas. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1950; 27:51-64.

-
- ⁵⁴ Brucher JM, Chatel M., Darcel F, Theaux R. *Atlas interactif de neuro-oncologie*. Asociación de Neuro Oncología de Habla Francesa; 1999 (Acceso 10 de julio 2014). Disponible en: <http://www.anocef.org/atlas/es/intro.html>
- ⁵⁵ Ortega-Aznar A., Jiménez-León P., Martínez E, Romero-Vidal FJ. Aspectos clinicopatológicos y moleculares de valor diagnóstico y pronóstico en gliomas. *Rev Neurol* 2013; 56:161-170.
- ⁵⁶ Platten M, Steinbach JP, Wick W. Personalized neurooncology. *Nervenarzt* 2013; 84(8):937-942.
- ⁵⁷ Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature* 2008; 455:1061–1108.
- ⁵⁸ Bartek J. Jr, Kimberly N.G., Bartek J., Fischer W., Carter B., Chen C.C. Key concepts in glioblastoma therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:753-760.
- ⁵⁹ Weller M., Pfister S.M., Wick W., Hegi M.E. , Reifenberger G., Stupp R. Molecular neuro-oncology in clinical practice: a new horizon. *Oncology* 2013; 14: 15-21
- ⁶⁰ Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de-Tribolet N, Stupp R *et al*. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10):997–1003.
- ⁶¹ Rivera AL, Peltowski CE, Gilbert MR. MGMT promoter methylation is predictive of response to radiotherapy and prognostic in the absence of adjuvant alkylating chemotherapy for glioblastoma. *Neuro Oncol* 2009; 12:116–21.
- ⁶² Gupta K, Salunke P. Molecular markers of glioma: an update on recent progress and perspectives. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138 (12):1971-81.
- ⁶³ Khuong-Quang DA, Buczkowicz P, Rakopoulos P. K27M mutation in histone H3F3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 439–47.
- ⁶⁴ Sturm D, Witt H, Hovestadt V. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell* 2012; 22: 425–37.

-
- ⁶⁵ Sawaya R., Hammoud M., Schoppa D., Hess K., Wu Sh. Z., Shi W., *et al.* Neurosurgical Outcomes in a Modern Series of 400 Craniotomies for Treatment of Parenchymal Tumors. *Neurosurgery* 1998; 42(5):1044-1055.
- ⁶⁶ Rabadán AT, Hernández D, Eleta M, Pietrani M, Baccanelli M, Christiansen S, *et al.* Factors related to surgical complications and their impact on the functional status in 236 open surgeries for malignant tumors in a Latino-American hospital. *Surg Neurol* 2007; 68(4):412-20.
- ⁶⁷ Chang SM, Parney IF, McDermott M, Barker FG , Schmidt MH, Huang W, *et al.* Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project. *J Neurosurg* 2003; 98(6):1175-81.
- ⁶⁸ Ciric I., Ammirati M., Vick N. Supratentorial gliomas: surgical considerations and immediate postoperative results. Gross total resection versus partial resection. *Neurosurgery* 1987; 21: 21-26
- ⁶⁹ Vuorinen V, Hinkka S, Farkkila M, Jaaskelainen J. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people: a randomized study. *Acta Neurochir (Wien)* 2003; 145:5-10.
- ⁷⁰ Hart MG, Grant R, Metcalfe SE. Biopsia *versus* resection for high grade glioma (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011 (3).
- ⁷¹ Tsitlakidis A, Foroglou N, Venetis CA, Patsalas I, Hatzisotiriou A, Selviaridis P. Biopsy versus resection in the management of malignant gliomas: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2010; 112 (5): 1020-1032.
- ⁷² Walker MD, Alexander E, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Mealey J, *et al.* Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978; 49:333-43.
- ⁷³ Gehan EA, Walker MD. Prognostic factors for patients with brain tumors. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1977;46:189–95.
- ⁷⁴ Stummer W, van den Bent MJ, Westphal M. Cytoreductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies: New arguments in an old discussion. *Acta Neurochir (Wien)* 2011; 153:1211-8.

-
- ⁷⁵ Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, *et al* Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurgery* 2003; 99 (3): 467-473.
- ⁷⁶ Kreth FW, Thon N, Simon M, Westphal M, Schackert G, Nikkhah G, *et al*. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann Oncol* 2013; 24(12):3117-23.
- ⁷⁷ Kreth FW, Berlis A, Spiroupolus V, Faist M, Scheremet R, Rossner R, *et al* The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiform in adults. *Cancer* 1999; 86 (10): 2117-2123
- ⁷⁸ Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T., Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 392–401.
- ⁷⁹ Vranic A. New developments in surgery of malignant gliomas. *Radiol Oncol* 2011; 45 (3): 159-165.
- ⁸⁰ Meyer F.B., Bates L.M., Goerss S.J., Friedman J.A., Windschitl W.L., Duffy J.R. Awake Craniotomy for Aggressive Resection of Primary Gliomas Located in Eloquent Brain. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 677-687.
- ⁸¹ Teixidor P, García R, Alamar M, González M, Llasera R, Durá MJ, *et al*. Complicaciones intraoperatorias del mapeo corticosubcortical. *Neurocirugía* 2010; 21: 99-107.
- ⁸² Mery F., Zarate A., Fadic R., Lorenzoni J., Elgueta F., Villanueva P., *et al*.: Resección de lesiones cerebrales con asistencia de mapeo cortical intraoperatorio. *Rev chil neuro-psiquiat* 2010; 48 (3): 184-196.
- ⁸³ Picht T, Kombos T, Gramm HJ, Brock M, Suess O. Multimodal protocol for awake craniotomy in language cortex tumour surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 127-138.
- ⁸⁴ Serletis D, Bernstein M. Prospective study of awake craniotomy used routinely and nonselectively for supratentorial tumors. *J Neurosurg* 2007; 107:1-6.
- ⁸⁵ Senft C, Bink A, Franz K. Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: A randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:997-1003.

-
- ⁸⁶ Velázquez S., H., Santana R. A., Barajas R. M.A., López E. R. Utility of the trans-operative sonography in the remove of high grade glial brain tumors. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2009; 5 (8), Supplement 1: 176-177.
- ⁸⁷ Hoover J.M., Chang S.M., Parney I.F. Clinical Trials in Brain Tumor Surgery. *Neuroimaging Clinics of North America* 2010; 20 (3): 409-424.
- ⁸⁸ Pirotte, B.J.M., Levivier, M.,Goldman, S., Massager, N., Wikler, D., Dewitte, M.,*et al.* Positron emission tomography-guided volumetric resection of supratentorial high-grade gliomas: a survival analysis in 66 consecutive patients. *Neurosurgery* 2009; 64(3):471-481.
- ⁸⁹ Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol* 2014; 16(1): 113-122
- ⁹⁰ Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* 2011; 115:3–8.
- ⁹¹ Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: Prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001;95 (2):190-8.
- ⁹² Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: Identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 2008;62:564-76.
- ⁹³ Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, *et al.* A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol* 2003;5:79–88.
- ⁹⁴ Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 2008; 62(4):753-64.
- ⁹⁵ Ammirati M, Vick N, Liao Y, Ciric I, Mikhael M. Effect of extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas. *Neurosurgery* 1987; 21(2):201-6.
- ⁹⁶ Tatter SB. Recurrent malignant glioma in adults. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3(6):509-24

⁹⁷ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 1. 2014
Disponibile en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#cns.
(Acceso 11 de Marzo de 2014)

⁹⁸ Keime- Guibert F.,Chinot O,Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, et al.
Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. N Engl J Med 2007; 356 (15): 1527-1535.

⁹⁹ Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al.
Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in
patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomized phase 3 trial. Lancet
Oncol 2012;13(9):916-26.

¹⁰⁰ Prados MD, Wara WM, Sneed PK. Phase III trial of accelerated hyperfractionation with
or without difluoromethylornithine (DFMO) versus standard fractionated radiotherapy with or
without DFMO for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme. Int J Radiat
Oncol Biol Phys 2001; 49(1):7177.

¹⁰¹ Holland J. New treatment modalities in radiation therapy. J Intraven Nurs 2001; 24(2):95-
101.

¹⁰² Coffey RJ, Friedman WA. Interstitial brachytherapy of malignant brain tumors using
computed tomography-guided stereotaxis and available imaging software: technical report.
Neurosurgery 1987; 20(1):4-7.

¹⁰³ Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, Podgorsak EB, Werner-Wasik M, Lustig R., *et al*:
Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional
radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with
glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93–05 protocol. Int
J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60:853-860.

¹⁰⁴ Binello E., Green Sh., Germano I.M. Radiosurgery for high-grade glioma. Surg Neurol
Int 2012; 3:118.

¹⁰⁵ Nieder C, Astner ST, Mehta MP. Improvement, clinical course and quality of life after
palliative radiotherapy for recurrent glioblastoma. Am J Clin Oncol 2008; 31: 300-305.

-
- ¹⁰⁶Combs SE, Debus J, Schulz-Ertner D. Radiotherapeutic alternatives for previously irradiated recurrent gliomas. *BMC Cancer* 2007; 7: 167
- ¹⁰⁷Cozzi L, Fogliata A, Bolsi A *et al.* Three-dimensional conformal vs. intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer patients: comparative analysis of dosimetric and technical parameters. *International Journal Radiation Oncology Biology and Physics* 2004; 58: 617-24.
- ¹⁰⁸Narayana A, Yamada J, Berry S, Shah P, Hunt M, Gutin PH, *et al.* Intensity-modulated radiotherapy in high-grade gliomas: clinical and dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(3):892-7.
- ¹⁰⁹Berkey FJ. Managing the adverse effects of radiation therapy. *Am Fam Physician* 2010; 82(4):381-388.
- ¹¹⁰American Cancer Society. Un análisis exhaustivo de las técnicas y su papel en el tratamiento del cáncer. En *Principios de la quimioterapia*. (monografía en Internet). Fecha de actualización: 18 de Abril de 2013. (Acceso 18 de Agosto de 2013). Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002996-pdf.pdf>
- ¹¹¹Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993; 71:2585-97.
- ¹¹²Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group Quimioterapia para el glioma de alto grado (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4.
- ¹¹³Brem H., Piantadosi S., Burger PC. Placebo- controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 1995; 345: 1008-1012.
- ¹¹⁴Valtonen S., Timonen U., Toivanen P. Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: a randomized double-blind study. *Neurosurgery* 1997; 41: 44-48.
- ¹¹⁵Hart MG, Grant R, Garcide R, Rogers G, Somerville M, Stein K.: Chemotherapeutic wafers for High Grade Glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3.

-
- ¹¹⁶ Khan MK., Hunter GK, Vogelbaum M, Suh JH, Chao ST. SYMPOSIUM: Evidence-based adjuvant therapy for gliomas: Current concepts and newer developments. *Indian Journal of Cancer* 2009; 46 (2): 96-107.
- ¹¹⁷ Han SJ, Zygourakis C, Lim M, Parsa AT: Immunotherapy for glioma: promises and challenges. *Neurosurg Clin N Am* 2012; 23(3):357-370.
- ¹¹⁸ McNamara MG, Mason WP: Antiangiogenic therapies in glioblastoma multiforme. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12(5):643-654.
- ¹¹⁹ Criterios de respuesta de los tumores cerebrales. Grupo Neuro-oncología. Sociedad Española de Neurorradiología. SENR. Grupo de Neurooncología. Diciembre 2011. http://www.senr.org/pdf/section_4/Criterios_respuesta_Neuroon2011.pdf (acceso: julio 2014)
- ¹²⁰ Buckner JC. Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin Oncol* 2003; 30(6) (Suppl 19):10-14.
- ¹²¹ Bozdag S., Li A., Riddick G., Kotliarov Y. , Baysan M., Iwamoto F.M. ,et al. Age-Specific Signatures of Glioblastoma at the Genomic, Genetic, and Epigenetic Levels. *PLoS One* 2013; 8(4): e62982. Published online 2013 April 29.
- ¹²² Chaichana K.L., Chaichana K.K., Olivi A., Weingart J.D., Bennett R., Brem H., et al. Surgical outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factors associated with decreased survival. *J Neurosurgery* 2011; 114(3). Published online 2010 October 1.
- ¹²³ Galluzzi L., Vacchelli E., Hervé F., Galon J., Sautès-Fridman C., Tartour E., *et al.* Trial watch: Monoclonal antibodies in cancer therapy. *OncoImmunology* 2012; 1 (1):28-37.
- ¹²⁴ Scott A.M., Wolchok J.D., Old L.J. Antibody therapy of cancer. Focus on tumour immunology and immunotherapy. *Reviews* 2012; 12: 278-286.
- ¹²⁵ Reichert J.M.: Marketed therapeutic antibodies compendium. *Mabs* 2012; 4(3):413-415.
- ¹²⁶ Köhler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256 :495-7

-
- ¹²⁷ PhRMA Report 2013: Overview of Medicines in Development: Biologics. www.slideshare.net/PhRMA/biologics-overview-2013. (Acceso: Julio 2014)
- ¹²⁸ Mahmud N, Klipa D, Ahsan N. Antibody immunosuppressive therapy in solid-organ transplant: Part I. *MAbs* 2010; 2:148-56
- ¹²⁹ Janssen C. Orthoclone®OKT3 muromonab-CD3. Worldwide discontinuation [press release]. January 4, 2010. www.cochrane-renal.org/docs/
- ¹³⁰ Rettig W. J., Old L. J. Immunogenetics of human cell surface differentiation. *Ann Rev Immunol* 1989; 7:481–511.
- ¹³¹ Old, L.J. Cancer. Tumor Immunology: the first century. *Curr. Opin.Immunol* 1992; 4:603-607.
- ¹³² Vacchelli E. , Aranda F., Eggermont A., Galon J., Sautès-Fridman C., Galluzzi L., et al. Trial Watch: Tumor-targeting monoclonal antibodies in cancer therapy. *Oncoimmunology* 2014; 3(1).
- ¹³³ Merlino G T., Xu HX. ,Ishu S., Clark L. ,Yamamoto T. Amplification and enhanced expression of the Epidermal Growth Factor Receptor in A-431 human carcinoma cell. *Science* 1984; 224:417-419.
- ¹³⁴ Boskovitz A, Wikstrand CJ, Kuan CT. Monoclonal antibodies for brain tumour treatment. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4(9):1453-1471.
- ¹³⁵ Fiveash JB, Gillespie GY, Oliver PG. Enhancement of glioma radiotherapy and chemotherapy response with targeted antibody therapy against death receptor 5. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(2):507-516.
- ¹³⁶ Chen K. S., Mitchell D.A. Chapter 10. Monoclonal Antibody Therapy For Malignant Glioma Chapter 11 Glioma: Immunotherapeutic Approaches, Edited By Ryuya Yamanaka. ©2012 Landes Bioscience and Springer Science+Business Media. Glioma. *Advances in experimental medicine and biology* 2012; 746: 121-141.
- ¹³⁷ Carpenter G, Lembach KJ, Morrison MM, Cohen S. Characterization of the binding of 125-I-labeled epidermal growth factor to human fibroblasts. *J Biol Chem* 1975 Jun 10; 250(11):4297-304.

-
- ¹³⁸ Lee LS, Weinstein IB. Mechanism of tumor promoter inhibition of cellular binding of epidermal growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1979 Oct;76(10):5168-72.
- ¹³⁹ Stoccheck CM. Role of the Epidermal Growth Factor in Carcinogenesis. *Cancer Research* 1986; 46: 1030-1037.
- ¹⁴⁰ Castellani R., Vischer DW., Wykes S., Sarkar FH. Interaction of transforming growth Factor alfa and Egf receptor. An immunohistologic study. *Cancer* 1994; 73(2): 344-349.
- ¹⁴¹ Scott J, Urdea M., Quiroga M., Fong N., Rutter WJ. Structure of mouse submaxillary messenger RNA encoding EGF and 7 related proteins. *Science* 1983; 221: 236-240.
- ¹⁴² Pérez R., Lage A. Los factores de crecimiento y sus relaciones con la transformación maligna. *Interferón y Biotecnología* 1994; 3(3): 179-209
- ¹⁴³ Choi BD, Archer GE, Mitchell DA. EGFRvIII-targeted vaccination therapy of malignant glioma. *Brain Pathol* 2009; 19(4):713-723.
- ¹⁴⁴ Ekstrand AJ, Sugawa N, James CD. Amplified and rearranged epidermal growth factor receptor genes in human glioblastomas reveal deletions of sequences encoding portions of the N- and/or C-terminal tails. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89(10):4309-4313.
- ¹⁴⁵ Hui-Wen Lo. EGFR-Targeted Therapy in Malignant Glioma: Novel Aspects and Mechanisms of Drug Resistance *Curr Mol Pharmacol* 2010; 3(1): 37–52.
- ¹⁴⁶ De la Iglesia N, Konopka G, Puram SV, Chan JA, Bachoo RM, You MJ, *et al.* Identification of a PTEN-regulated STAT3 brain tumor suppressor pathway. *Genes Dev* 2008; 22:449–462.
- ¹⁴⁷ Lo HW, Cao X, Zhu H, Ali-Osman F. COX-2 is a Novel Transcriptional Target of the Nuclear EGFR-STAT3 and EGFRvIII-STAT3 Signaling Axes. *Mol Cancer Res* 2010; 8 (2): 232-45.
- ¹⁴⁸ Ramakrishna M. , Eswaraiah A., Crombet T., Piedra P., Saurez G., Iyer H. *et al* Nimotuzumab, a promising therapeutic monoclonal for treatment of tumors of epithelial origin. *MAbs* 2009; 1(1): 41-48.

¹⁴⁹ Crombet T., Rak J., Pérez R., Vilorio A. Antiproliferative, antiangiogenic and proapoptotic activity of h-R3: a humanized anti- EGFR Antibody. *Int. J. Cancer* 2002; 101: 567-575.

¹⁵⁰ Crombet T, Torres O, Rodríguez V, Menéndez A, Stevenson A, Ramos M, *et al.* Phase I clinical evaluation of a neutralizing monoclonal antibody against Epidermal Growth Factor Receptor in advanced brain tumor patients: Preliminary study. *Hybridoma* 2001; 20(2):131-6.

¹⁵¹ Rojo F, Gracias E, Villena N, Cruz T, Corominas JM, Corradino I, *et al.* Pharmacodynamic trial of nimotuzumab in unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a SENDO Foundation study. *Clin Cancer Res* 2010; 16(8):2474-82

¹⁵² Winkquist E, Nabid A, Sicheri D, Ganguly P, Venkatesan V, Schneider K, *et al.* A phase I dose escalation study of a humanized monoclonal antibody to EGFR (hR3) in patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN) treated with radiotherapy (RT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: (abstr 926)

¹⁵³ Rodríguez MO, Rivero TC, del Castillo B.R, Muchuli CR, Bilbao MA, Vinageras EN, *et al.* Nimotuzumab plus radiotherapy for unresectable squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Biol Ther* 2010; 9(5):343-9.

¹⁵⁴ Ramakrishnan MS, Eswaraiah A, Crombet T, Piedra P, Saurez G, Iyer H, *et al.* Nimotuzumab, a promising therapeutic monoclonal for treatment of tumors of epithelial origin. *MAbs* 2009; 1(1):41-8.

¹⁵⁵ Zhao XY, Guo Y, Zhu YX, Wang Y, Zhu GP, Hu CS, *et al.* Clinical analysis of nimotuzumab plus cisplatin and fluorouracil regimen as induction treatment in resectable head and neck squamous cell carcinoma]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2012; 47(7):536-9.

¹⁵⁶ Gupta M, Madholia V, Gupta N, Bhowmik K. Results from a pilot study of nimotuzumab with concurrent chemoradiation in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck. *J Clin Oncol* 2010; 28:15-16.

¹⁵⁷ Bhatnagar AR, Pal Singh D, Sharma R, Sharma O, Sharma S, Gupta S, *et al.* A comparative study of monoclonal antibody against EGFR (nimotuzumab) used in combination with chemoradiation versus chemoradiation alone in the treatment of locally advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2012; 30: 6012-15.

-
- ¹⁵⁸ Huang XD, Yi JL, Gao L, Xu GZ, Jin J, Yang WZ, *et al.* Multi-center phase II clinical trial of humanized anti-epidermal factor receptor monoclonal antibody h-R3 combined with radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2007; 29(3):197-201.
- ¹⁵⁹ Massimino M, Bode U, Biassoni V, Fleischhack G. Nimotuzumab for pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 11(2):247-56.
- ¹⁶⁰ Massimino M, Biassoni V, Gandola L, Schiavello E, Pecori E, Bach F. Nimotuzumab and vinorelbine concomitantly to radiation and as maintenance for diffuse pontine glioma in childhood: Results from a series of 12 patients. *J Clin Oncol* 2011; 29: 9557-60.
- ¹⁶¹ Ezekiel MP, Robert F., Meredith R.F., Spencer S.A., Newsome J., Khazaeli M.B., *et al.* Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor (egfr) antibody c225 in combination with irradiation in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *ASCO Meeting* 1998. Abst 1522.
- ¹⁶² Burtneess BA, Li Y, Flood W. Phase III trial comparing cirplatin (C) + Placebo (P) to C + anti-epidermal growth factor antibody (EGF-R) C225 in patients with metastatic/recurrent head and neck cancer (HNC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21(1): 901-03.
- ¹⁶³ Zhang D, Ye J, Xu T, Xiong B. Treatment related severe and fatal adverse events with cetuximab in colorectal cancer patients: a meta-analysis. *JChemother* 2013; 25(3):170-5.
- ¹⁶⁴ Eller JL, Longo SL, Hicklin DJ. Activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody C225 against glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 2002; 51(4):1005-13.
- ¹⁶⁵ Amado RG, Wolf M, Peeters M. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(10):1626-1634.
- ¹⁶⁶ Giusti RM, Shastri KA, Cohen MH. FDA drug approval summary: panitumumab (Vectibix). *Oncologist* 2007; 12(5):577-583.
- ¹⁶⁷ Giusti RM, Cohen MH, Keegan P. FDA review of a panitumumab (Vectibix) clinical trial for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2009; 14(3):284-290.

-
- ¹⁶⁸ Desjardins, A., Reardon, D., Peters K., Herndon II, J., Gururangan S., Norfleet J. et al. Phase II study of panitumumab in combination with irinotecan for malignant glioma patients. *Neuro Oncol* 2011; 13 (suppl 3): iii85-iii91.
- ¹⁶⁹ Hartmann JT, Kollmannsberger C, Cascorbi I, Mayer F, Schittenhelm MM, Heeger S, et al. A phase I pharmacokinetic study of matuzumab in combination with paclitaxel in patients with EGFR-expressing advanced non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs* 2013; 31(3):661-8.
- ¹⁷⁰ Trarbach T, Przyborek M, Schleucher N, Heeger S, Lüpfer C, Vanhoefer U. Phase I study of matuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin (PLF) in patients with advanced gastric and esophagogastric adenocarcinomas. *Invest New Drugs* 2013; 31(3):642-52.
- ¹⁷¹ Clinicaltrial.gov, Bethesda, Maryland: Clinicaltrial.gov; 1992-(actualizada 14 de junio de 2014; acceso 1 de Julio de 2014) Disponible en: <http://clinicaltrials.gov>
- ¹⁷² Narita Y. Drug review: Safety and efficacy of bevacizumab for glioblastoma and other brain tumors. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43(6):587-95.
- ¹⁷³ Hurwitz H., Saini.Sh. Bevacizumab in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Safety Profile and Management of Adverse Events. *Seminars in Oncology* 2006; 33 (10): 26-34.
- ¹⁷⁴ Gutin PH., Iwamoto FM., Beal K., Mohile N.A., Karimi S.M. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics* 2009; 75(1):156-163.
- ¹⁷⁵ Calabrese C, Poppleton H, Kocak M. A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell* 2007; 11(1):69-82.
- ¹⁷⁶ Gorski DH, Beckett MA, Jaskowiak NT. Blockage of the vascular endothelial growth factor stress response increases the antitumor effects of ionizing radiation. *Cancer Res* 1999; 59(14):3374-3378.
- ¹⁷⁷ Jain RK. Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8(8):610-622.

-
- ¹⁷⁸ Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE. Bevacizumab plus Irinotecan in recurrent Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol* 2007; 25(30):4722-4729.
- ¹⁷⁹ Narayana A, Kelly P, Golfinos J. Antiangiogenic therapy using bevacizumab in recurrent high-grade glioma: impact on local control and patient survival. *J Neurosurg* 2009; 110(1):173-180.
- ¹⁸⁰ Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, Anderson J, Doyle T, Schultz L, *et al.* Rebound tumour progression after the cessation of bevacizumab therapy in patients with recurrent high-grade glioma. *J Neurooncol* 2010; 99(2):237-42.
- ¹⁸¹ Henriksson R, Bottomley A, Mason W, Saran F, Wick R, Nishikawa R, *et al.* Progression-free survival and health-related quality of life in AVAglio, a phase III study of bevacizumab, temozolomide, and radiotherapy in newly diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 20-4.
- ¹⁸² Burgess T, Coxon A, Meyer S. Fully human monoclonal antibodies to hepatocyte growth factor with therapeutic potential against hepatocyte growth factor/c-Met-dependent human tumors. *Cancer Res* 2006; 66(3):1721-179.
- ¹⁸³ Kim KJ, Wang L, Su YC. Systemic anti-hepatocyte growth factor monoclonal antibody therapy induces the regression of intracranial glioma xenografts. *Clin Cancer Res* 2006; 12(4):1292-1298.
- ¹⁸⁴ Li Y, Guessous F, DiPierro Cl. Interactions between PTEN and the c-Met pathway in Glioblastoma and implications for therapy. *Mol Cancer Ther* 2009; 8(2):376-385.
- ¹⁸⁵ Martens T, Schmidt NO, Eckerich C *et al.* A novel one-armed anti-c-Met antibody inhibits Glioblastoma growth in vivo. *Clin Cancer Res* 2006; 12(20):6144-6152.
- ¹⁸⁶ Sathornsumetee S, Desjardins A, Vredenburgh JJ, McLendon RE, Marcello J, Herndon JE, *et al.* Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in patients with recurrent malignant glioma. *Neuro Oncol* 2010;12(12):1300-10
- ¹⁸⁷ Yung WK, Vredenburgh JJ, Cloughesy TF, Nghiemphu P, Klencke B, Gilbert MR, *et al.* Safety and efficacy of erlotinib in first-relapse glioblastoma: a phase II open-label study. *Neuro Oncol* 2010; 12(10):1061-70.

-
- ¹⁸⁸ Raizer JJ, Abrey LE, Lassman AB, Chang SM, Lamborn KR, Kuhn JG, *et al.* A phase I trial of erlotinib in patients with nonprogressive glioblastoma multiforme postradiation therapy, and recurrent malignant gliomas and meningiomas. *Neuro Oncol* 2010; 12(1):87-94.
- ¹⁸⁹ Raizer JJ, Abrey LE, Lassman AB, Chang SM, Lamborn KR, Kuhn JG, *et al.* A phase II trial of erlotinib in patients with recurrent malignant gliomas and nonprogressive glioblastoma multiforme postradiation therapy. *Neuro Oncol* 2010; 12(1):95-103.
- ¹⁹⁰ Raymond E, Faivre S, Armand J: Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy; SATURN 2009: A double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC. *Drugs* 2000; 60 (1): 15-23.
- ¹⁹¹ Dudek A, Kmak K, Koopmeiners J, Keshtgarpour M. Skin rash and bronchoalveolar histology correlates with clinical benefit in patients treated with gefitinib as a therapy for previously treated advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006; 51(1): 89–96.
- ¹⁹² Crombet T, Figueredo J, Catalá M, González S, Selva JC, Cruz TM, *et al.* Treatment of high-grade glioma patients with the humanized anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody h-R3: report from a phase I/II trial. *Cancer Biol Ther* 2006; 5(4):375-379.
- ¹⁹³ Karnofsky DA, Burchenal JH. "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer." In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. (1949). Columbia Univ Press. Pag. 196.
- ¹⁹⁴ Williamson JM, Lin HM, Kim HY. Power and sample size calculations for current status survival analysis. *Stat Med* 2009; 28(15):1999-2011.
- ¹⁹⁵ Raizer J.J., Giglio P., Hu J.L., Groves M.D., Merrell R., Conrad Ch.A., *et al.* BTTC08-01: A phase II study of bevacizumab and erlotinib after radiation therapy and temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma (GBM) without *MGMT* promoter methylation. *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl; abstr 2019)

-
- ¹⁹⁶ Boland WK, Bebb G. Expert Opinion, nimotuzumab: a novel anti-EGFR monoclonal antibody that retains anti-EGFR activity while minimizing skin toxicity. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9(9):1199–1206.
- ¹⁹⁷ Gilbert MR, Dignam J, Won M, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, Aldape KD, *et al.* RTOG 0825: Phase III double-blind placebo-controlled trial evaluating bevacizumab in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl; abstr 1).
- ¹⁹⁸ Westphal M, Bach F: Final results of a randomized phase III trial of nimotuzumab for the treatment of newly diagnosed glioblastoma in addition to standard radiation and chemotherapy with temozolomide versus standard radiation and temozolamide. *J Clin Oncol* 2012; 30 (abstr.2033).
- ¹⁹⁹ MacDonald Sh.M., Salahuddin A., Kachris S., Vogds B., DeRouen M., Gittleman A., *et al.* Intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation therapy for the treatment of high grade glioma: a dosimetric comparison. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 2007; 8 (2).
- ²⁰⁰ Nápoles M.M., Larrinaga C.E., Alfonso L.R., Calderón M.C., Tornes B.M., Roper TR. Radioterapia de intensidad modulada: resultados preliminares de los primeros pacientes atendidos en Cuba. *Rev Cub Med* 2012; 52 (2): 146-154.
- ²⁰¹ Kubben PL, Postma AA, Kessels AG, van Overbeeke JJ, van Santbrink H. Intraobserver and interobserver agreement in volumetric assessment of glioblastoma multiforme resection. *Neurosurgery* 2010;67:1329–34.
- ²⁰² Jones S., Collea R., Devchand P., Sedlacek S., Favret A., Gore I., *et al.* Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with *HER2*-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label and phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2013; 14 (11): 1121 – 1128.
- ²⁰³ O'Neill BH, Allen RA, Spigel DR. High incidence of cetuzumab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the associations with atopic history. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3644-3648.
- ²⁰⁴ Budach W, Bolke E., Homey B.: Severe cutaneous reaction during radiation therapy with concurrent cetuximab. *N England J Med* 2007; 357: 514-515.

-
- ²⁰⁵ Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 657-670.
- ²⁰⁶ Myskowski P.L., Halpern A.C. Adverse Reactions to Therapeutic Monoclonal Antibodies for Cancer. *Current Allergy and Asthma Reports* 2008; 8: 63-68
- ²⁰⁷ Garrido G, Tikhomirov IA, Rabasa A, Yang E, Gracia E, Iznaga N, *et al.* Bivalent binding by intermediate affinity of nimotuzumab: a contribution to explain antibody clinical profile. *Cancer Biol Ther* 2011; 11(4):373-82.
- ²⁰⁸ Talavera A, Friemann R, Gómez-Puerta S. Nimotuzumab, an anti-tumor antibody that targets the epidermal growth factor receptor, blocks ligand binding while permitting the active receptor conformation. *Cancer Res* 2009; 69:5851-9.
- ²⁰⁹ Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L. Phase II randomized trial comparing Bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin(LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:60-65.
- ²¹⁰ Nelson PD, Ferguson CN, Jones RM Anaesthetic organ toxicity: is it really a problem? *Curr Opin Anaesthesiol* 1998; 11(4):399-401.
- ²¹¹ Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T. Surgical wound healing complications in colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005; 91: 173-180.
- ²¹² Gotlib V, Khaled S, Lapko I. Skin secondary to bevacizumab in patients with advanced colorectal cancer and the relation to response. *Anticancer Drugs* 2006; 17: 1227-1229.
- ²¹³ Niewald M., Berdel Ch., Fleckenstein J., Licht N., Ketter R., Rube Ch. Toxicity after radiochemotherapy for glioblastoma using temozolomide - a retrospective evaluation *Radiation Oncology* 2011, 6:14.

²¹⁴ Peereboom DM, Shepard DR, Ahluwalia MS, Brewer CJ, Agarwal N, Stevens GH, et al: Phase II trial of erlotinib with temozolomide and radiation in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2010; 98(1):93–99.

Anexo 1: Criterios de respuesta antitumoral de la OMS

(Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981; 47:207–14.)

RESPUESTA COMPLETA (RC): desaparición de todas las lesiones captantes de contraste, incluyendo las medibles y las áreas no medibles. Debe ser confirmada por un estudio a las 4 semanas. No hay aparición de nuevas lesiones.

RESPUESTA PARCIAL (RP): reducción ≥ 50 % en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de todas las lesiones captantes. Debe ser confirmado a las 4 semanas. No hay aparición de nuevas lesiones.

ENFERMEDAD ESTABLE (EE): No cumple los criterios de respuesta completa, respuesta parcial o progresión.

ENFERMEDAD PROGRESIVA (EP): incremento ≥ 25 % en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones que captan contraste comparado con la lesión nadir o con la medida más pequeña en los estudios seriados. Debe ser confirmado a las 4 semanas. Una lesión inequívocamente nueva también es criterio de EP y debe definirse bien en el protocolo.

Anexo 2: Escala de capacidad de acción de Karnofski

(Karnofski DA, Burchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. N.Y. Columbia University Press, p. 191-205. 1949.)

Capacidad de rendimiento o calidad de vida.

VALOR	COMENTARIOS
100	Normal, sin quejas ni signos de enfermedad.
90	Capaz de desarrollar una actividad normal; signos o síntomas menores de enfermedad.
80	Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de enfermedad.
70	Se cuida solo. Incapacidad de desarrollar una actividad normal o de desempeñar un trabajo activo.
60	Necesita asistencia ocasional, pero puede atender casi todas sus necesidades.
50	Requiere una asistencia considerable y cuidados médicos frecuentes.
40	Incapacitado, necesita cuidados y asistencia especiales.
30	Grave incapacitación; está indicada la hospitalización aunque la muerte no es inminente.
20	Hospitalización necesaria, muy enfermo. Requiere tratamiento activo de apoyo.
10	Moribundo, proceso fatal que progresa rápidamente.
0	Muerte.

Anexo 3: Consentimiento Informado de participación

“Uso del AcM hR3 y radioterapia en el tratamiento de lesiones astrocíticas de alto grado.”

Esto es un ensayo clínico, un tipo de estudio de investigación. Su médico le explicará los detalles de este estudio. Los ensayos clínicos solo incluyen a personas que deciden participar en él. Por favor tómese su tiempo para tomar la decisión de participar en el estudio. Usted puede discutir su decisión con familiares y amigos. Usted también puede consultarlo con el personal médico que lo atiende. Si usted tiene alguna duda o pregunta usted le puede preguntar a su médico para más información.

A usted se le invita a participar en este ensayo clínico porque usted padece de una lesión cerebral cuyo tratamiento es la radioterapia y nosotros queremos averiguar si el anticuerpo monoclonal hR3 en conjunto con la radioterapia es un mejor tratamiento para su enfermedad. Los pacientes que participen en este ensayo clínico deberán ser mayores de 18 años, tener un estado general de salud adecuado, vírgenes de cualquier otro tipo de tratamiento para su enfermedad y candidatos para tratamiento con radioterapia así como análisis de laboratorio dentro de los límites normales.

Por qué se está realizando este estudio?

El propósito de este estudio es comparar el efecto, bueno o malo del AcM hR3 en combinación con radioterapia contra el efecto de la radioterapia en combinación con un placebo para el tratamiento de su enfermedad para averiguar cuál es mejor. En este estudio usted recibirá o el AcM hR3 mas radioterapia o la radioterapia con un placebo. Usted no recibirá ambos tratamientos.

Cuántas personas participaran en este estudio?

Un total de **80** personas que cumplan con los criterios de inclusión participaran en este estudio.

Cuál será el tratamiento que me corresponda?

Usted será “aleatorizado” en uno de los grupos de tratamiento descritos abajo. La aleatorización significa que usted será puesto en uno de los grupos al azar. Un programa de computadora le asignará a uno de los grupos de estudio. Ni usted ni su médico pueden decidir en qué grupo usted participará. Usted tendrá una probabilidad de un 50 % de ser ubicado en alguno de los dos grupos. Ambos grupos recibirán el tratamiento de primera línea para su enfermedad que consiste en radioterapia y adicionalmente se le administrará por vía intravenosa el AcM hR3 o un placebo. Un placebo es una sustancia inocua, sin efecto conocido sobre su cuerpo que presenta la misma composición que el medicamento en estudio menos el principio activo.

Grupo 1: Tratamiento de Radioterapia consistente en 200 cGy diarios por 5 días a la semana hasta una dosis total de 60 Gy en seis semanas (este es el tratamiento habitual para su enfermedad). Tratamiento con el AcM hR3 con una dosis de 200 mg endovenosa, una vez por semana hasta completar las 6 semanas de tratamiento radiante (6 administraciones) y luego cada 21 días hasta completar 1 año de tratamiento.

Grupo 2: Tratamiento de Radioterapia consistente en 200 cGy diarios por 5 días a la semana hasta una dosis total de 60 Gy en seis semanas (este es el tratamiento habitual para su enfermedad). Administración endovenosa de 4 bulbos del placebo, una vez por semana hasta completar las 6 semanas de tratamiento radiante (6 administraciones) y luego cada 21 días hasta completar 1 año de tratamiento.

Que significa que el estudio es a ciegas?

Un estudio a ciegas significa que ni usted ni su médico sabrán si a usted le toco el tratamiento con el AcM hR3 o con el placebo. No obstante, en el hospital se conservaran sobres sellados que contendrán la información de cual tratamiento usted está recibiendo y en caso de una emergencia médica que así lo requiera su médico tendrá inmediato acceso a esa información.

Que pasara si yo decido participar en este estudio?

Antes de comenzar el estudio...

Se le realizarán los siguientes exámenes o procedimientos para ver si usted puede participar en el estudio. Estos exámenes o procedimientos se realizan normalmente para la evaluación de su enfermedad y pudieran realizársele incluso si usted decide no formar parte del estudio. Si usted se hizo recientemente alguno de estos exámenes es posible que no se necesite repetirlos de nuevo. Esto dependerá de la decisión de su médico.

- Examen Físico Completo
- Test de Embarazo a los pacientes en edad fértil
- Exámenes de laboratorio clínico para los cuales se extraerán 2 ml de sangre.
- Estudios imagenológicos (TAC o RMN)

Durante el estudio...

Si los exámenes o procedimientos indican que usted puede participar en el estudio y usted decide participar entonces se le realizarán los siguientes exámenes o procedimientos durante el estudio, casi todos se realizan normalmente para la evaluación de su enfermedad.

- Examen Físico Completo con cada administración del medicamento en investigación, 1 vez por semana durante 6 semanas y luego cada 21 días hasta terminar 1 año de tratamiento. Después se realizarán mensualmente.
- Exámenes de laboratorio clínico y respuesta HAMA para los cuales se extraerán 2 ml de sangre. Se realizarán en la 2, 4 y 6 semana de tratamiento y luego cada 21 días hasta terminar 1 año de tratamiento.
- Estudios imagenológicos (TAC o RMN) se realizarán en la 8 semana (segunda semana después de terminado el tratamiento con radioterapia). Después se realizarán cada 3 meses hasta terminar 1 año de tratamiento.

Cuando usted termine el tratamiento...

Después que usted termine el tratamiento su médico le pedirá que asista a consulta para el seguimiento de su enfermedad inicialmente 1 vez al mes, luego cada 3 meses y finalmente 1 vez al año de por vida. En esa consulta de seguimiento el su médico le hará un Examen Físico completo y decidirá si usted necesita hacerse algún análisis de laboratorio clínico o estudio imagenológico para la adecuada evaluación de su enfermedad.

Por cuánto tiempo voy a participar en el estudio?

A usted se le pedirá que este bajo tratamiento con el medicamento en investigación o el placebo por 1 año a no ser que los médicos consideren que existe alguna causa para su interrupción o usted decida salir del ensayo. Después que usted termine el tratamiento su médico le pedirá que asista a consulta para el seguimiento de su enfermedad inicialmente 1 vez al mes, luego cada 3 meses y finalmente 1 vez al año de por vida.

Puedo salir del estudio?

Si. Usted puede decidir salir del estudio en el momento que lo desee. Dígale a su médico si usted está pensando salir del estudio o si decide salir del mismo. Es importante decirle a su médico cuando usted decida salir del estudio para que cualquier riesgo debido al medicamento en investigación (AcM hR3) pueda ser evaluado por su médico. Otra razón para decirle a su médico acerca de su decisión de salir del estudio es para discutir cómo será el seguimiento de la evolución de su enfermedad.

Su médico también puede decidir que usted salga del estudio en cualquier momento que el estime sea lo mejor para usted, o si usted no cumple con el esquema de tratamiento y los exámenes indicados en el estudio o si el estudio es detenido por alguna razón.

Que reacciones adversas o riesgos puedo esperar de participar en el estudio?

Usted puede sufrir reacciones adversas mientras participa en el estudio. Todas las personas que participen en el estudio serán observadas cuidadosamente para identificar la aparición de cualquier reacción adversa. No obstante, los médicos no conocen todas las reacciones adversas que puedan

aparecer. Las reacciones adversas pueden ser de ligeras a serias. Su equipo médico le dará medicamentos para ayudarlo a eliminar o disminuir las reacciones adversas. Muchas reacciones adversas desaparecen rápidamente cuando usted interrumpa el tratamiento. En algunos casos, las reacciones adversas pueden ser serias, de larga duración o puede que nunca desaparezcan.

Usted debe decirle a su médico cualquier reacción adversa que usted sufra mientras participa en el estudio.

Los riesgos o reacciones adversas relacionados con el AcM hR3 que han presentado los pacientes han sido: escalofríos, fiebre, dolor de cabeza, presión baja, temblores, desorientación en tiempo y espacio, lenguaje incoherente, dolores musculares y somnolencia. Todas estas reacciones aparecieron entre 3 y 4 horas de administrado el AcM, perdurando hasta 48 horas como máximo. Todas las reacciones fueron ligeras o moderadas y se recuperaron sin dejar secuela alguna.

Las reacciones adversas que pueden aparecer tras la Radioterapia consisten en edema cerebral, caída del cabello, dolor de cabeza y vómitos.

Riesgos Reproductivos: Usted no debe quedar embarazada o embarazar a su pareja mientras participa en el estudio porque el medicamento en investigación podría afectar al bebé. Las mujeres no deberían lactar a un bebé mientras participan en el estudio es importante que usted entienda la necesidad de emplear un método anticonceptivo mientras usted participa en este estudio. Consulte con su médico que método anticonceptivo utilizar y por cuánto tiempo usarlo. A usted se le pedirá realizar una prueba para la detección de embarazo, si esta en edad fértil.

Para más información sobre los riesgos o reacciones adversas, pregúntele a su médico.

Cuáles son los beneficios de participar en el estudio?

Participar en este estudio podría o No mejorar su estado de salud. Mientras que los médicos esperan que el uso del AcM hR3 en combinación con radioterapia sea mejor en el tratamiento de su enfermedad en comparación con el tratamiento convencional, no existen pruebas de esto aun. Nosotros si sabemos que la información obtenida durante este estudio ayudara a los médicos a conocer más sobre el uso del AcM hR3 en combinación con radioterapia como un tratamiento para su enfermedad. Esta información podría ayudar a futuros pacientes que sufran de su misma enfermedad.

Cuáles son las opciones que tengo si decido no participar en el estudio?

Su otra opción terapéutica es recibir únicamente tratamiento con radioterapia que es el tratamiento establecido para su enfermedad en combinación con tratamiento paliativo. El tratamiento paliativo no está indicado curar su enfermedad sino para eliminar o reducir cualquier síntoma provocado por su enfermedad como puede ser el dolor o la falta de apetito.

Hable con su médico acerca de sus opciones terapéuticas antes de decidir participar en este estudio.

La información referente a mi persona será de carácter confidencial?

Nosotros nos aseguraremos que su identidad, toda su información personal y sus datos recogidos en la historia clínica sean mantenidos en privado. Si alguna información obtenida en este estudio es publicada o presentada en un evento científico su nombre y demás datos personales no serán utilizados. Su información solo será revisada por los investigadores, monitores, auditores, el CECMED u otra agencia regulatoria que inspeccione y/o registre los resultados para asegurar la calidad y análisis de los datos. No obstante, no podemos garantizar completa confidencialidad. Su información personal será entregada de ser requerido por la ley.

Cuáles son los costos de mi participación en el estudio?

Cada uno de los procedimientos a los que usted tendrá acceso mediante este estudio será totalmente gratuito. A su vez, usted no será remunerado por su participación en el estudio.

Que sucede si yo sufro alguna lesión debido a mi participación en el estudio

Es importante que usted le comuniqué a su médico si usted siente que se ha lesionado de alguna forma debido a su participación en el estudio. Usted recibirá tratamiento médico gratuito por cualquier lesión que usted sufra debido a su participación en el estudio.

Cuáles son mis derechos si participo en el estudio?

Participar en este estudio es su decisión. Usted puede decidir participar o no participar en este estudio. Si usted decide participar en el estudio, usted puede salir del mismo cuando lo desee. No importa cuál sea la decisión que usted tome, no existirá ningún tipo de represaría hacia su persona y no perderá ninguno de los privilegios relacionados con la atención medica que usted tenia. Salir del estudio no afectara su atención medica, usted puede seguir atendiéndose con su médico y en el mismo hospital sin ninguna dificultad.

Nosotros le comunicaremos cualquier nueva información o cambio en el estudio que pueda afectar su salud o su decisión de seguir participando en el estudio.

¿Quién puede responder cualquier pregunta o duda que tenga sobre el estudio?

Usted puede hablar con su médico sobre cualquier duda o preocupación que tenga sobre este estudio o a los integrantes del Comité de Ética de su hospital. Además, usted puede contactar a las siguientes personas que están preparados para responder a cualquiera de sus preguntas:

Centro de Inmunología Molecular (CIM)

Dra. Tania Crombet Ramos ó Dra. Olga Torres Gemeil
Dirección: Calle 216 esq. 15. Rpto. Atabey. Playa. La Habana.
Teléfonos: 2716867, 2717933 Ext 208 o 210

Usted recibirá una copia de este documento. Para más información sobre este estudio consulte a su médico.

Anexo 4: Cuaderno de Recogida de Datos. Ensayo Clínico Fase III

“Uso del AcM nimotuzumab y radioterapia en pacientes portadores de gliomas de alto grado de malignidad”.

1. **Nombre del promotor:** Centro de Inmunología Molecular
2. **Dirección:** Calle 216, Esq. a 15, Atabey, Playa A. Postal 16040, Habana 11600, Ciudad Habana, Cuba
3. **Título:** "Uso del anticuerpo monoclonal nimotuzumab y radioterapia en el tratamiento de pacientes con tumores astrocíticos de alto grado de malignidad."
4. **Identificación del paciente (Número de Inclusión + iniciales)** |_|_|_|_|_|_|_|_|
5. **Identificación del Sitio de Investigación:** |_|_|_|_|_|
6. **Provincia** |_|_|_|

MODELO 1: DATOS GENERALES DEL PACIENTE

1. Iniciales del Paciente: |_|_|_|_|_|
2. No. de inclusión: |_|_|_|
3. Fecha de inclusión: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|
4. Fecha de Nacimiento: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|
5. Edad: |_|_|_|
6. Sexo: Masculino ☐_1 Femenino ☐_2
7. Color de la piel: Blanca ☐_1 Negra ☐_2 Mestiza ☐_3 Amarilla ☐_4
8. Peso: |_|_|_|_|_|. |_|_|_| Kg.
9. Talla: |_|_|_|_|_| cms.
10. Índice de Karnofsky 100 ☐_1 90 ☐_2 80 ☐_3 70 ☐_4 60 ☐_5
11. Expresión del R-FCE en el tumor primario:
Alta ☐_1 Moderada ☐_2 Pobre ☐_3

MODELO 2: INCLUSION

CRITERIOS DE INCLUSION	Si	No
1. Pacientes portadores de tumores astrocíticos de alto grado de malignidad, Astrocitomas Anaplásicos (grado III) ó Glioblastomas Multiformes (grado IV) confirmados por técnicas de Anatomía Patológica.	☐ ₁	☐ ₂
2. Pacientes que hayan recibido tratamiento quirúrgico como máximo 6 semanas antes de ser incluido en el ensayo y que al momento de la inclusión en el ensayo, sean tributarios de radioterapia con cobalto. Los pacientes deben se vírgenes de otro tratamiento oncoespecífico.	☐ ₁	☐ ₂
3. Pacientes en edad fértil deberán emplear métodos contraceptivos efectivos. Las pacientes de sexo femenino deberán poseer un test de embarazo negativo.	☐ ₁	☐ ₂
4. Pacientes con edad ≥ 18 años.	☐ ₁	☐ ₂
5. Expectativa de vida ≥ 12 semanas.	☐ ₁	☐ ₂
6. Estado general de salud según Índice de Karnofsky ≥ 60 .	☐ ₁	☐ ₂
7. Parámetros de laboratorio dentro de los limites normales definidos como: Hematopoyeticos: Hemoglobina ≥ 9 g/L, Leucocitos Totales $\geq 4 \times 10^9$ células/L, Plaquetas $\geq 100 \times 10^9$ /L Hepáticos: Funcionamiento hepático dentro de límites normales y sin afecciones hepática demostrada por TGP, TGO o Fosfatasa alcalina. Función renal: Creatinina Sérica ≤ 132 mmol/L.	☐ ₁	☐ ₂
8. Pacientes que expresen voluntariedad escrita de entrar en el estudio con su firma del documento de consentimiento informado.	☐ ₁	☐ ₂

CRITERIOS DE EXCLUSION	Si	No
9. Pacientes tratados con AcM	☐ ₁	☐ ₂
10. Pacientes en estado de embarazo o en lactancia	☐ ₁	☐ ₂
11. Pacientes que presenten alguna enfermedad crónica asociada en fase de descompensación (Ej. cardiopatía, diabetes, hipertensión arterial)	☐ ₁	☐ ₂
12. Pacientes que presenten antecedentes de hipersensibilidad a éste u otro producto semejante	☐ ₁	☐ ₂
13. Estados febriles	☐ ₁	☐ ₂
14. Procesos sépticos severos	☐ ₁	☐ ₂
15. Estados alérgicos agudos o de gravedad	☐ ₁	☐ ₂
16. Presencia de un segundo tumor	☐ ₁	☐ ₂

MODELO 3: HISTORIA DE LA ENFERMEDAD

Antecedentes Patológicos Personales	Normal		Descripción (En caso de respuesta negativa)
	Si	No	
1. OONG y Cuello	☐ ₁	☐ ₂	
2. Sistema Cardiovascular	☐ ₁	☐ ₂	
3. Sistema Respiratorio	☐ ₁	☐ ₂	
3. Sistema Digestivo	☐ ₁	☐ ₂	
4. Sistema Urogenital	☐ ₁	☐ ₂	
5. Sistema Osteomioarticular	☐ ₁	☐ ₂	
6. Sistema Hemolinfopoyético	☐ ₁	☐ ₂	
7. Sistema Endocrino	☐ ₁	☐ ₂	
8. SNC	☐ ₁	☐ ₂	
9. Otra (Cuál?):	☐ ₁	☐ ₂	

10. Diagnóstico Anátomo- Patológico:

Astrocitoma Anaplásico (Grado III) ☐₁ Glioblastoma Multiforme (Grado IV) ☐₂

11. Fecha del Diagnostico Anátomo- Patológico: |_|_|/|_|_|/|_|_|

12. Informe de Anatomía Patológica:

13. Localización de la Lesión:

Frontal	☐ ₁	Temporal	☐ ₂	Parietal	☐ ₃
Occipital	☐ ₄	Basal	☐ ₅	Parasagital	☐ ₆
Selar	☐ ₇	Paraselar	☐ ₈	Cuerpo calloso	☐ ₉
III Ventrículo	☐ ₁₀	Ventríc. laterales	☐ ₁₁	Hipotálamo	☐ ₁₂
IV Ventrículo	☐ ₁₃	Hem. cerebeloso	☐ ₁₄	Bulbar	☐ ₁₅
Protuberancial	☐ ₁₆	Mesocefálico	☐ ₁₇		

14. Región: Derecho ☐₁ Izquierdo ☐₂

15. Producto de diámetros perpendiculares (Previo a la cirugía): |_|_|_|. |_|_| mm

16. Fecha de la Evaluación: |_|_|/|_|_|/|_|_|

17. Método de Evaluación: RMN ☐₁ TAC ☐₂

18. Tratamiento Quirúrgico (Previo inclusión en el ensayo): Biopsia ☐ ₁ Resección ☐ ₂

19. Fecha del Tratamiento Quirúrgico: |_|_|/|_|_|/|_|_|

20. Grado de Resección del Tumor:

Total ☐ ₁ Parcial ☐ ₂ Biopsia ☐ ₃

21. Por ciento de resección tumoral: |_|_| %

MODELO 4: EVALUACIÓN INICIAL

1. Fecha del Examen Físico Inicial: |_|_|/|_|_|/|_|_|

Examen Físico General	Normal		Si respuesta negativa Descripción:
	Si	No	
2. Fascias	☐ ₁	☐ ₂	
3. Piel y faneras	☐ ₁	☐ ₂	
4. TSC	☐ ₁	☐ ₂	
5. Decúbito	☐ ₁	☐ ₂	
Regional			
6. Cráneo y cara	☐ ₁	☐ ₂	
7. Cuello	☐ ₁	☐ ₂	
8. Tórax	☐ ₁	☐ ₂	
9. Abdomen	☐ ₁	☐ ₂	
10. Pelvis	☐ ₁	☐ ₂	
11. Extremidades	☐ ₁	☐ ₂	
Por sistemas			
12. Sistema Cardiovascular	☐ ₁	☐ ₂	
13. Sistema Respiratorio	☐ ₁	☐ ₂	
14. Sistema Digestivo	☐ ₁	☐ ₂	
15. Sistema Urogenital	☐ ₁	☐ ₂	

16. Sistema Endocrino	☐ ₁	☐ ₂	
17. Sistema Hemolinfopoyético	☐ ₁	☐ ₂	
18. Sistema Osteomioarticular	☐ ₁	☐ ₂	

Síntomas y signos	Si	No	En caso de respuesta afirmativa Descripción de la Alteración:
19. Cefalea	☐ ₁	☐ ₂	
20. Vómitos	☐ ₁	☐ ₂	
21. Vértigo	☐ ₁	☐ ₂	
22. Convulsiones	☐ ₁	☐ ₂	
23. Diplopía	☐ ₁	☐ ₂	
24. Síntomas motores	☐ ₁	☐ ₂	
25. Síntomas sensitivos	☐ ₁	☐ ₂	
26. Alteraciones de las funciones psíquicas	☐ ₁	☐ ₂	
27. Fascies y Marcha	☐ ₁	☐ ₂	
28. Conciencia	☐ ₁	☐ ₂	
29. Orientación	☐ ₁	☐ ₂	
30. Memoria	☐ ₁	☐ ₂	
31. Lenguaje	☐ ₁	☐ ₂	
32. Motilidad voluntaria	☐ ₁	☐ ₂	
33. Motilidad involuntaria	☐ ₁	☐ ₂	
34. Tono	☐ ₁	☐ ₂	
35. Trofismo	☐ ₁	☐ ₂	
36. Sensibilidad	☐ ₁	☐ ₂	
37. Reflectividad	☐ ₁	☐ ₂	
38. Coordinación	☐ ₁	☐ ₂	
39. Pares craneales	☐ ₁	☐ ₂	
40. Otros:	☐ ₁	☐ ₂	

41. Peso: Kg.

42. Índice de Karnofsky 100 ☐₁ 90 ☐₂ 80 ☐₃ 70 ☐₄ 60 ☐₅

LABORATORIO CLÍNICO

Examen	Valor	Fecha de realización	Sign	Causa
Hemoglobina	43. g/L	44. / /	45.	46.
Leucocitos totales	47. 10 ⁹ cell	48. / /	49.	50.
Plaquetas	51. 10 ⁹ cell	52. / /	53.	54.
TGP	55. UI	56. / /	57.	58.
TGO	59. UI	60. / /	61.	62.
Fosfatasa Alcalina	63. UI	64. / /	65.	66.
Creatinina	67. mmol/L	68. / /	69.	70.

- Significación:**
1. Rango normal
 2. Fuera del rango normal, no significativo
 3. Fuera del rango normal, significativo
 4. No se realizó

- Causa:**
1. Enfermedad en Estudio
 2. Debido al producto en estudio
 3. Debido a una medicación concomitante
 4. Enfermedad intercurrente
 5. Otra (especifique) _____

71. Toma de Muestra para Respuesta HAMA Si ☐₁ No ☐₂

Registre a continuación todas las mediciones de las lesiones (a la inclusión) y clasifíquelas.

Lesión *	Localización **	Fecha de Evaluación	Producto de los diámetros (mm)	Método Diagnóst. ***
1	⁷²	⁷³ / /	⁷⁵	⁷⁶
2	⁷⁷	⁷⁸ / /	⁹⁰	⁹¹
3	⁹²	⁹³ / /	⁹⁵	⁹⁶
4	⁹⁷	⁹⁸ / /	¹⁰⁰	¹⁰¹

* El número asignado a la lesión será utilizado en todo el CRD para identificar a la misma.

- ** 1. Frontal 7. Selar 13. IV Ventrículo
 2. Temporal 8. Paraselar 14. Hem. cerebeloso
 3. Parietal 9. Cuerpo Caloso 15. Bulbar
 4. Occipital 10. III Ventrículo 16. Protuberancial
 5. Basal 11. Ventríc. laterales 17. Mesocefálico
 6. Parasagital 12. Hipotálamo

*** 1. TAC contrastada 2. RMN

Suma de los Productos de los Diámetros Mayores de Lesiones: |_|_|_|_| mm

MODELO 5,7,9: EVALUACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO (Semana 1,3,5)

1. ¿El paciente asistió a la consulta? Si ☐₁ No ☐₂

En caso positivo indique:

2. Fecha de la Administración: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|

3. Hora de Inicio de la Administración: |_|_|_|: |_|_|_|

Signos vitales	Tensión Arterial (mmHg)	Frecuencia Cardíaca (min.)	Temperatura (⁰ C)
1h	4. _ _ _	5. _ _ _	6. _ _ . _
3h	7. _ _ _	8. _ _ _	9. _ _ . _

10. Fecha del Examen Físico |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|

Examen Físico	Normal		Descripción (En caso de respuesta negativa)
	Si	No	
11. SNC	☐ ₁	☐ ₂	
12. OONG y Cuello	☐ ₁	☐ ₂	
13. Sistema Cardiovascular	☐ ₁	☐ ₂	
14. Sistema Respiratorio	☐ ₁	☐ ₂	
15. Sistema Digestivo	☐ ₁	☐ ₂	
16. Sistema Urogenital	☐ ₁	☐ ₂	
17. Sistema Osteomioarticular	☐ ₁	☐ ₂	
18. Sistema Hemolinfopoyético	☐ ₁	☐ ₂	
19. Sistema Endocrino	☐ ₁	☐ ₂	

20. Otra (Cuál?):	☐ _1	☐ _2	

21. Peso: |_|_|_|_|. |_|_|_| Kg.

22. Índice de Karnofsky: 100 ☐_1 90 ☐_2 80 ☐_3 70 ☐_4 60 ☐_5 50 ☐_6 40 ☐_7
30 ☐_8 20 ☐_9 10 ☐_10

23. ¿El paciente presentó eventos adversos? Si ☐_1 No ☐_2

En caso de respuesta afirmativa complete el modelo de eventos adversos.

24. ¿El paciente interrumpió el tratamiento? Si ☐_1 No ☐_2

En caso de respuesta afirmativa complete el modelo de interrupción de tratamiento.

25. ¿El paciente falleció? Si ☐_1 No ☐_2

MODELO 6,8,10: EVALUACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO (Semana 2,4,6)

1. ¿El paciente asistió a la consulta? Si ☐_1 No ☐_2

En caso positivo indique:

2. Fecha de la Administración: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|

3. Hora de Inicio de la Administración: |_|_|_|: |_|_|_|

Signos vitales	Tensión Arterial (mmHg)	Frecuencia Cardíaca (min.)	Temperatura (°C)
1h	4. _ _ _	5. _ _ _	6. _ _ _ . _ _
3h	7. _ _ _	8. _ _ _	9. _ _ _ . _ _

10. Fecha del Examen Físico: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|

Examen Físico	Normal		Descripción (En caso de respuesta negativa)
	Si	No	
11. SNC	☐ _1	☐ _2	
12. OONG y Cuello	☐ _1	☐ _2	
13. Sistema Cardiovascular	☐ _1	☐ _2	
14. Sistema Respiratorio	☐ _1	☐ _2	

15. Sistema Digestivo	☐ ₁	☐ ₂	
16. Sistema Urogenital	☐ ₁	☐ ₂	
17. Sistema Osteomioarticular	☐ ₁	☐ ₂	
18. Sistema Hemolinfopoyético	☐ ₁	☐ ₂	
19. Sistema Endocrino	☐ ₁	☐ ₂	
20. Otra (Cuál?):	☐ ₁	☐ ₂	

21. Peso: Kg.

22. Índice de Karnofsky 100 ☐₁ 90 ☐₂ 80 ☐₃ 70 ☐₄ 60 ☐₅ 50 ☐₆ 40 ☐₇
30 ☐₈ 20 ☐₉ 10 ☐₁₀

LABORATORIO CLÍNICO

Examen	Valor	Fecha de Realización	Sign	Causa
Hemoglobina	23. g/L	24. /	25.	26.
Leucocitos totales	27. 10 ⁹ cell	28. /	29.	30.
Plaquetas	31. 10 ⁹ cell	32. /	33.	34.
TGP	35. UI	36. /	37.	38.
TGO	39. UI	40. /	41.	42.
Fosfatasa Alcalina	43. UI	44. /	45.	46.
Creatinina	47. mmol/L	48. /	49.	50.

Significación 1. Rango normal

2. Fuera del rango normal, no significativo
3. Fuera del rango normal, significativo
4. No se realizó

Causa: 1. Enfermedad en estudio

2. Debido al producto en estudio
3. Debido a una medicación concomitante
4. Enfermedad intercurrente
5. Otra (especifique) _____

51. Toma de Muestra para Respuesta HAMA Si ☐₁ No ☐₂

52. ¿El paciente presentó eventos adversos? Si ☐₁ No ☐₂

En caso de respuesta afirmativa complete el modelo de eventos adversos.

53. ¿El paciente interrumpió el tratamiento? Si ☐₁ No ☐₂

En caso de respuesta afirmativa complete el modelo de interrupción de tratamiento.

54. ¿El paciente falleció? Si ☐₁ No ☐₂

MODELO 11: EVALUACION DE LA RESPUESTA (Semana 8)

1. ¿El paciente asistió a la consulta? Si ☐₁ No ☐₂

En caso positivo registre a continuación todas las mediciones de las lesiones y clasifíquelas

Lesión *	Localización **	Fecha de Evaluación	Producto de los diámetros (mm)	Método Diagnóst. ***
1	²	³ / /	⁵	⁶
2	⁷	⁸ / /	¹⁰	¹¹
3	¹²	¹³ / /	¹⁵	¹⁶
4	¹⁷	¹⁸ / /	²⁰	²¹

* El número asignado a la lesión será utilizado en todo el CRD para identificar a la misma.

** 1. Frontal 7. Selar 13. IV Ventrículo
 2. Temporal 8. Paraselar 14. Hem. cerebeloso
 3. Parietal 9. Cuerpo Calloso 15. Bulbar
 4. Occipital 10. III Ventrículo 16. Protuberancial
 5. Basal 11. Ventríc. laterales 17. Mesocefálico
 6. Parasagital 12. Hipotálamo

*** 1. TAC contrastada 2. RMN

22. Suma de los Productos de los Diámetros Mayores de Lesiones: | | | | | mm

Respuesta Global al Tratamiento según Criterios de la OMS:

Fecha de Evaluación	Respuesta Lesión *
²³ / /	²⁴

* 1. Respuesta Completa 2. Respuesta Parcial 3. Enfermedad Estable
 4. Progresión

MODELO 12,13,15,16,18,19,21: EVALUACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO
(Mes 3,4,6,7,9,10,12)

1. ¿El paciente asistió a la consulta? Si ☐₁ No ☐₂

En caso positivo indique:

2. Fecha de la Administración: / /

3. Hora de Inicio de la Administración: :

Signos vitales	Tensión Arterial (mmHg)	Frecuencia Cardíaca (min.)	Temperatura (⁰ C)
1h	4.	5.	6. .
3h	7.	8.	9. .

10. Fecha del Examen Físico / /

Examen Físico	Normal		Descripción (En caso de respuesta negativa)
	Si	No	
11. SNC	☐ ₁	☐ ₂	
12. OONG y Cuello	☐ ₁	☐ ₂	
13. Sistema Cardiovascular	☐ ₁	☐ ₂	
14. Sistema Respiratorio	☐ ₁	☐ ₂	
15. Sistema Digestivo	☐ ₁	☐ ₂	
16. Sistema Urogenital	☐ ₁	☐ ₂	
17. Sistema Osteomioarticular	☐ ₁	☐ ₂	
18. Sistema Hemolinfopoyético	☐ ₁	☐ ₂	
19. Sistema Endocrino	☐ ₁	☐ ₂	
20. Otra (Cuál?):	☐ ₁	☐ ₂	

21. Peso: Kg.

22. Índice de Karnofsky 100 ☐₁ 90 ☐₂ 80 ☐₃ 70 ☐₄ 60 ☐₅ 50 ☐₆ 40 ☐₇

30 ☐₈ 20 ☐₉ 10 ☐₁₀

LABORATORIO CLÍNICO

Examen	Valor	Fecha de realización	Sign.	Causa
Hemoglobina	23. g/L	24. / /	25.	26.
Leucocitos totales	27. 10 ⁹ cell	28. / /	29.	30.

Plaquetas	31. _ _ _ 10 ⁹ cell	32. _ _ / _ _ / _ _	33. _	34. _
TGP	35. _ _ _ UI	36. _ _ / _ _ / _ _	37. _	38. _
TGO	39. _ _ _ UI	40. _ _ / _ _ / _ _	41. _	42. _
Fosfatasa Alcalina	43. _ _ _ UI	44. _ _ / _ _ / _ _	45. _	46. _
Creatinina	47. _ _ _ . _ _ mmol/L	48. _ _ / _ _ / _ _	49. _	50. _

Significación: 1. Rango normal

2. Fuera del rango normal, no significativo

3. Fuera del rango normal, significativo

4. No se realizó

Causa: 1. Enfermedad en Estudio

2. Debido al producto en estudio

3. Debido a una medicación
concomitante

4. Enfermedad intercurrente

5. Otra (especifique) _____

51. Toma de Muestra para Respuesta HAMA Si ☐₁ No ☐₂

52. ¿El paciente presentó eventos adversos? Si ☐₁ No ☐₂

En caso de respuesta afirmativa complete el modelo de eventos adversos.

53. ¿El paciente interrumpió el tratamiento? Si ☐₁ No ☐₂

En caso de respuesta afirmativa complete el modelo de interrupción de tratamiento.

54. ¿El paciente falleció? Si ☐₁ No ☐₂

MODELO 14, 17,20: EVALUACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO (Mes 5, 8,11)

1. ¿El paciente asistió a la consulta? Si ☐₁ No ☐₂

En caso positivo indique:

2. Fecha de la Administración: |_|_|/|_|_|/|_|_|

3. Hora de Inicio de la Administración: |_|_|:|_|_|

Signos vitales	Tensión Arterial (mmHg)	Frecuencia Cardiaca (min.)	Temperatura (⁰ C)
1h	4. _ _	5. _ _	6. _ _ . _
3h	7. _ _	8. _ _	9. _ _ . _

10. Fecha del Examen Físico |_|_|/|_|_|/|_|_|

Examen Físico	Normal		Descripción (En caso de respuesta negativa)
	Si	No	
11. SNC	☐ ₁	☐ ₂	
12. OONG y Cuello	☐ ₁	☐ ₂	
13. Sistema Cardiovascular	☐ ₁	☐ ₂	
14. Sistema Respiratorio	☐ ₁	☐ ₂	
15. Sistema Digestivo	☐ ₁	☐ ₂	
16. Sistema Urogenital	☐ ₁	☐ ₂	
17. Sistema Osteomioarticular	☐ ₁	☐ ₂	
18. Sistema Hemolinfopoyético	☐ ₁	☐ ₂	
19. Sistema Endocrino	☐ ₁	☐ ₂	
20. Otra (Cuál?):	☐ ₁	☐ ₂	

21. Peso: Kg.

22. Índice de Karnofsky 100 ☐₁ 90 ☐₂ 80 ☐₃ 70 ☐₄ 60 ☐₅ 50 ☐₆ 40 ☐₇

30 ☐₈ 20 ☐₉ 10 ☐₁₀

LABORATORIO CLÍNICO

Examen	Valor	Fecha de realización	Sign.	Causa
Hemoglobina	23. g/L	24. /	25.	26.
Leucocitos totales	27. 10 ⁹ cel	28. /	29.	30.
Plaquetas	31. 10 ⁹ cel	32. /	33.	34.
TGP	35. UI	36. /	37.	38.
TGO	39. UI	40. /	41.	42.
Fosfatasa Alcalina	43. UI	44. /	45.	46.
Creatinina	47. mmol/L	48. /	49.	50.

Significación: 1. Rango normal
2. Fuera del rango normal, no significativo
3. Fuera del rango normal, significativo
4. No se realizó

Causa: 1. Enfermedad en Estudio
2. Debido al producto en estudio
3. Debido a una medicación concomitante
4. Enfermedad intercurrente
5. Otra (especifique) _____

51. Toma de Muestra para Respuesta HAMA Si ☐₁ No ☐₂

Registre a continuación todas las mediciones de las lesiones y clasifíquelas

Lesión *	Localización **	Fecha de Evaluación	Producto de los diámetros (mm)	Método Diagnóst. ***
1	⁵²	⁵³ / /	⁵⁵	⁵⁶
2	⁵⁷	⁵⁸ / /	⁶⁰	⁶¹
3	⁶²	⁶³ / /	⁶⁵	⁶⁶
4	⁶⁷	⁶⁸ / /	⁷⁰	⁷¹

* El número asignado a la lesión será utilizado en todo el CRD para identificar a la misma.

** 1. Frontal 7. Selar 13. IV Ventrículo
2. Temporal 8. Paraselar 14. Hem. cerebeloso
3. Parietal 9. Cuerpo Calloso 15. Bulbar
4. Occipital 10. III Ventrículo 16. Protuberancial
5. Basal 11. Ventríc. laterales 17. Mesocefálico
6. Parasagital 12. Hipotálamo

*** 1. TAC contrastada 2. RMN

72. Suma de los Productos de los Diámetros Mayores de Lesiones: | | | | | mm

Respuesta Global al Tratamiento según Criterios de la OMS:

Fecha de Evaluación	Respuesta Lesión *
⁷³ / /	⁷⁴

* 1. Respuesta Completa 2. Respuesta Parcial 3. Enfermedad Estable
4. Progresión

77. ¿El paciente presentó eventos adversos? Si ☐₁ No ☐₂

En caso de respuesta afirmativa complete el modelo de eventos adversos.

78. ¿El paciente interrumpió el tratamiento? Si ☐₁ No ☐₂

En caso de respuesta afirmativa complete el modelo de interrupción de tratamiento.

79. ¿El paciente falleció? Si ☐₁ No ☐₂

MODELO 22: EVALUACIÓN DESPUES DEL TRATAMIENTO (Mes 13)

1. ¿El paciente asistió a la consulta? Si ☐₁ No ☐₂

En caso positivo indique:

2. Fecha del Examen Físico / /

Examen Físico	Normal		Descripción (En caso de respuesta negativa)
	Si	No	
3. SNC	☐ ₁	☐ ₂	
4. OONG y Cuello	☐ ₁	☐ ₂	
5. Sistema Cardiovascular	☐ ₁	☐ ₂	
6. Sistema Respiratorio	☐ ₁	☐ ₂	
7. Sistema Digestivo	☐ ₁	☐ ₂	
8. Sistema Urogenital	☐ ₁	☐ ₂	
9. Sistema Osteomioarticular	☐ ₁	☐ ₂	
10. Sistema Hemolinfopoyético	☐ ₁	☐ ₂	
11. Sistema Endocrino	☐ ₁	☐ ₂	
12. Otra (Cuál?):	☐ ₁	☐ ₂	

13. Peso: Kg.

14. Índice de Karnofsky 100 ☐₁ 90 ☐₂ 80 ☐₃ 70 ☐₄ 60 ☐₅ 50 ☐₆ 40 ☐₇
30 ☐₈ 20 ☐₉ 10 ☐₁₀

LABORATORIO CLÍNICO

Examen	Valor	Fecha de realización	Sign.	Causa
Hemoglobina	15. g/L	16. / /	17.	18.
Leucocitos totales	19. 10 ⁹ cell	20. / /	21.	22.
Plaquetas	23. 10 ⁹ cell	24. / /	25.	26.
TGP	27. UI	28. / /	29.	30.
TGO	31. UI	32. / /	33.	34.
Fosfatasa Alcalina	35. UI	36. / /	37.	38.
Creatinina	39. mmol/L	40. / /	41.	42.

Significación: 1. Rango normal

2. Fuera del rango normal, no significativo

3. Fuera del rango normal, significativo

4. No se realizó

Causa: 1. Enfermedad en Estudio

2. Debido al producto en estudio

3. Debido a una medicación
concomitante

4. Enfermedad intercurrente

5. Otra especifique) _____

43. ¿El paciente presentó eventos adversos? Si ☐₁ No ☐₂

En caso de respuesta afirmativa complete el modelo de eventos adversos.

44. ¿El paciente interrumpió el tratamiento? Si ☐₁ No ☐₂

En caso de respuesta afirmativa complete el modelo de interrupción de tratamiento.

45. ¿El paciente falleció? Si ☐₁ No ☐₂

MODELO 23: EVALUACIÓN FINAL (Mes 14)

1. ¿El paciente asistió a la consulta? Si ☐₁ No ☐₂

En caso positivo indique:

2. Fecha del Examen Físico / /

Examen Físico	Normal		Descripción (En caso de respuesta negativa)
	Si	No	
3. SNC	☐ ₁	☐ ₂	
4. OONG y Cuello	☐ ₁	☐ ₂	
5. Sistema Cardiovascular	☐ ₁	☐ ₂	
6. Sistema Respiratorio	☐ ₁	☐ ₂	
7. Sistema Digestivo	☐ ₁	☐ ₂	
8. Sistema Urogenital	☐ ₁	☐ ₂	
9. Sistema Osteomioarticular	☐ ₁	☐ ₂	
10. Sistema Hemolinfopoyético	☐ ₁	☐ ₂	
11. Sistema Endocrino	☐ ₁	☐ ₂	
12. Otra (Cuál?):	☐ ₁	☐ ₂	

13. Peso: Kg.

14. Índice de Karnofsky 100 ☐₁ 90 ☐₂ 80 ☐₃ 70 ☐₄ 60 ☐₅ 50 ☐₆ 40 ☐₇

30 ☐₈ 20 ☐₉ 10 ☐₁₀

LABORATORIO CLÍNICO

Examen	Valor	Fecha de realización	Sign.	Causa
Hemoglobina	15. g/L	16. / /	17.	18.
Leucocitos totales	19. 10 ⁹ cell	20. / /	21.	22.
Plaquetas	23. 10 ⁹ cell	24. / /	25.	26.
TGP	27. UI	28. / /	29.	30.

TGO	31. UI	32. / /	33.	34.
Fosfatasa Alcalina	35. UI	36. / /	37.	38.
Creatinina	47. . mmol/L	48. / /	49.	50.

Significación: 1. Rango normal

2. Fuera del rango normal, no significativo
3. Fuera del rango normal, significativo
4. No se realizó

Causa: 1. Enfermedad en Estudio

2. Debido al producto en estudio
3. Debido a una medicación concomitante
4. Enfermedad intercurrente
5. Otra (especifique)

Registre a continuación todas las mediciones de las lesiones y clasifíquelas

Lesión *	Localización **	Fecha de Evaluación	Producto de los diámetros (mm)	Método Diagnóst. ***
1	⁵¹	⁵² / /	⁵⁴	⁵⁵
2	⁵⁶	⁵⁷ / /	⁵⁹	⁶⁰
3	⁶¹	⁶² / /	⁶⁴	⁶⁵
4	⁶⁶	⁶⁷ / /	⁶⁹	⁷⁰

* El número asignado a la lesión será utilizado en todo el CRD para identificar a la misma.

- ** 1. Frontal 7. Selar 13. IV Ventrículo
2. Temporal 8. Paraselar 14. Hem. cerebeloso
3. Parietal 9. Cuerpo Calloso 15. Bulbar
4. Occipital 10. III Ventrículo 16. Protuberancial
5. Basal 11. Ventríc. laterales 17. Mesocefálico
6. Parasagital 12. Hipotálamo

*** 1. TAC contrastada 2. RMN

71. Suma de los Productos de los Diámetros Mayores de Lesiones: | | | | | mm

Respuesta Global al Tratamiento según Criterios de la OMS:

Fecha de Evaluación	Respuesta Lesión *
⁷² / /	⁷³

- * 1. Respuesta Completa 2. Respuesta Parcial 3. Enfermedad Estable
4. Progresión

76. ¿El paciente presentó eventos adversos? Si ☐₁ No ☐₂

En caso de respuesta afirmativa complete el modelo de eventos adversos.

77. ¿El paciente falleció? Si ☐₁ No ☐₂

MODELO 24, 25, 26, 27, 28: SEGUIMIENTO

1. ¿El paciente asistió a la consulta? Si ☐₁ No ☐₂

En caso positivo indique:

2. Fecha del Examen Físico / /

Examen Físico	Normal		Descripción (En caso de respuesta negativa)
	Si	No	
3. SNC	☐ ₁	☐ ₂	
4. OONG y Cuello	☐ ₁	☐ ₂	
5. Sistema Cardiovascular	☐ ₁	☐ ₂	
6. Sistema Respiratorio	☐ ₁	☐ ₂	
7. Sistema Digestivo	☐ ₁	☐ ₂	
8. Sistema Urogenital	☐ ₁	☐ ₂	
9. Sistema Osteomioarticular	☐ ₁	☐ ₂	
10. Sistema Hemolinfopoyético	☐ ₁	☐ ₂	
11. Sistema Endocrino	☐ ₁	☐ ₂	
12. Otra (Cuál?):	☐ ₁	☐ ₂	

13. Peso: / Kg.

14. Índice de Karnofsky 100 ☐₁ 90 ☐₂ 80 ☐₃ 70 ☐₄ 60 ☐₅ 50 ☐₆ 40 ☐₇

30 ☐₈ 20 ☐₉ 10 ☐₁₀

LABORATORIO CLÍNICO

Examen	Valor	Fecha de realización	Sign.	Causa
Hemoglobina	15. / g/L	16. / /	17.	18.
Leucocitos totales	19. / 10 ⁹ cell	20. / /	21.	22.
Plaquetas	23. 10 ⁹ cell	24. / /	25.	26.

TGP	27. UI	28. / /	29.	30.
TGO	31. UI	32. / /	33.	34.
Fosfatasa Alcalina	35. UI	36. / /	37.	38.
Creatinina	47. . mmol/L	48. / /	49.	50.

Significación: 1. Rango normal

2. Fuera del rango normal, no significativo

3. Fuera del rango normal, significativo

4. No se realizó

Causa: 1. Enfermedad en Estudio

2. Debido al producto en estudio

3. Debido a una medicación

concomitante

4. Enfermedad intercurrente

5. Otra (especifique) _____

Registre a continuación todas las mediciones de las lesiones y clasifíquelas

Lesión *	Localización **	Fecha de Evaluación	Producto de los diámetros (mm)	Método Diagnóst. ***
1	⁵¹	⁵² / /	⁵⁴	⁵⁵
2	⁵⁶	⁵⁷ / /	⁵⁹	⁶⁰
3	⁶¹	⁶² / /	⁶⁴	⁶⁵
4	⁶⁶	⁶⁷ / /	⁶⁹	⁷⁰

* El número asignado a la lesión será utilizado en todo el CRD para identificar a la misma.

** 1. Frontal

2. Temporal

3. Parietal

4. Occipital

5. Basal

6. Parasagital

7. Selar

8. Paraselar

9. Cuerpo Caloso

10. III Ventrículo

11. Ventríc. laterales

12. Hipotálamo

13. IV Ventrículo

14. Hem. cerebeloso

15. Bulbar

16. Protuberancial

17. Mesocefálico

*** 1. TAC contrastada

2. RMN

71. Suma de los Productos de los Diámetros Mayores de Lesiones: | | | | | mm

Respuesta Global al Tratamiento según Criterios de la OMS:

Fecha de Evaluación	Respuesta Lesión*
⁷² / /	⁷³

- * 1. Respuesta Completa 2. Respuesta Parcial 3. Enfermedad Estable
4. Progresión

76. ¿El paciente presentó eventos adversos? Si ☐₁ No ☐₂

En caso de respuesta afirmativa complete el modelo de eventos adversos.

77. ¿El paciente falleció? Si ☐₁ No ☐₂

MODELO 29: RADIOTERAPIA

Administración	Fecha	Dosis Diaria	Dosis Acumulativa
1	1. _ _ / _ _ / _ _	2. _ _ cGy	3. _ _ _ cGy
2	4. _ _ / _ _ / _ _	5. _ _ cGy	6. _ _ _ cGy
3	7. _ _ / _ _ / _ _	8. _ _ cGy	9. _ _ _ cGy
4	10. _ _ / _ _ / _ _	11. _ _ cGy	12. _ _ _ cGy
5	13. _ _ / _ _ / _ _	14. _ _ cGy	15. _ _ _ cGy
6	16. _ _ / _ _ / _ _	17. _ _ cGy	18. _ _ _ cGy
7	19. _ _ / _ _ / _ _	20. _ _ cGy	21. _ _ _ cGy
8	22. _ _ / _ _ / _ _	23. _ _ cGy	24. _ _ _ cGy
9	25. _ _ / _ _ / _ _	26. _ _ cGy	27. _ _ _ cGy
10	28. _ _ / _ _ / _ _	29. _ _ cGy	30. _ _ _ cGy
11	31. _ _ / _ _ / _ _	32. _ _ cGy	33. _ _ _ cGy
12	34. _ _ / _ _ / _ _	35. _ _ cGy	36. _ _ _ cGy
13	37. _ _ / _ _ / _ _	38. _ _ cGy	39. _ _ _ cGy
14	40. _ _ / _ _ / _ _	41. _ _ cGy	42. _ _ _ cGy
15	43. _ _ / _ _ / _ _	44. _ _ cGy	45. _ _ _ cGy
16	46. _ _ / _ _ / _ _	47. _ _ cGy	48. _ _ _ cGy
17	49. _ _ / _ _ / _ _	50. _ _ cGy	51. _ _ _ cGy
18	52. _ _ / _ _ / _ _	53. _ _ cGy	54. _ _ _ cGy
19	55. _ _ / _ _ / _ _	56. _ _ cGy	57. _ _ _ cGy
20	58. _ _ / _ _ / _ _	59. _ _ cGy	60. _ _ _ cGy
21	61. _ _ / _ _ / _ _	62. _ _ cGy	63. _ _ _ cGy
22	64. _ _ / _ _ / _ _	65. _ _ cGy	66. _ _ _ cGy
23	67. _ _ / _ _ / _ _	68. _ _ cGy	69. _ _ _ cGy
24	70. _ _ / _ _ / _ _	71. _ _ cGy	72. _ _ _ cGy
25	73. _ _ / _ _ / _ _	74. _ _ cGy	75. _ _ _ cGy
26	76. _ _ / _ _ / _ _	77. _ _ cGy	78. _ _ _ cGy
27	79. _ _ / _ _ / _ _	80. _ _ cGy	81. _ _ _ cGy
28	82. _ _ / _ _ / _ _	83. _ _ cGy	84. _ _ _ cGy

29	85. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	86. _ _ _ cGy	87. _ _ _ _ cGy
30	88. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	89. _ _ _ cGy	90. _ _ _ _ cGy

MODELO 30: TRATAMIENTO CONCOMITANTE

Nombre del Medicamento	Dosis (mg)	Indicación	Fecha Inicio	Fecha Final
1.	2. _ _ _	3.	4. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	5. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
5.	6. _ _ _	7.	8. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	9. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
10.	11. _ _ _	12.	13. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	14. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
15.	16. _ _ _	17.	18. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	19. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
20.	21. _ _ _	22.	23. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	24. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
25.	26. _ _ _	27.	28. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	29. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
30.	31. _ _ _	32.	33. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	34. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
35.	36. _ _ _	37.	38. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	39. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
40.	41. _ _ _	42.	43. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	44. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
45.	46. _ _ _	47.	48. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	49. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
50.	51. _ _ _	52.	53. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	54. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
55.	56. _ _ _	57.	58. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	59. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
60.	61. _ _ _	62.	63. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	64. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
65.	66. _ _ _	67.	68. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	69. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
70.	71. _ _ _	72.	73. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	74. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
75.	76. _ _ _	77.	78. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	79. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
80.	81. _ _ _	82.	83. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	84. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
85.	86. _ _ _	87.	88. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	89. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
90.	91. _ _ _	92.	93. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	94. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _

MODELO 31: EVALUACION RESPUESTA HAMA

Muestra	Fecha Toma de Muestra	Fecha Realización Test HAMA	Positivo	
			Si	No
Día 0	1. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	2. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	☐ ₁	☐ ₂
Semana 2	3. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	4. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	☐ ₁	☐ ₂
Semana 4	5. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	6. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	☐ ₁	☐ ₂
Semana 6	7. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	8. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	☐ ₁	☐ ₂
Mes 3	9. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	10. _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	☐ ₁	☐ ₂

Mes 4	11.	12.	☐ ₁	☐ ₂
Mes 5	13.	14.	☐ ₁	☐ ₂
Mes 6	15.	16.	☐ ₁	☐ ₂
Mes 7	17.	18.	☐ ₁	☐ ₂
Mes 8	19.	20.	☐ ₁	☐ ₂
Mes 9	21.	22.	☐ ₁	☐ ₂
Mes 10	23.	24.	☐ ₁	☐ ₂
Mes 11	25.	26.	☐ ₁	☐ ₂
Mes 12	27.	28.	☐ ₁	☐ ₂
Mes 13	29.	30.	☐ ₁	☐ ₂
Mes 14	31.	32.	☐ ₁	☐ ₂

MODELO 32: EVENTOS ADVERSOS

Evento Adverso	Fecha Aparición	Fecha Terminación	Relación Prod Inv	Grado CTC	Si EAS marque ✓
1.	2.	3.	4.	5.	6.
7.	8.	9.	10.	11.	12.
15.	14.	15.	16.	17.	18.
19.	20.	21.	22.	23.	24.
25.	26.	27.	28.	29.	30.
31.	32.	33.	34.	35.	36.
37.	38.	39.	40.	41.	42.
43.	44.	45.	46.	47.	48.
49.	50.	51.	52.	53.	54.
55.	56.	57.	58.	59.	60.
61.	62.	63.	64.	65.	66.
67.	68.	69.	70.	71.	72.
73.	74.	75.	76.	77.	78.
79.	80.	81.	82.	83.	84.
85.	86.	87.	88.	89.	90.
91.	92.	93.	94.	95.	96.
97.	98.	99.	100.	101.	102.
103.	104.	105.	106.	107.	108.
109.	110.	111.	112.	113.	114.
115.	116.	117.	118.	119.	120.
121.	122.	123.	124.	125.	126.

127. ☐	128. ☐	129. ☐	130. ☐	131. ☐	132. ☐
133. ☐	134. ☐	135. ☐	136. ☐	137. ☐	138. ☐
139. ☐	140. ☐	141. ☐	142. ☐	143. ☐	144. ☐
145. ☐	146. ☐	147. ☐	148. ☐	149. ☐	150. ☐
151. ☐	152. ☐	153. ☐	154. ☐	155. ☐	156. ☐
157. ☐	158. ☐	159. ☐	160. ☐	161. ☐	162. ☐
163. ☐	164. ☐	165. ☐	166. ☐	167. ☐	168. ☐
169. ☐	170. ☐	171. ☐	172. ☐	173. ☐	174. ☐
175. ☐	176. ☐	177. ☐	178. ☐	179. ☐	180. ☐
181. ☐	182. ☐	183. ☐	184. ☐	185. ☐	186. ☐
187. ☐	188. ☐	189. ☐	190. ☐	191. ☐	192. ☐
193. ☐	194. ☐	195. ☐	196. ☐	197. ☐	198. ☐
199. ☐	200. ☐	201. ☐	202. ☐	203. ☐	204. ☐
205. ☐	206. ☐	207. ☐	208. ☐	209. ☐	210. ☐
211. ☐	212. ☐	213. ☐	214. ☐	215. ☐	216. ☐
217. ☐	218. ☐	219. ☐	220. ☐	221. ☐	222. ☐
223. ☐	224. ☐	225. ☐	226. ☐	227. ☐	228. ☐
229. ☐	230. ☐	231. ☐	232. ☐	233. ☐	234. ☐
235. ☐	236. ☐	237. ☐	238. ☐	239. ☐	240. ☐
241. ☐	242. ☐	243. ☐	244. ☐	245. ☐	246. ☐
247. ☐	248. ☐	249. ☐	250. ☐	251. ☐	252. ☐
253. ☐	254. ☐	255. ☐	256. ☐	257. ☐	258. ☐
259. ☐	260. ☐	261. ☐	262. ☐	263. ☐	264. ☐
265. ☐	266. ☐	267. ☐	268. ☐	269. ☐	270. ☐
271. ☐	272. ☐	273. ☐	274. ☐	275. ☐	276. ☐

Evento Adverso:

- | | | |
|---------------------------|------------------------|------------------------|
| 1. Radiodermatitis húmeda | 9. Dolores óseos | 17. Alergia |
| 2. Radiodermatitis seca | 10. Broncoespasmo | 18. Sensación de calor |
| 3. Disfagia | 11. Shock anafiláctico | 19. Hipotensión |
| 4. Mucositis | 12. Náuseas | 20. Otros ¿Cual? |
| 5. Laringitis | 13. Diarreas | _____ |
| 6. Fiebre | 14. Hipertensión | _____ |
| 7. Vómitos | 15. Disnea | |
| 8. Cefalea | 16. Temblores | |

MODELO 33: INTERRUPCIÓN DE TRATAMIENTO

1. Fecha de Interrupción: |_|_|/|_|_|/|_|_|

Causa de Interrupción	Si	No
2. A solicitud del paciente.	☐ ₁	☐ ₂
3. Muerte intercurrente.	☐ ₁	☐ ₂
4. Pérdida de seguimiento del paciente y desconocimiento de la evolución durante x meses.	☐ ₁	☐ ₂
5. Reacción adversa muy severa según CTCAE	☐ ₁	☐ ₂
6. Progresión de la enfermedad.	☐ ₁	☐ ₂

7. ¿El paciente falleció? Si ☐₁ No ☐₂

En caso de respuesta afirmativa indique:

8. Fecha de Fallecimiento: |_|_|/|_|_|/|_|_|

9. Causa de Fallecimiento: _____

_____.

Anexo 5: Tablas 2, 5 y 7

Tabla 2: Distribución de los pacientes incluidos en el EC Fase III según: Tipo histológico, localización tumoral, grupo de tratamiento asignado, grado de resección tumoral, dosis de RT, dosis de AcM/placebo y tiempo de supervivencia.

	# asignado	Iniciales Paciente	Histología	Localización Tumoral	Tratamiento asignado	GRQ	Dosis RT (cGy)	Dosis Nimotuzumab /placebo	SV (meses)
1	1	BAP	GBM	TP	Control	P	5800	6	18.5
2	2	LMV	GBM	T	Nimotuzumab	T	6000	15	12
3	3	JCM	GBM	F	Nimotuzumab	T	5600	18	17
4	4	JJA	GBM	TP	Control	B	5800	6	10.5
5	5	RPD	GBM	FP	Nimotuzumab	P	3800	4	2.9
6	6	JSP	GBM	F	Control	ST	6000	8	7.8
7	7	JMH	GBM	F	Control	ST	6000	8	6.5
8	8	LNH	GBM	FT	Nimotuzumab	P	1600	1	2.8
9	9	NIQ	GBM	F	Control	ST	1800	1	1.2
10	11	PPG	GBM	P	Control	P	1600	1	2.4
11	12	PLO	GBM	FP	Nimotuzumab	P	1600	1	2.5
12	13	WBD	GBM	FP	Nimotuzumab	B	6000	17	52.6
13	14	IRC	GBM	PO	Control	P	6000	6	4
14	15	JBM	GBM	P	Control	P	5800	9	8.7
15	16	AMB	GBM	F	Nimotuzumab	ST	6000	12	16.1
16	17	ECC	GBM	F	Control	ST	6000	13	21.9
17	18	OEC	GBM	O	Nimotuzumab	P	5600	7	4.9
18	19	MBR	GBM	TP	Nimotuzumab	B	5600	11	8.4
19	20	ACM	GBM	PO	Control	B	5600	11	8.4
20	21	NDM	GBM	T	Control	ST	6000	16	20.9
21	22	ECH	GBM	F	Nimotuzumab	ST	6000	14	50.3
22	23	EBC	GBM	T	Control	ST	5620	12	13.6
23	24	MHC	GBM	T	Nimotuzumab	B	5600	10	7
24	25	APL	GBM	F	Nimotuzumab	ST	6000	17	41.4
25	26	NAL	GBM	TP	Control	P	5800	7	4.6
26	27	MAT	GBM	F	Nimotuzumab	ST	6000	17	17.8
27	28	MBS	GBM	P	Control	T	6000	17	15.8
28	29	FMA	GBM	FTP	Nimotuzumab	P	1600	2	4.7
29	30	YPP	GBM	PO	Control	B	5600	7	4.5
30	31	JRC	AA	F	Nimotuzumab	ST	5800	17	64.6
31	32	JLA	AA	P	Control	B	5600	15	60.3
32	33	ELG	AA	TP	Nimotuzumab	B	6000	17	33.1

GRQ=Grado de resección tumoral quirúrgica: T: Resección total; ST: Resección subtotal; P: Resección parcial; B: Biopsia.

Localización tumoral = F: Lóbulo Frontal; P: L. Parietal; T: L. Temporal; O: L. Occipital; FP, FT, TP, FTP, PO: combinaciones; H. Cerebeloso: Hemisferio Cerebeloso.

Histología= AA: Astrocitoma Anaplásico; GBM: Glioblastoma Multiforme

Anexo 5: Tablas 2, 5 y 7

Tabla 2: Distribución de los pacientes incluidos en el EC Fase III según: Tipo histológico, localización tumoral, grupo de tratamiento asignado, grado de resección tumoral, dosis de RT, dosis de AcM/placebo y tiempo de supervivencia.

33	34	NMR	AA	F	Control	ST	6000	17	19.8
34	35	ELD	AA	FTP	Control	P	1800	2	2.8
35	36	MBB	AA	F	Nimotuzumab	ST	5800	17	40.4
36	37	JEV	AA	O	Control	B	6000	16	30.5
37	38	OOC	AA	T	Nimotuzumab	B	6000	17	52.5
38	39	YRA	AA	P	Nimotuzumab	ST	6000	15	56.4
39	40	YOQ	AA	TP	Control	T	6000	14	46.3
40	41	ARC	AA	FP	Control	P	3200	3	2.6
41	42	RCG	AA	T	Nimotuzumab	B	5800	17	53.1
42	43	JDP	AA	P	Nimotuzumab	T	6000	17	44.8
43	44	LOM	AA	FTP	Control	P	6000	7	5.2
44	45	LVC	AA	TP	Nimotuzumab	B	6000	17	18.2
45	46	MCE	AA	TO	Control	P	6000	17	18.2
46	47	RCP	AA	Tallo Cerebral	Control	B	6000	16	18.2
47	48	BFL	AA	FT	Nimotuzumab	B	5800	17	18.2
48	49	MAA	AA	FP	Control	P	5800	15	14.2
49	50	RPR	AA	P	Nimotuzumab	T	6000	15	59.1
50	51	SRO	AA	PO	Control	P	5600	6	4.6
51	53	VTQ	AA	P	Control	B	5800	17	56.5
52	54	EPC	AA	F	Nimotuzumab	ST	6000	17	48.2
53	55	RPA	AA	TP	Control	B	6000	17	17.6
54	57	NRO	AA	F	Control	ST	6000	16	14.6
55	59	NGG	AA	P	Nimotuzumab	ST	6000	6	5.5
56	60	MEG	AA	F	Control	T	6000	17	43.2
57	63	MFA	AA	FP	Nimotuzumab	B	5600	6	18.5
58	64	SRA	AA	F	Control	ST	5800	6	37.3
59	65	MVG	AA	FTP	Control	P	3800	4	3.1
60	66	RAM	AA	FP	Nimotuzumab	P	5800	11	16.5
61	67	JHC	AA	P	Control	ST	6000	17	16.2
62	69	OAQ	AA	TP	Control	P	6000	17	18.1
63	70	MAA	AA	T	Nimotuzumab	ST	6000	17	25.7
64	71	SMB	AA	H.Cerebeloso	Nimotuzumab	ST	6000	14	17.2
65	72	YAA	AA	TP	Control	B	6000	12	13.4
66	73	LMG	AA	F	Control	ST	5800	15	21.7

GRQ=Grado de resección tumoral quirúrgica: T: Resección total; ST: Resección subtotal; P: Resección parcial; B: Biopsia.

Localización tumoral = F: Lóbulo Frontal; P: L. Parietal; T: L. Temporal; O: L. Occipital; FP, FT, TP, FTP, PO: combinaciones; H. Cerebeloso: Hemisferio Cerebeloso.

Histología= AA: Astrocitoma Anaplásico; GBM: Glioblastoma Multiforme

Anexo 5: Tablas 2, 5 y 7

Tabla 2: Distribución de los pacientes incluidos en el EC Fase III según: Tipo histológico, localización tumoral, grupo de tratamiento asignado, grado de resección tumoral, dosis de RT, dosis de AcM/placebo y tiempo de supervivencia.

67	74	MGR	AA	FTP	Nimotuzumab	P	5800	11	10.6
68	75	PAM	AA	PO	Control	P	6000	7	13.6
69	77	CTB	AA	FP	Control	P	6000	13	13.4
70	78	SEF	AA	T	Nimotuzumab	ST	6000	17	12.9

GRQ=Grado de resección tumoral quirúrgica: T: Resección total; ST: Resección subtotal; P: Resección parcial; B: Biopsia.
Localización tumoral = F: Lóbulo Frontal; P: L. Parietal; T: L. Temporal; O: L. Occipital; FP, FT, TP, FTP, PO: combinaciones; H. Cerebeloso: Hemisferio Cerebeloso.
Histología= AA: Astrocitoma Anaplásico; GBM: Glioblastoma Multiforme

Tabla 5: Cronograma del EC Fase III “Uso del AcM nimotuzumab y radioterapia en pacientes operados de gliomas de alto grado de malignidad”

	Pre- Inclusión			S1	S2	S3	S4	S5	S6	S8	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9	Mes10	Mes11	Mes12	Mes13	Mes14
	Cons.1	Prim. Eval.																				
Confirmación de Biopsia	X		INCLUSIÓN EN EL ENSAYO CLÍNICO																			
Consentimiento informado	X																					
Eval. GRT x Imagenología	X																					
Análisis Sanguíneos	X				X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Planificación de RT	X																					
Evaluación de Criterios de Inclusión		X																				
Historia Clínica Completa		X																				
Interrogatorio		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Signos Vitales		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Examen Físico		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Evaluación KPS		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Estudios Imagenológicos	X									X			X			X			X			X
RT según Esquema				X	X	X	X	X	X													
AcM o placebo				X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Evaluación respuesta										X			X			X			X			X
Evaluación de EAs				X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Leyenda:

Cons. 1: Primera Consulta; Prim. Eval.: Segunda Consulta o Primera Evaluación; Eval. GRT x Imagenología: Evaluación Imagenológica del Grado de Resección Tumoral; RT: Radioterapia; KPS: Escala de Karnofsky; EAs: Eventos Adversos. S1, S2, ...S8: Semana 1, 2...8

Tabla 5: Cronograma del EC Fase III “Uso del AcM nimotuzumab y radioterapia en pacientes operados de gliomas de alto grado de malignidad”

Leyenda:

Cons. 1: Primera Consulta; Prim. Eval.: Segunda Consulta o Primera Evaluación; Eval. GRT x Imagenología: Evaluación Imagenológica del Grado de Resección Tumoral; RT: Radioterapia; KPS: Escala de Karnofsky; EAs: Eventos Adversos. S1, S2, ...S8: Semana 1, 2...8

Tabla 7: Caracterización de la población del EC Fase III. Distribución por grupos de tratamiento. Frecuencias y porcentajes.

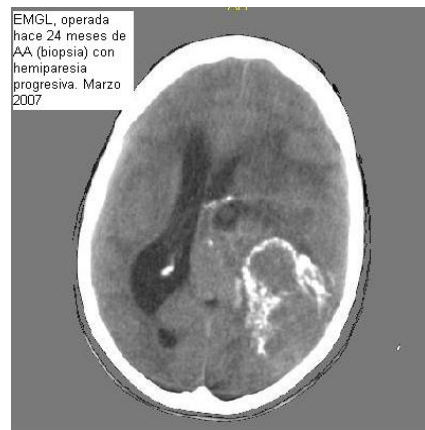
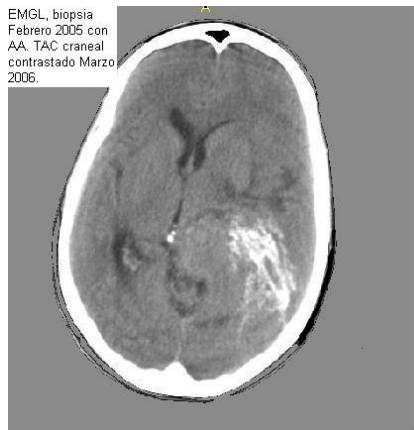
Variables	Total	Porcentaje	Control		Nimotuzumab	
			Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Histología						
AA	41	58,6	23	56,1%	18	43,9%
GBM	29	41,4	15	51,7%	14	48,3%
Edad (Media)	46,3		45,5		47,2	
Grupos de Edades	p=0,8111					
Menor de 50	40	57,1	21	52,5 %	19	47,5 %
Mayor de 50	30	42,9	17	56,7 %	13	43,3 %
Sexo	p=0.326					
Masculino	40	57,1	19	47,5%	21	52,5%
Femenino	30	42,9	19	63,3%	11	36,7%
KPS pre tratamiento	p=0,035					
80-100	50	71,4	23	46,0%	27	54,0%
60-70	20	28,6	15	75,0%	5	25,0%

Anexo 6: Figura 1 y Casos Clínicos.

Figura 1: Paciente MAG, operada de GBM y bajo tratamiento con nimotuzumab. Tras la 6ta dosis comenzó a desarrollar un rash de ligero a moderado en la cara y miembros superiores. Fue tratada sintomáticamente y no fue suspendido el tratamiento con el monoclonal.



Casos Clínicos:

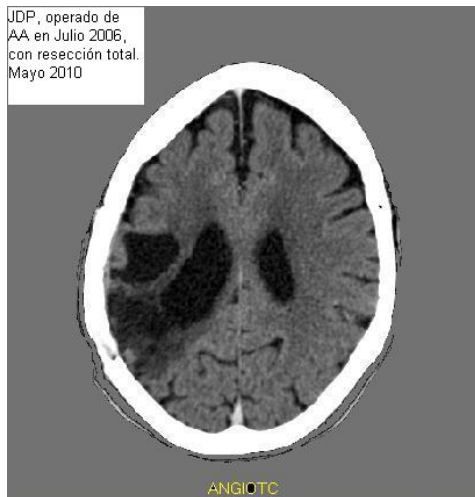


Caso #1: TAC de cráneo contrastada al año de biopsia por AA, 60 Gy de RT concomitante con nimotuzumab y luego dosis de mantenimiento por 1 año (17 dosis). Se mantuvo con una puntuación en la KPS de 100 puntos durante casi dos años (23 meses). Viva al momento del cierre del EC. SV: 27 meses. Fallece un año después por progresión tumoral.

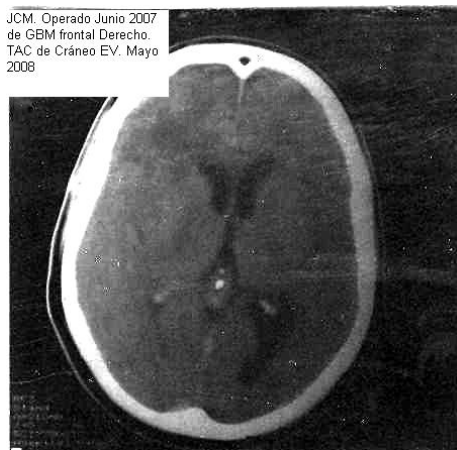
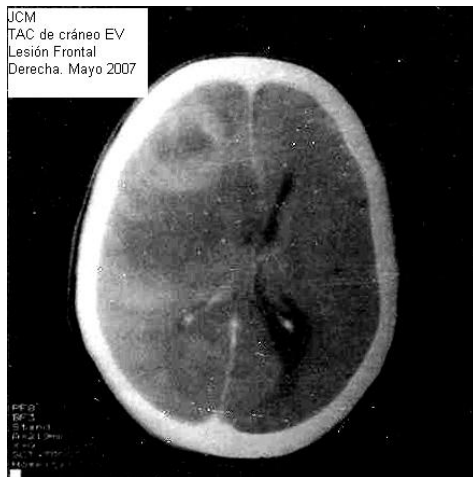


Caso #2: TAC de cráneo contrastado a los 2 años de operado de AA con resección mayor del 90 por ciento, 5400 cGy de RT concomitante con nimotuzumab y luego inmunoterapia de mantenimiento por un año (17 dosis de nimotuzumab). Se mantuvo con una puntuación en la KPS de 90 (paresia crural -1 y disfasia motora) por casi 5 años. Estado al momento de cierre del EC: vivo. SV: 59.1 meses. EAs: neumonía que conllevó a hospitalización tras 12 dosis de nimotuzumab que posteriormente continuó administrándose.

Casos Clínicos:

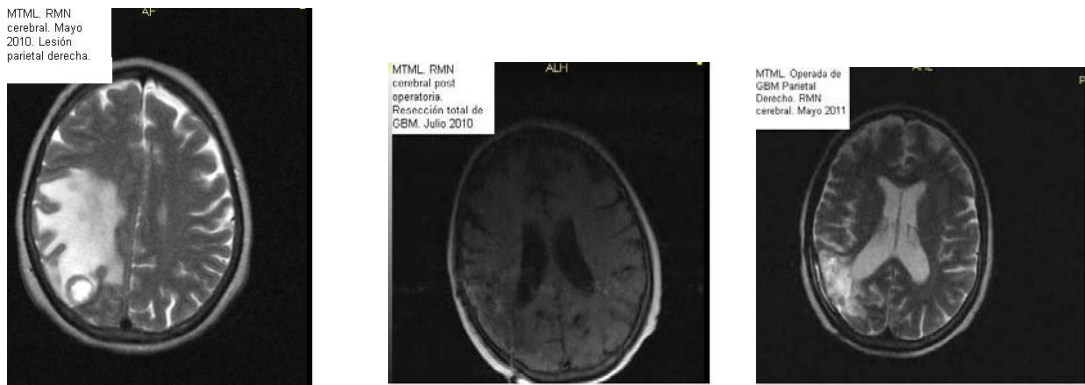


Caso #3: TAC de cráneo contrastado a los 4 años de operado de AA con resección total, 60 Gy de RT concomitante con nimotuzumab y luego dosis de mantenimiento por un año. (17 dosis). Se mantuvo con una puntuación de 100 puntos. Vivo al momento del cierre del EC. SV: 44.8 meses. EAs: escalofríos y febrícula, durante y luego la administración de la infusión. A los 4 y medio años de operado se detecta una lesión tumoral contralateral al AA operado (RMN cerebral) que se reseca totalmente y resultó ser una metástasis cerebral de ADC de pulmón. Falleció ocho meses después por complicaciones respiratorias.

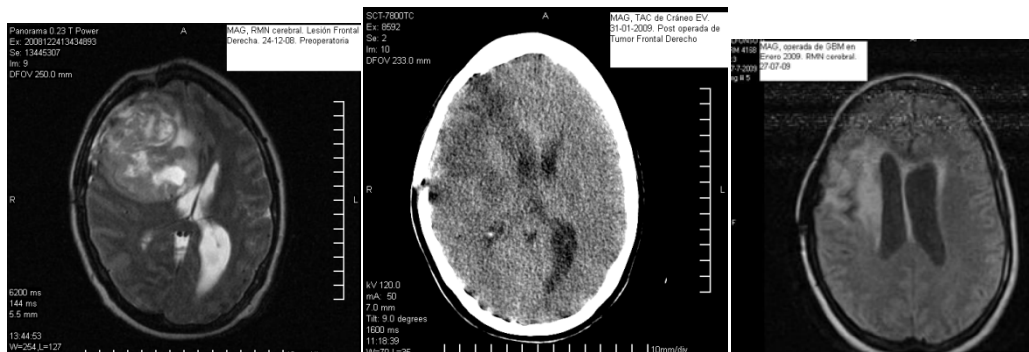


Caso #4: TAC de Cráneo EV preoperatoria y al año de tratamiento por GBM con resección total. 5620 cGy de RT concomitante con nimotuzumab y luego dosis de mantenimiento por un año (18 dosis). Se mantuvo con un KPS de 100 puntos hasta un mes antes del fallecimiento por deterioro neurológico (progresión tumoral). SV: 17 meses.

Casos Clínicos:



Caso #5: RMN pre operatoria, postoperatoria (operada de GBM con resección total guiada por US transoperatorio) y al año de tratamiento, con RT con dosis de 5940 cGy concomitante con nimotuzumab y dos dosis más de mantenimiento por abandono del mismo por solicitud propia (8 dosis total) (1600 mg). Al momento del cierre del EC estaba viva. KPS: 80 puntos (camina con alguna ayuda). SV: 13.4 meses. Falleció 4 meses más tarde por empeoramiento neurológico.



Caso #6: RMN preoperatoria y TAC de cráneo EV postoperatorio de GBM frontal derecho con resección total. RT con dosis de 60 Gy concomitante con nimotuzumab y dosis de mantenimiento por un año (17 dosis). RMN cerebral tras 10 dosis de nimotuzumab y RT. Al momento del cierre del EC estaba viva. SV: 17.3 meses. KPS: 80 puntos. Se reintervino quirúrgicamente a los 18 meses de operada y falleció 3 meses más tarde complicaciones de la cirugía y progresión tumoral.