

Nimotuzumab concurrente con radioterapia y mantenimiento en pacientes con gliomas de alto grado, en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, 2015-2019

Nimotuzumab Concurrent with Radiotherapy and Maintenance in Patients with High-degree Gliomas, National Institute of Oncology and Radiobiology, 2015-2019

Lázara Yaniet Martínez Espinosa^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-2837-4149>

Daniel Ricardo Martínez Ávila¹ <https://orcid.org/0000-0002-3987-1191>

Víctor Manuel Medina Pérez¹ <http://orcid.org/0000-0003-0044-0615>

Ramón Ropero Toirac¹ <http://orcid.org/0000-0001-9613-983>

Edelberto Gámez Pérez¹ <http://orcid.org/0000-0002-2831-3215>

Rafael Isaia Reyes Velázquez¹ <https://orcid.org/0000-0002-2918-8809>

Ivonne Chong Rivas¹ <https://orcid.org/0000-0001-6377-0166>

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

*Autora para la correspondencia: yani@inor.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los gliomas son los tumores cerebrales más frecuentes del sistema nervioso central, el Glioblastoma Multiforme es el más agresivo de ellos. El Nimotuzumab ha demostrado inhibir la proliferación y angiogénesis de gliomas.

Objetivo: Caracterizar a pacientes con diagnóstico de tumor glial de alto grado tratados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, en el período comprendido entre los años 2016-2018.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes inscritos en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología por tumores gliales de alto grado, desde noviembre del 2015 hasta enero del 2019. Se revisaron 18 historias clínicas. Un grupo de pacientes recibió Temozolamina/Nimotuzumab concurrente con radioterapia, según la

disponibilidad, y otro grupo de pacientes fueron tratados con Nimotuzumab/Radioterapia, al concluir esta primera fase se comenzó con la fase de mantenimiento.

Resultados: El 61,1 % de los pacientes se le diagnosticó Glioblastoma Multiforme mientras que el 38,8 % presentó Astrocitoma Anaplásico, la mediana de edad fue 41,16 años. La resección completa del tumor solo fue posible en el 27,7 %. La radioterapia fue entregada a todos los pacientes a la dosis estándar (60Gy). Los pacientes con Astrocitoma Anaplásico y Glioblastoma Multiforme tuvieron una mediana superior de supervivencia global que la presentada en el estudio fase II cubano.

Conclusiones: EL Nimotuzumab es un fármaco bien seguro, asociado a la temozolamida produce una mayor tasa de respuesta en pacientes con gliomas de alto grado.

Palabras clave: glioblastoma multiforme; astrocitoma anaplásico; nimotuzumab; concurrencia; tratamiento de mantenimiento.

ABSTRACT

Introduction: Gliomas are the most frequent brain tumors of the central nervous system. Glioblastoma multiforme is the most aggressive of them. Nimotuzumab has been shown to inhibit the proliferation and angiogenesis of gliomas.

Objective: To characterize patients with a diagnosis of high-grade glial tumor and treated at the National Institute of Oncology and Radiobiology, in the period between 2016 and 2018.

Methods: A descriptive and retrospective study was carried out with patients registered in the National Institute of Oncology and Radiobiology for high-grade glial tumors, from November 2015 to January 2019. 18 medical records were reviewed. One group of patients received temozolamine/mimotuzumab concurrent with radiotherapy, based on availability, and another group of patients were treated with nimotuzumab/radiotherapy. At the end of this first phase, the maintenance phase was started.

Results: 61.1% of the patients were diagnosed with glioblastoma multiforme, while 38.8% had anaplastic astrocytoma. The median age was 41.16 years. Complete tumor resection was only possible in 27.7%. Radiotherapy was given to all patients at standard dose (60 Gy). Patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme had a higher median overall survival than the one presented in the Cuban phase-II study.

Conclusions: Nimotuzumab is a very safe drug; combined with temozolamine, it produces a higher response rate in patients with high-grade gliomas.

Keywords: glioblastoma multiforme; anaplastic astrocytoma; nimotuzumab; concurrence; maintenance treatment.

Recibido: 05/03/2020

Aceptado: 17/03/2020

Introducción

Los gliomas son los tumores cerebrales más frecuentes, representan el 81 % de los tumores primarios intracraneales. El Glioblastoma Multiforme (GBM) es el más agresivo de ellos, con una supervivencia media de 14,6 meses si la enzima metilguanina–metiltransferasa (MGMT) está metilada.⁽¹⁾ Su incidencia global es < 10 por 100 000 personas, pero se ha incrementado en la última década.⁽²⁾ A pesar, de las mejoras en los tratamientos multimodales (cirugía, radioterapia concurrente con temozolamida y posterior tratamiento adyuvante con este agente alquilante y más, recientemente la terapia de campo eléctrico alternante,^(2,3) sólo del 15 al 20 % de los pacientes estarán vivos a los 5 años y ninguna terapia ha demostrado gran beneficio en la enfermedad recurrente.⁽⁴⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2016, integró a la clasificación aspectos histológicos y aspectos moleculares; así tenemos que en la actualidad los gliomas de alto grado se clasifican en tres grupos (enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH) mutada, IDH no mutada y No especificado) lo cual tiene solo implicación pronóstica.⁽⁵⁾

Acorde a la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer GLOBOCAN reportó que en el 2018, los tumores malignos del sistema nervioso central (SNC) tuvieron una incidencia de 296 851 pacientes y una mortalidad de 241 037. En el análisis por regiones, el Caribe tuvo menor riesgo acumulado de incidencia y mortalidad 0,34 % / 0,26 % mientras que América del Norte y Europa, exhibieron mayor riesgo de incidencia 0,52 % para ambos continentes, el riesgo para la mortalidad fue 0,36 % y 0,45 % en América del Norte y Europa respectivamente.⁽⁶⁾

En Cuba se reportó en el anuario estadístico de 2018, 304 fallecimientos en las féminas por tumores del encéfalo, con una tasa de 5,4 por cada 100 000 habitantes y en los hombre 314 muertes para una tasa de 5,6 por cada 100 000 habitantes,⁽⁷⁾ en ambos sexos, los tumores del

SNC no se encuentran dentro de las diez primeras causas de incidencia ni mortalidad, así también se comporta en el mundo.⁽⁶⁾

En la práctica clínica los factores pronósticos tradicionales incluyen el estado general, la localización del tumor, la edad del paciente, estado de la enzima IDH y la extensión de la cirugía.⁽⁵⁾

Los gliomas de alto grado son tumores heterogéneos, tanto histológicamente, como molecularmente, grandes grados de variabilidad pueden ser observados dentro de éste tipo de neoplasias, lo cual se puede reflejar en la presencia de varios subtipos moleculares dentro del mismo tumor, el acumulo de mutaciones en las células madres gliales inician el desarrollo y contribuyen a la recaída por lo que, inevitablemente una pequeña población de células que escapan de la cirugía y la quimio/radiación provocan la recaída fatal a los 7 meses de haberse realizado el tratamiento quirúrgico.⁽⁸⁾

El centro de estudio del atlas genético, ha revelado que las anomalías moleculares surgen preferentemente en tres vías, activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés EGFR), mutación del P53 y de la proteína Retinoblastoma. La amplificación y mutación del EGFR es detectada en el 40 – 60 % de los GBM y son, por lo general, indicativo de pobre pronóstico por la inhibición de la apoptosis, realce de la proliferación y angiogénesis, esta amplificación es mantenida durante todo el curso de la enfermedad, debido a la alta incidencia de la amplificación de EGFR. Una variedad de inhibidores del receptor han sido examinados en pre clínica y clínicamente, pero numerosos estudios han fallado en demostrar actividad como agente único.⁽⁹⁾

El Nimotuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que ha demostrado inhibir la proliferación y angiogénesis de gliomas. Se encuentra aprobado en diferentes países para este tipo de tumor, también ha sido aprobado en Europa y los Estados Unidos como droga huérfana para este tipo de tumor.^(10,11)

El objetivo de este estudio es caracterizar a pacientes con diagnóstico de tumor glial de alto grado tratados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), en el período comprendido entre los años 2016-2018.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo para caracterizar a los pacientes inscritos en el INOR, por tumores gliales de alto grado en el período de tiempo comprendido desde noviembre del 2015 hasta enero del 2019. Se revisaron 18 historias clínicas, todos los pacientes fueron operados en otros centros (Instituto Nacional de Neurología, Hospital Hermanos Amejeiras y Hospital Calixto García), todas las biopsias fueron revisadas y confirmadas por los patólogos del INOR. No todos los pacientes incluidos, recibieron tratamiento con temozolamida, la dosis empelada de este agente alquilante concurrente con las radiaciones, fue a $75\text{mg}/\text{m}^2$ en un periodo no mayor de 49 días y la radioterapia se prescribió a 60Gy con la técnica de intensidad modulada (por sus siglas en inglés IMRT), la segunda fase del tratamiento comenzó a los 30 días de finalizada las radiaciones, la temozolamida se indicó a $150\text{mg}/\text{m}^2$ de lunes a viernes cada 28 días a completar 6 ciclos. Para los pacientes que utilizaron el Nimotuzumab combinado con la temozolamida o como único fármaco, con el objetivo de la radio sensibilización, se empleó la dosis de 200 mg vía endovenosa en 30 minutos, de forma semanal durante las radiaciones, en la fase de mantenimiento se mantuvo la misma dosis, vía y tiempo de administración antes, descrito pero con un intervalo de 14 días entre dosis hasta toxicidad o progresión de la enfermedad. El seguimiento se realizó mediante, la resonancia magnética nuclear cada 4 meses durante el primer año de tratamiento y posterior, se indicó cada 6 meses. Se evaluó la respuesta al tratamiento a través, de la clínica y criterios de evaluación de la respuesta Neuro-Oncológica (por sus siglas en inglés RANO). La supervivencia global (SG) fue definida por el tiempo que medió entre el diagnóstico y el fallecimiento o fecha de última noticia del paciente y el método estadístico empleado para su cálculo fue el de Kaplan-Meier. Las siguientes variables fueron consideradas por su valor pronósticos: edad, sexo, topografía, tipo de resección quirúrgica, fármaco con el que se realizó la concurrencia y la respuesta al tratamiento.

Resultados

Un total de 18 pacientes fueron tratados en el INOR con glioma de alto grado desde noviembre del 2015 hasta enero del 2019, las características clínicas de los pacientes se resumen en la tabla.

El (61,1%) de los casos presentaron el diagnóstico de GMB mientras que el (38,8 %) fueron diagnosticados con Astrocitoma Anaplásico (AA), la media de edad fue de 41,1 años con un rango desde (27-82 años), 11 pacientes fueron hombres y 7 mujeres para una relación hombre mujer 1,5/1. El sitio anatómico más afectado fue el lóbulo frontal con 8 pacientes(44,4 %), seguido por el lóbulo temporal (22,2 %), en el 100 % de los casos el tumor se localizó supratentorial, así como, se efectuó en el 100 % de los pacientes la cirugía como primera modalidad de tratamiento excepto en 2 casos, la excéresis completa del tumor solo fue posible en el 27,7 % mientras que la cirugía parcial se realizó en el 61,1 % de los pacientes, el mayor por ciento de la cirugía completa con (42,85 %) se registró en los pacientes diagnosticados con AA.

El Nimotuzumab concurrente con las radiaciones fue el esquema más empleado (55,5 %), seguido por la combinación Nimotuzumab/RTP/Temozolamida en el 44,4 %. El 33,3 % de los pacientes no se beneficiaron del mantenimiento con el Nimotuzumab por mal estado general, al concluir la concurrencia atribuido a los síntomas propios de la enfermedad en progresión.

La mediana de SG de la serie fue de 29,8 meses con un intervalo (6,8-52,8) (Fig. 1). Los pacientes con AA presentaron una mediana de SG de 29,3 meses vs 19,3 meses para los casos con diagnóstico de GBM con un intervalo de confianza 95 % (13,9-24,7), a los 24 meses el 43 % de los pacientes con GBM se encontraban vivos mientras que el 71 % de los pacientes con AA estaban vivos en ese mismo periodo de tiempo (Fig. 2). De los 11 pacientes con GBM 5 (45,4 %) son mujeres y de ellas 4 han superado la SG estándar para este tipo de tumor (15 meses).

Tabla - Características generales de los pacientes

| No. | Edad | Sexo | Diagnóstico | Topografía | Tipo de cirugía | Concurrencia RTP | HR3 adv | Ciclos de HR3 | Respuesta | SG (Meses) |
|-----|------|------|-------------|-----------------|-----------------|------------------|---------|---------------|-----------|------------|
| 1 | 54 | M | GBM | fronto-parietal | parcial | HR3 | no | 5 | EP | 1,9 |
| 2 | 49 | M | AA | temporal | parcial | TMZ+HR3 | si | 9 | RC | 19,8 |
| 3 | 52 | M | GBM | frontal | parcial | TMZ+HR3 | no | 7 | EP | 4,2 |
| 4 | 54 | M | GBM | temporal | parcial | TMZ+HR3 | no | 6 | EP | 1,8 |
| 5 | 82 | F | AA | frontal | biopsia | HR3 | no | 1 | EP | 0,9 |
| 6 | 27 | F | GBM | frontal | completa | TMZ+HR3 | si | 43 | RC | 31,5 |
| 7 | 70 | M | GBM | parietal | parcial | HR3 | si | 8 | EP | 3,8 |
| 8 | 52 | F | GBM | parietal | parcial | TMZ+HR3 | si | 25 | RC | 48,2 |
| 9 | 62 | F | GBM | parietal | parcial | TMZ+HR3 | si | 25 | RC | 23,3 |
| 10 | 55 | M | GBM | frontal | biopsia | HR3 | no | 1 | EP | 5,4 |
| 11 | 62 | M | GBM | temporal | parcial | HR3 | no | 4 | EP | 6,4 |
| 12 | 38 | M | AA | temporal | completa | TMZ+HR3 | si | 15 | RC | 13,6 |
| 13 | 25 | M | AA | fronto-parietal | parcial | HR3 | si | 9 | RC | 15,8 |
| 14 | 57 | F | GBM | fronto-parietal | parcial | HR3 | si | 13 | RP | 10,7 |
| 15 | 33 | F | AA | frontal | completa | HR3 | si | 30 | RC | 54 |
| 16 | 38 | M | AA | frontal | parcial | HR3 | si | 38 | RC | 34,7 |
| 17 | 48 | M | AA | frontal | completa | TMZ+HR3 | si | 12 | RC | 22,5 |
| 18 | 27 | F | GBM | frontal | completa | HR3 | si | 50 | RC | 37 |

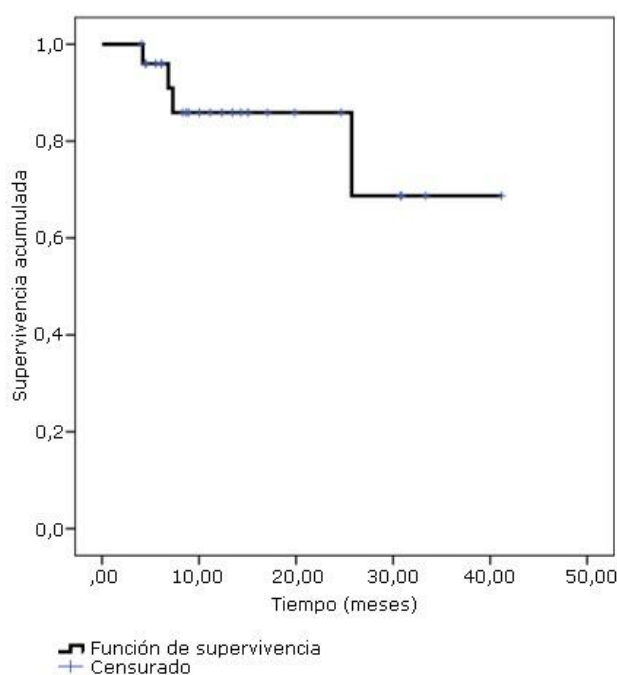


Fig. 1- Supervivencia global de pacientes con gliomas de alto grado.

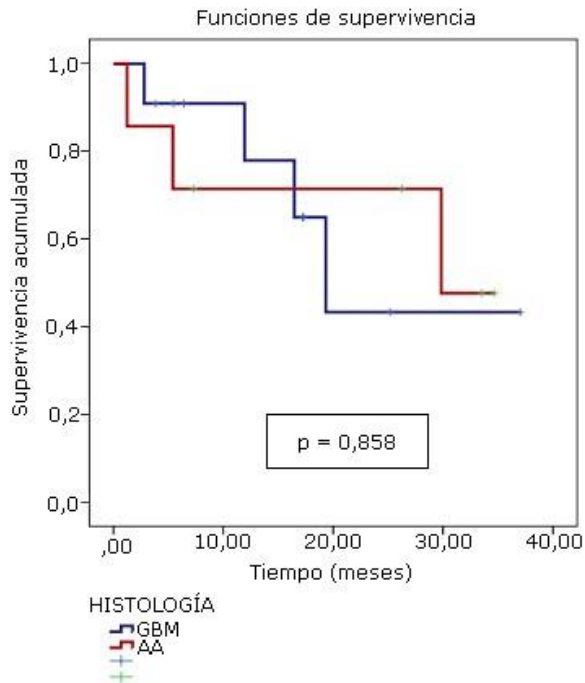


Fig. 2- Supervivencia global de pacientes con Astrocitoma Anaplásico y Glioblastoma Multiforme.

Las féminas en esta serie no alcanzaron en el momento de la publicación de este artículo la mediana de SG, para los hombres la mediana fue de 19,3 meses con intervalo de confianza del 95 % (4,1-34,5), a los 24 meses el 75 % de las mujeres estaban vivas vs 38 % para los hombres, no existió diferencias estadísticamente significativas entre los sexos pero hubo una tendencia a ser significativas a favor de las féminas (Fig. 3).

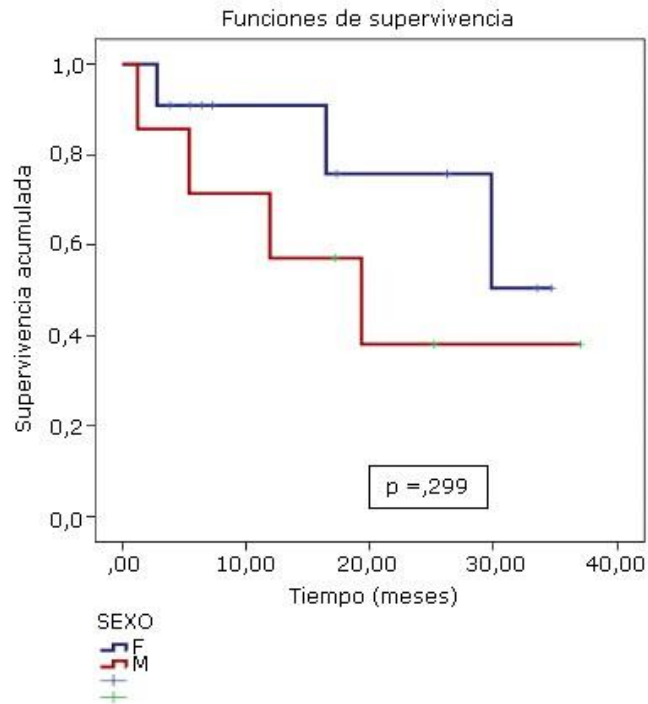


Fig. 3- Supervivencia global según sexo.

En cuanto al tipo de tratamiento los que utilizaron la combinación Nimotuzumab /Radioterapia la mediana de SG fue de 16,4 meses, y a los 24 meses se encontraban vivos el 38,1 %. Mientras que en el grupo que utilizó el esquema Nimotuzumab/Radiaciones/Temozolamida la SG fue de 29,8 meses con el 71,1 % pacientes vivos a los 24 meses, la diferencia no fue estadísticamente significativa $p = 0,4$ pero existió una tendencia al mejor control de la enfermedad (Fig. 4).

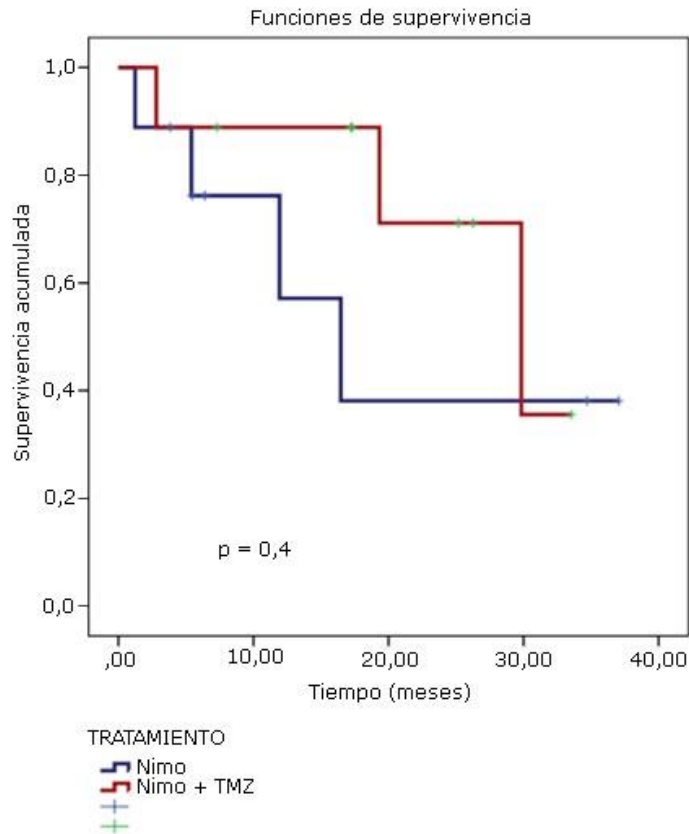


Fig. 4- Supervivencia global según modalidad de tratamiento.

El estado general de los pacientes, también fue evaluado en función de la supervivencia global, la mediana no se alcanzó en los pacientes con estado general según la Escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG por sus siglas en inglés) de 0 y a los 24 meses el 100 % se encontraba vivos, para aquellos con estado general evaluado en 1, la mediana de SG fue 29,8 meses con el 63,7 % vivos a los 24 meses y los que presentaron 2 puntos en la escala ECOG tuvieron una SG de 11,9 meses con solo el 25 % de los pacientes vivos a los 24 meses la diferencia encontrada no fue estadísticamente significativa $p = 0,2$ (Fig. 5)

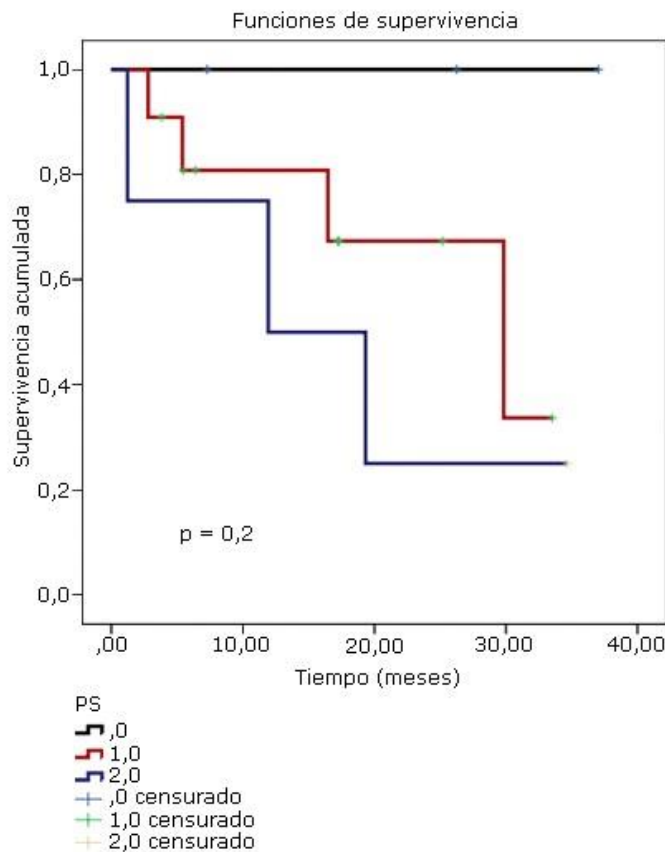


Fig. 5- Supervivencia global según ECOG.

El tratamiento fue bien tolerado, no se reportó ninguna toxicidad en los pacientes que sólo emplearon el Nimotuzumab. Los que utilizaron la temozolamida sola o en combinación con el anticuerpo sólo se registró rash y trombocitopenia ambos grado 1 en 2 pacientes.

Discusión

El GBM es el tumor primario más frecuente en el SNC después de los 40 años, y su pronóstico empeora con el incremento de la edad. El régimen de *Stupp*⁽²⁾ constituye el estándar de tratamiento desde el año 2005 independientemente del estado de metilación de la enzima MGMT y de la mutación de la enzima IDH. La recurrencia es inevitable y la mayoría de los pacientes la experimentan entre los 6 a 9 meses del tratamiento primario.⁽¹²⁾ En múltiples estudios epidemiológicos, el mayor por ciento de pacientes afectados con tumores de origen glial corresponde a GBM y predomina el sexo masculino, el cual es 1,6 veces más frecuentes que en sexo femenino, el resultado de esta serie coincide con lo reportado en la

literatura internacional.^(2,12) La localización más frecuente de estos tumores son los hemisferios cerebrales, el 95 % surgen en la región supratentorial, quedándose solo un 5 % para la localización del cerebelo, tallo cerebral y cordón espinal, coincidiendo esto con los resultados de la presente serie.^(13,14)

Entre las estrategias terapéuticas para el manejo del GBM, la escisión quirúrgica y la extensión de la resección son esenciales para el diagnóstico y pronóstico, lo que depende de la capacidad del cirujano de discriminar entre el cáncer y tejido sano. *Stummer* y otros,⁽¹⁵⁾ demostraron la importancia en la SG y en la supervivencia libre de progresión de la resección competa. En su estudio involucraron a 243 pacientes con diagnóstico de GMB y en aquellos pacientes con resección competa la SG fue de 16,7 meses vs 11,7 meses ($p = 0,0001$). En el análisis multivariado, el tumor residual fue un factor pronóstico significativo, unido al estado general y la edad. La resección competa incrementa la SG en un 160 % cuando se compara con los pacientes en que solo se logra una resección parcial.^(16,17) En un metaanálisis de estudios retrospectivos realizado con 41 000 pacientes con GBM, se encontró que la resección completa incrementó en un 61 % la probabilidad de estar vivo al año y en un 51 % la probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 12 meses, en este misma revisión cuando se comparó la resección parcial con la biopsia se encontró que el riesgo de muerte al año se redujo significativamente (0,85; 95 % CI, 0,80-0,91; $p < 0,001$) a favor de la resección parcial, el riesgo de mortalidad fue similarmente disminuido cuando se comparó cualquier tipo de resección con la biopsia al año (0,77; 95 % CI, 0,71-0,84; $p < 0,001$).⁽¹⁷⁾ *Montserrat* y otros,⁽¹⁸⁾ en su artículo encontraron que la recepción parcial por encima de un 70 % ha demostrado mejorar las convulsiones y la SG de forma estadísticamente significativa. *Víctor* y otros,⁽¹⁹⁾ reportaron que la resección máxima segura puede ser asociada con un beneficio de 5 meses de SG. En la serie, la mayoría de los pacientes se beneficiaron de una resección parcial, lo cual puede deberse a la localización en áreas elocuentes, sumado a la naturaleza infiltrativa de estas células que hacen difícil la resección total, sin afectación de la calidad de vida del paciente.

Los pacientes con AA tuvieron una mediana inferior de SG que la presentada en el estudio fase II cubano,⁽⁹⁾ en el cual se comparó RTP/Nimotuzumab vs RTP sola, con una mediana de 41,2 meses vs 21,6 meses, mientras que la mediana de SG para el grupo de pacientes con GBM fue similar al resultado obtenido en el ensayo ya mencionado, 17,2 meses para la combinación RTP/anticuerpo vs 12,6 meses para el grupo control, es necesario destacar que en este estudio el mayor por ciento de pacientes con resección completa estuvo en el grupo

que recibió el anticuerpo monoclonal (17,2 % vs 5,2 %) mientras que la mayoría de los pacientes con resección parcial estuvo en el grupo de los pacientes que sólo recibieron RTP (72,9 % vs 48,2 %). El mayor beneficio del uso de Nimotuzumab lo obtuvieron los pacientes con la enzima MGMT no metilada, y precisamente, una de las limitaciones de esta serie es el no conocimiento del estado del promotor de la enzima ya mencionada ni la posibilidad de clasificar a los gliomas según la mutación de la enzima IDH.

La combinación Nimotuzumaba/RTP/Temozolamida fue evaluada por un ensayo alemán fase III mostrándose una diferencia significativa en el grupo de pacientes con la enzima MGMT no metilada y EGFR positivo (22,3 meses vs 19,6 meses) para el grupo control.⁽²⁰⁾

Esta misma combinación fue también evaluada por un estudio chino donde se incluyeron 26 pacientes con GBM, pero no se encontró relación entre la eficacia del Nimotuzumab y la expresión del EGFR, la supervivencia fue similar a los obtenidos con la terapia estándar, la eficacia de la adición del Nimotuzumab fue modesta y la mediana de SG fue de 15,9 meses.⁽²¹⁾

Las féminas presentaron una mejor SG concordándose, con recientes evidencias que se han sugerido características biológicas asociado al sexo, que pueden jugar un significativo rol en la incidencia, toxicidad, progresión y respuesta a la terapia independientemente de la edad, raza y situación geográfica, en los hombres predomina el subtipo molecular mesenquimal el cual tiene uno de los peores pronósticos.⁽²²⁾ El resultado de la serie también coinciden con los resultados mostrados en la base de datos del Instituto Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Resultado (por sus siglas en inglés SEER) y la Base de Datos de Tumores Cerebrales de Ohio (por sus siglas en inglés OBTS) en la que se incluyeron 5372 pacientes en la base SEER y 228 pacientes de la base OBTS, en ambos registros el sexo, fue asociado con una mejor la SG para las féminas 17 meses vs 16 meses $p = 0,0034$, mientras que en la base OBTS 22,6 meses vs 15,9 meses a favor del sexo femenino $p = 0,0006$, entre los casos con IDH no mutado, se mantuvo el beneficio para SG en las mujeres 25 meses vs 15 meses con $p = 0,0082$, en los pacientes donde existió la disponibilidad de haberse realizado la metilación de la enzima MGMT el 63,3 % fue positivo para las mujeres vs 55,6 % para los hombres, resultados similares fueron obtenidos por *Schiffgens* y otros.⁽²³⁾ Entre las limitaciones del estudio se encuentra la recogida de datos de forma retrospectiva, el desconocimiento del estado de metilación de la enzima MGMT y el estado mutacional de la enzima IDH.

EL Nimotuzumab es un fármaco seguro y efectivo en el tratamiento de primera línea asociado a las radiaciones, cuando se combina con la temozolamida produce una mayor tasa de respuesta.

Agradecimientos

A los colaboradores Dr. Elías Gracia Medina y la Dra. Yelena Cuervos, investigadores clínicos, del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología y la Dra. Eilen Cabrera Guillot, investigadora clínica del Instituto de Neurología y Neurocirugía.

Referencias bibliográficas

1. Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk SM, Barnholtz-Sloan JS. Cancer Treat Res. Epidemiology of gliomas. Cancer Treat Res. 2015;163:1-14.
2. Stupp R, Mason WP, MJvd B, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352:987-96.
3. Kawano H, Hirano H, Yonezawa H, Yunoue S, Yatsushiro K, Ogita M, *et al.* Improvement in treatment results of glioblastoma over the last three decades and beneficial factors. Br J Neurosurg. 2015;29:206-12.
4. Ostrom QT, Gittleman H, de Blank PM, Jonathan LF, Gurney JG, McKean-Cowdin R. American Brain Tumor Association Adolescent and Young Adult Primary Brain and Central Nervous System Tumors Curr. Treat. Options in Oncol. 2016;17:42:9-11-42 Diagnosed in the United States in 2008-2012. Neuro Oncology. 2016;18Suppl 1:i1-50.doi:10.1093/neuonc/nov297.
5. Lei Y, Li Yi, Hu Qi, Wang J, Sui Ai. Prognostic impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio in gliomas: a systematic review and meta-analysis. World Journal of Surgical Oncology. 2019;17:152.
6. Globocan. International Agency for Research on Cancer. 2018 [acceso 20/01/2020]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today>)
7. Anuario Estadístico de Salud 2018. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud Ministerio de Salud Pública de Cuba. La Habana; 2018. p. 67.

8. Kim H, Zheng S, Amini SS, Virk SM, Mikkelsen T, Brat DJ, *et al.* Whole-genome and multisector exome sequencing of primary and post-treatment glioblastoma reveals patterns of tumor evolution. *Genome Res.* 2015;25(3):316-27.
9. Rhun E, Preusser M, Roth P, Reardon D, van den Bent M, Wen P, *et al.* Molecular targeted therapy of glioblastoma. *Cancer Treatment Reviews* 80. 2019 [acceso 20/01/2020]:101896. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101896>
10. Yang Q, Guo Ch, Che Z. Profile of Nimotuzumab in the treatment of high-grade glioma. *Onco Targets and Therapy.* 2015;8;819-25.
11. Solomón MT, Selva JC, Figueredo J, Vaquer J, Toledo C, Quintanal N, *et al.* Radiotherapy plus nimotuzumab or placebo in the treatment of high grade gliomapatients: results from a randomized, double blind trial. *BMC Cancer.* 2013;13:299.
12. Tamimi AF, Tamimi I, Abdelaziz M, Saleh Q, Obeidat F, Al-Husseini M, *et al.* Epidemiology of malignant and non-malignant primary brain tumors in Jordan. *Neuroepidemiology.* 2015;45:100-8.
13. Jeswani S, Nuno M, Folkerts V, Mukherjee D, Black KL, Patil CG, *et al.* Comparison of survival between cerebellar and supratentorial glioblastoma patients: Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis. *Neurosurgery* 2013;73:240-6.
14. Konar SK, Maiti TK, Bir SC, Kalakoti P, Bollam P, Nanda A, *et al.* Predictive factors determining the overall outcome of primary spinal glioblastoma multiforme: An integrative survival analysis. *World Neurosurg.* 2016;86:341-348.e3. doi:10.1016/j.wneu.2015.08.078.
15. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, *et al.* Extent of resection and survival in glioblastomamultiforme: Identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery.* 2008;62(3):564-76.
16. Brzozowska A, Toruń A, Mazurkiewicz M. The impact of surgery on the efficacy of adjuvant therapy in glioblastoma multiforme. *AdvClinExp Med.* 2015;24(2):279-87.
17. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Akszawski KL, *et al.* Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2:1460-69.
18. Montserrat LV, Al-Kharboosh R, Jeanneret S, Vazquez-Ramos C, Mahato D, Tavanaiepour D. Advances in Brain Tumor Surgery for Glioblastoma in Adults. *Brain sciences.* 2017;7:166.

19. Victor M, Toni RJ, Kerrie L, Richard AR. The Survival Effect of Repeat Surgery at Glioblastoma Recurrence and its Trend: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurgery*. 2018;115:453-459.e3. doi:10.1016/j.wneu.2018.04.016.
20. 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. Chicago, USA: *J Clin Oncol ASCO*. 2012;30(Suppl):1-5.
21. Wang Y, Pan L, Sheng XF, Chen S. Nimotuzumab, a humanized monoclonal antibody specific for the EGFR, in combination with temozolomide and radiation therapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme: first results in Chinese patients. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2016;12(1):e23-e29. doi:10.1111/ajco.12166.
22. Matteoni S, Abbruzzese C, Villani V, Malorni W, Pace A, Matarrese Paggi MG, et al. The Influence of Patient Sex on Clinical Approaches to Malignant Glioma. *Cancer Letters*. 2019. doi:10.1016/j.canlet.2019.10.012.
23. Ostrom Q, Rubin J, Lathia J, Berens M, Barnholtz-Sloan J. Females have the survival advantage in glioblastoma. *Neuro-Oncology*. 2018;20(4):576-7 doi:10.1093/neuonc/noy002

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

Contribuciones de los autores

Lázara Yaniet Martínez Espinosa: Idea original, recolección de datos, análisis estadístico, preparación y aprobación del artículo final.

Daniel Ricardo Martínez Ávila: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Víctor Manuel Medina Pérez: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Ramón Ropero Toirac: Análisis estadístico, preparación y aprobación del artículo final.

Edelberto Gámez Pérez: Revisión patológica central, preparación y aprobación del artículo final.

Rafael Isaia Reyes Velázquez: Revisión imagenológica central, preparación y aprobación del artículo final.

Ivonne Chong Rivas: Preparación y aprobación del artículo final.