



## **SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DE TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL CON LA COMBINACIÓN DE INTERFERONES**

**Autores:** Dr. Erick Abelardo Márquez García<sup>1</sup>, MSc. Lic. María Margarita Ríos Cabrera<sup>2</sup>, DrC. Lic. Iraldo Bello Rivero<sup>3</sup>, DrC. Dr. Javier Cruz Rodríguez<sup>4</sup>, Dr. Agustín Arocha García<sup>5</sup>

- 1** Doctor en Medicina. Especialista de 1<sup>er</sup> grado de Neurocirugía. Profesor Instructor. Hospital Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Cuba. Correo electrónico: [erickamg@nauta.cu](mailto:erickamg@nauta.cu), [erickmarquezgarcia6@gmail.com](mailto:erickmarquezgarcia6@gmail.com)
- 2** Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Investigador Auxiliar. Hospital Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Cuba.
- 3** Licenciado en Bioquímica. Doctor en Ciencias Biológicas. Investigador Titular. Profesor asistente. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba.
- 4** Doctor en Medicina. Doctor en Ciencias de la Salud. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de 1<sup>er</sup> grado en Medicina General Integral. Especialista de 1<sup>er</sup> grado en Cirugía General. Profesor Instructor. Investigador Auxiliar. Hospital Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Cuba.
- 5** Doctor en Medicina. Especialista de 1<sup>er</sup> grado de Neurocirugía. Profesor Auxiliar. Hospital Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Cuba.

### **RESUMEN**

Introducción: El cáncer es un desafío para las ciencias médicas y la lucha contra esta enfermedad es una prioridad para la Organización Mundial de la Salud (OMS). Es una de las principales causas de mortalidad, responsable de 8.2 millones de muertes al año 2017. Se prevé que el número de casos aumentará un 70% en 20 años. Las tasas de cáncer cerebral primario son más altas en países desarrollados, razón por la que se han buscados dismiles alternativas para combatir estas lesiones. Objetivos: Esta investigación pretendió determinar la seguridad del tratamiento con la combinación de interferones alfa y gamma en pacientes con tumores del sistema nervioso central. Se planteó establecer el perfil de seguridad

de la mezcla de interferones en los pacientes tratados. Materiales y métodos: El estudio abarcó el periodo de septiembre 2014 a septiembre de 2018. Se realizó en el Hospital Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro de Santa Clara, Villa Clara y se incluyeron 50 pacientes con diagnóstico histológico de tumor cerebral. Resultados y discusión: Se reportó baja incidencia de eventos adversos graves con 4 casos. Ninguno corresponde al tratamiento sino a la enfermedad de base. Conclusiones: Los resultados obtenidos evidencian que la mezcla es un tratamiento seguro en su aplicación en los pacientes portadores de tumores gliales de alto grado de malignidad.

## **INTRODUCCIÓN**

Los tumores cerebrales son un crecimiento descontrolado de células derivadas de componentes cerebrales (tumores primarios) o de células tumorales localizadas en otras áreas del organismo (metástasis).<sup>1</sup> Su incidencia se encuentra entre 10 y 17 casos por cada 100.000 habitantes/año según fuentes estadísticas de los Estados Unidos, con una alta relación de aumento en su prevalencia con la edad en forma constante hasta los 75-84 años<sup>1</sup>, convirtiéndose a los mismos en la tercera causa de mortalidad por cáncer<sup>2,3</sup>. Debido al alto desarrollo de la medicina en países más desarrollados se registran tasas de cáncer cerebral primario mucho más altas que en países subdesarrollados<sup>3</sup>.

Cuba reporta la incidencia de tumores malignos como la segunda causa de muerte, con tasas de 216.34, donde el 60% de los tumores son de alto grado de malignidad<sup>4</sup>. A pesar de los avances en Neurocirugía, Radioterapia y Quimioterapia, se ha obtenido un limitado progreso en el tratamiento de los gliomas de alto grado. En más del 95% de los casos, después del tratamiento de primera línea, ocurrirá una recurrencia en el área adyacente a la resección del mismo<sup>5</sup>.

Los interferones (IFNs) son un grupo de glicoproteínas que se producen naturalmente en el organismo de los mamíferos y poseen modos bioquímicos y celulares de acción, que han demostrado actividad en el tratamiento de numerosas y diversas enfermedades malignas.

Los IFNs alfa y gamma (IFN  $\alpha$  y  $\gamma$ ) ejercen sus funciones a través de caminos de señalización diferentes pero relacionados. Estos caminos contemplan a los receptores de membrana específicos para cada uno de estos IFNs, los que unen a las Janus-quinasas (JAK, proteínas activadoras de quinasas), y los activadores de la transcripción y traductores de la señal (STAT, Signal Transducers and Activators of Transcription), que a su vez propagan la señal hacia el núcleo de las células donde se encuentran los genes que responden a estos dos IFNs<sup>6</sup>

Insuficiencias en la señalización intracelular (alteraciones de las proteínas Tyk2, Jak1, Stat1, Stat2)<sup>6-9</sup> y en la transcripción de los genes inducidos por este (alteración en la expresión de factores reguladores de IFN: IRF-1, IRF-9)<sup>6, 7</sup> se

han invocado como factores fisiopatológicos de algunas enfermedades por diversos autores <sup>10</sup>.

Los gliomas malignos muestran una activación aberrante de STAT-3 que juega un papel negativo en la inmunidad antitumoral. La inhibición de STAT-3 en un modelo animal con glioma, revierte el estado de fosforilación de STAT-3 y promueve la maduración de las células dendríticas infiltrantes del tumor y la activación de Tc1 promoviendo una mayor supervivencia de los animales. Esto indica que la inhibición de STAT-3 revierte el microambiente inmunológico supresivo de los gliomas malignos lo que favorece una respuesta de células T citotóxicas<sup>6, 11</sup>.

Se conoce que genes de la familia de factores reguladores de IFN como el IRF-1 e IRF-5, tienen una función importante en la regulación del crecimiento y de la muerte celular mediada por IFN y por p53. Los genes IRF-1 y p53 regulan de forma coordinada la respuesta al daño del ADN y cooperan en la regulación de p21 (inhibidor de cinasa dependiente de ciclina). Por su parte el IRF-5 es un blanco directo de p53 pero sus efectos pro-apoptóticos y de regulador del ciclo celular son independientes de p53. IRF-1 también posee función supresora de tumores en ausencia de p53 <sup>6, 12</sup>. La p53 mutada está presente mayoritariamente en los glioblastomas secundarios <sup>6</sup>. Recientemente su pérdida o mutación se ha asociado significativamente con una mala supervivencia <sup>6, 12</sup>, lo que está en concordancia con que las mutaciones de p53 no solo inactivan sus funciones supresora de tumores, si no que promueven una ganancia de nuevas funciones pro-oncogénicas.

Las quimiocinas están involucradas en el reclutamiento de los diferentes tipos de leucocitos hacia órganos y tejidos, y también pueden modular la angiogénesis y la hematopoyesis. Tienen acciones reguladoras sobre las llamadas células asesinas naturales (NK) y sobre las células dendríticas (DC). Ellas pueden proporcionar herramientas para activar respuestas inmunes antitumorales específicas <sup>6, 13</sup>.

El IFN- $\alpha$  ha mostrado numerosos efectos anti tumorales, incluyendo la inhibición de la progresión de ciclo celular, la inducción de apoptosis y la estimulación del sistema inmunológico para destruir las células tumorales.

El IFN- $\alpha$  tiene fuertes efectos antiproliferativos en líneas celulares de glioblastomas en cultivo. Esto también se ha visto *in vivo* con una inhibición significativa del crecimiento tumoral de los gliomas de las ratas <sup>6, 14</sup>.

El IFN- $\gamma$  induce apoptosis en microglías a través de la sobre-estimulación del receptor Fas y de su ligando (Fas L); puede atenuar la angiogénesis tumoral <sup>6-9</sup> y media su acción anti-angiogénica sin la participación de la célula tumoral <sup>7, 8</sup>. Dentro del estroma del tumor el IFN- $\gamma$  puede inducir la secreción de IP-10 una quimiocina angiostática, así como otras citocinas y quimiocinas <sup>7</sup> lo que sugiere que el IFN- $\gamma$  media su acción anti-angiogénica a través de interacciones con el microambiente del tumor, incluyendo a las células endoteliales.

El IFN- $\alpha$  y el IFN- $\gamma$  pueden sobre regular las moléculas MHC clase I que son

expresadas en la superficie celular de células humanas de GBM así como los péptidos potencialmente inmunogénicos unidos a MHC. Estos resultados pueden ayudar a explicar la base molecular para la incrementada inmunogenicidad con el tratamiento de IFN en las células de GBM humanos y servir para el diseño de futuras vacunas antitumorales para estos<sup>7</sup>. El potencial migratorio de las células de los gliomas también es inhibido por los IFNs<sup>7, 15</sup>.

Se han obtenido resultados favorables de supervivencia en pacientes con tumores gliales de alto grado de malignidad, por lo que se hace necesario además evidenciar la seguridad de dicho tratamiento en estos casos.

## **OBJETIVOS**

Evaluar la seguridad del tratamiento con la combinación de interferones alfa y gamma en pacientes con tumores del SNC.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

El estudio prospectivo abarcó el periodo de septiembre 2014 a septiembre de 2018. Se realizó en el Hospital Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro de Santa Clara, Villa Clara y se incluyeron 50 pacientes con diagnóstico histológico de tumor cerebral. Los pacientes se trataron con la combinación de interferones alfa y gamma, ambos IFNs se producen en *Escherichia coli*, se presentan en bulbos herméticamente sellados y son fácilmente solubles en agua para inyección.

Los lotes que se utilizaron fueron liberados mediante certificados emitidos por la Dirección de Aseguramiento de la Calidad del CIGB que dictaminó que cumplieran con las especificaciones de calidad establecidas. Estos lotes solo se usaron dentro del período de vigencia de los mismos. Los mismos requisitos se aplicaron al lote del agua para inyección que se utilizó para reconstituir el polvo liofilizado.

Se incluyeron pacientes adultos, de ambos géneros y cualquier color de piel, residentes en Cuba, con diagnóstico de tumor del SNC de cualquier grado histológico, sin opciones terapéuticas actuales y mayores de 18 años. Los casos debían carecer de opciones terapéuticas, diagnosticada por imagenología hasta 14 días previos a la inclusión y después de recibido el tratamiento convencional que su condición de salud o disponibilidad de estos haya permitido (Biopsia; Biopsia-RT; Cirugía (radio-cirugía u otra); Cirugía-RT; RT; Cirugía-RT-Inmunoterapia; Cirugía-RT-QT; QT u otra terapia disponible y aprobada para este tipo de pacientes). Se contemplaron casos tumorales de cualquier tamaño y localización, con estado general por Escala de Karnofsky (EK)  $\geq 60\%$ , expectativa de vida  $\geq 8$  semanas y parámetros de laboratorio clínico normales. Los pacientes manifestaron su voluntad escrita de participar en el estudio.

Todos los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico previo. Luego de una evaluación rigurosa de los criterios de selección para cada caso, los pacientes seleccionados para formar parte recibieron el tratamiento por vía intravenosa en forma de bolo. Se administró la combinación de interferones diluida en un

volumen máximo total de 1 mL. El paciente permaneció ingresado en la sala de Neurocirugía durante las primeras dos semanas de tratamiento, con atención médica y de enfermería especializada. Posteriormente se valoró el alta hospitalaria si sus condiciones físicas o de cuidado lo permitían, continuando el tratamiento de forma ambulatoria. Si el medicamento resultó tolerable, se indicó el tratamiento hasta completar los 6 meses (24 semanas).

Se interrumpió definitivamente el tratamiento en los casos de toxicidad inaceptable o si el paciente o familiares lo decidían. Los pacientes fueron tratados el mayor tiempo posible. La discontinuación del tratamiento se asocia con menor sobrevida.

La aparición de eventos adversos a corto y largo plazo se evaluó a partir del momento en que el paciente inició el tratamiento y hasta el final de la evaluación del mismo. Si el paciente presentó algún evento anormal y acudió a consulta en un tiempo no previsto en el protocolo para la evaluación, se recogió la información en el Cuaderno de Recogida de Datos.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

- Características demográficas y de base.

Se determinó realizar un corte de la investigación en Junio de 2018.

En el Anexo 1 se observa la distribución por sexo de los pacientes incluidos. Se evidencia similitud con lo planteado a nivel mundial donde en la distribución por sexos se observa un ligero predominio de los tumores benignos como meningiomas y schwannomas en mujeres, mientras que los malignos, fundamentalmente gliales, se presentan mayormente en varones. La incidencia aumenta de forma notable con la edad en ambos sexos, principalmente entre los 75 y 85 años, siendo el GM y AA los tipos de tumor más frecuente en población geriátrica. Los tumores de células germinales y los astrocitomas de bajo grado se diagnostican más en niños y adolescentes, mientras que los meningiomas, adenomas y GM se detectan más en los adultos. Otros estudios plantean que la tasa de tumores es más elevada en el sexo femenino con 22.8 por 100000 habitantes en comparación a los hombres que es de 19.1 por cada 100000 habitantes. La edad promedio de diagnóstico de tumores del SNC en series estudiadas entre 2006 y 2010 es de 59 años. Las medias de edad al diagnóstico y las tasas de prevalencia de un sexo sobre otro en muchas investigaciones difieren en función de la región mundial estudiada<sup>16-18</sup>

En el Anexo 2 se presenta la distribución por color de piel de los tumores del SNC según estadio. Se ha demostrado, mediante estudios anteriores en series quirúrgicas, una mayor incidencia de GM en el color de la piel blanca que en la negra<sup>19</sup>. En Estados Unidos se ha evidenciado las diferencias entre los grupos étnicos dentro del mismo país, y se ha informado una diferencia del 3-1 en la incidencia entre los países a nivel mundial. Las naciones desarrolladas parecen

tener las proporciones más altas, pero esto puede deberse a que poseen sistemas de registro óptimos<sup>19</sup>, así como mayor expectativa de vida en la población.

El diagnóstico anatomopatológico predominante resultó el GM y la localización de la lesión en el hemisferio derecho, así como de la ubicación topográfica frontal para ambos hemisferios lo que coincide con lo reportado en la literatura<sup>20, 21</sup>.

En el Anexo 3 se describen los tratamientos recibidos por los pacientes antes de su inclusión en el estudio. Como se describe en la literatura, la terapia estándar esta dada por la citorreducción quirúrgica, seguida de RT. La resección quirúrgica (si no es peligrosa) es por lo general la primera recomendación de tratamiento para reducir la presión sobre el cerebro rápidamente<sup>22</sup>. 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 logren prolongar un poco más la vida. Con las opciones quirúrgicas se intenta lograr mejores resultados al igual que con las mejoras de la 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<sup>22,23</sup>.

Cabe señalar que 9 enfermos recibieron terapia con Nimotuzumab, comercializado como CimaHer, anticuerpo monoclonal humanizado cuya acción esta dada por reconocer el receptor del EGF-R con alta afinidad y es capaz de inhibir la unión del EGF a su receptor. El EGF es una molécula polipeptídica de 53 aminoácidos, peso molecular de 6.045 Kd. Su dominio intracelular está asociado a la actividad proteína quinasa tirosina específica, que presenta homología estructural con el producto del oncogén v-erb-B, evidencia que sugiere su relación con el proceso de transformación maligna. El EGF y su receptor constituyen un complejo molecular de alta especificidad. Su interacción desencadena mecanismos de regulación de crecimiento celular y provoca estimulación sobre el crecimiento de tumores dependientes de EGF. Estudios previos han demostrado que la asociación del Nimotuzumab con las terapias establecidas de cirugía y radioterapia, conducen a un aumento en la sobrevida para los tumores cerebrales que sobre-expresan el receptor del EGF<sup>5</sup>.

- Evaluación de seguridad

En todos los pacientes se presentaron EA, según lo esperado para este tipo de medicamento y para la patología tratada. A continuación se detallan los mismos.

Se produjeron 11 eventos adversos frecuentes, el de aparición más frecuente fue la fiebre con 22 episodios, para un 23.9% del total de eventos ocurridos. El escalofrío fue el segundo evento adverso de mayor prevalencia, con 12 episodios en pacientes de la muestra. La artralgia, por su parte, se presentó en 10 episodios. Este resultado coincide con lo reportado en la literatura para los INFs  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  por separado<sup>24</sup> y en estudios recientes, en dosis similares a la de este estudio,

donde se destaca el síndrome pseudogripal como más frecuente<sup>25</sup>. Los eventos adversos edema cerebral y coma, atribuibles a la patología de base, se detallan más adelante.

**Tabla 1. Eventos adversos frecuentes en los pacientes tratados.**

<b>Eventos Adversos</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
Mialgia	8	8.6
Artralgia	10	10.8
Fiebre	22	23.9
Escalofrío	12	13.0
Malestar general	9	9.7
Cefalea	7	7.6
Edema cerebral	5	5.4
Neumonía	3	3.26
Coma	3	3.26
Cansancio	7	7.6
Anorexia	6	6.5
<b>TOTAL</b>	<b>92</b>	<b>100</b>

Fuente: Historias clínicas.

- Caracterización de los eventos adversos más frecuentes.

De los eventos adversos más frecuentes se clasificó la intensidad, causalidad y resultado. Los resultados de la caracterización de los mismos para estos parámetros se muestran a continuación.

**Tabla 2. Intensidad de los eventos adversos más frecuentes.**

Intensidad	Frecuencia de aparición de eventos adversos	
	No.	%
Leve	64	69.6
Moderado	24	26.0
Grave	4	4.4
Total	92	100

Fuente: Historia clínica.

En la investigación se puede apreciar que predominaron los EA de intensidad leve, con 64 casos para un 69.6 %, y 24 eventos moderados para un 32%. Se produjeron 4 eventos graves, que correspondieron a complicaciones ligadas al SNC como el coma, el edema cerebral y además se presentó la neumonía como complicación de un paciente en su estadio final, que requirió hospitalización prolongada y tratamiento.

Los resultados según la intensidad de los EA para los grupos de tratamiento de este estudio se asemejan y estos resultados coinciden con otros estudios como el InCarbacel II donde los resultados fueron muy parecidos, los eventos más frecuentes (>10,0%) se asociaron a la fiebre (64,4%), escalofríos (49,7%), artralgia (35,6%) estando estos relacionados con el síndrome pseudogripal, descrito en estudios precedentes<sup>26, 27</sup>. La mayor proporción de estos EAs se corresponde con los rangos de dosis entre 3,5 y 10,5 MUI<sup>26</sup>.

En la tabla 3 se clasifica los EA según su causalidad.

**Tabla 3. Relación de causalidad de los EA presentados.**

Efectos adversos según causalidad	Total
Muy probable	73
Probable	7
Posible	0
Remota	4
Total	84

Fuente: Historias clínicas.



Al evaluar la relación de causalidad de aparición de EA en correspondencia con la administración del fármaco, se evidenció que la mayor parte de los EAs se clasificaron como de muy probable.

En relación a la causalidad remota, los eventos que se presentaron coincidieron con complicaciones ligadas al SNC como el coma, edema cerebral y además se presentó la neumonía como complicación de la enfermedad de base. Teniendo en cuenta estudios precedentes se plantea que estos eventos pueden aparecer relacionados al deterioro causado por la enfermedad de base <sup>5, 28</sup>.

El mayor número de eventos cedió sin apoyo farmacológico. En los casos que se presentó fiebre se indicó analgésicos y/o antipiréticos (Paracetamol o Dipirona).

La suspensión del tratamiento fue otra alternativa a tomar con la resolución de los eventos adversos según los criterios de interrupción y salida que se ofrecieron en Materiales y Métodos. En todos los casos el especialista realizó las indicaciones terapéuticas necesarias para cada tipo de evento. No se dispuso de medidas terapéuticas específicas que hubiesen podido ser utilizadas como antídotos del IFN.

En la tabla 4 se muestran los resultados de los EA.

**Tabla 4. Resultado de los eventos adversos.**

Variables	Categorías	Total	
		N	%
Resultado	Recuperado	24	85,7 %
	No Recuperado	4	14,3%

Fuente: Historia clínica.

En el estudio hubo 4 casos en los cuales el EA no se consideró como recuperado. Se consideraron tres EA que persisten: neumonía, edema cerebral y coma, que estuvieron relacionados con el tumor cerebral, considerados como complicaciones ligadas al SNC, es decir, según estudios precedentes a nivel del sistema nervioso central son eventos esperados <sup>28</sup>.

De forma general, el tratamiento se consideró seguro. No se produjeron EA graves relacionados con el producto en investigación. Todos los pacientes que fallecieron al cierre de la investigación lo hicieron por complicaciones de la enfermedad o por patologías asociadas a su estado de base.

## CONCLUSIONES

Se reportó baja incidencia de eventos adversos graves. Ninguno corresponde al tratamiento sino a la enfermedad de base, siendo la combinación de interferones alfa y ganma un tratamiento efectivo al elevar la sobrevida de los pacientes portadores de tumores gliales de alto grado de malignidad.

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ostrom, Quinn T et al. "CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016." *Neuro-oncology* vol. 21, Suppl 5 2019: v1-v100. [citado 2018 Ene 08] Disponible en: <https://doi:10.1093/neuonc/noz150>
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et.al. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. IARC Cancer Base No. 11 [citado 2018 Ene 08] Disponible en: <https://globocan.iarc.fr/>
3. American Brain tumor association, Facts & statistics; 2011. [citado 2012 Feb 06] Disponible en: <http://www.abta.org/sitefiles/pdflibrary/aBta-Factsandstatistics2011-FiNaL.pdf>.
4. Anuario Estadístico de Salud 2016. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana 2017. [citado 2018 Ene 08] Disponible en: [https://salud.msp.gob.cu/wp-content/Anuario/anuario\\_2016\\_edici%C3%B3n2017.pdf](https://salud.msp.gob.cu/wp-content/Anuario/anuario_2016_edici%C3%B3n2017.pdf)
5. Ríos Cabrera M.M. Efectividad y seguridad del Nimotuzumab en pacientes con tumores gliales de alto grado de malignidad del Hospital Arnaldo Milián Castro. 1-18. Santa Clara, Tesis 2013. Universidad Central Marta Abreu de las Villas. [citado 2018 Ene 08]
6. Stark GR, Kerr IM, Williams BR, Silverman RH, Schreiber RD. How cells respond to interferons revisited: from early history to current complexity. *Cytokine & growth factor reviews* [serie en Internet]. 2007; [citado 2018 Ene 08] 18(5-6), [aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2007.06.013>
7. Plataniias, L. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat Rev Immunol* [serie en Internet]. 2005; [citado 2018 Ene 10] 5, [aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nri1604>

8. Pelicano L, Brumpt C, Pitha PM, Chelbi-Alix MK. Retinoic acid resistance in NB4 APL cells is associated with lack of interferon alpha synthesis Stat1 and p48 induction. *Oncogene*. [serie en Internet]. 1999; 18(27): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10435617/>
9. Clifford JL, Menter DG, Yang X, Walch E, Zou C, Clayman GL, Schaefer TS, El-Naggar AK, Lotan R, Lippman SM. Expression of protein mediators of type I interferon signaling in human squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. [serie en Internet]. 2010; 9(9): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11008921/>
10. Matin SF, Rackley RR, Sadhuklan PC, Kim MS, Novick AC. Impaired alpha-interferon signaling in transicional cell carcinoma: lack of p48 expression in 5637 cells. *Cancer Res*. [serie en Internet]. 2001; 61(5): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11280796/>
11. Fujita M, Zhu X, Sasaki K, Ueda R, Low KL, Pollack IF, Okada H. Inhibition of STAT3 promotes the efficacy of adoptive transfer therapy using type-1 CTLs by modulation of the immunological microenvironment in a murine intracranial glioma. *J Immunol* [serie en Internet]. 2008; 180: [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18250414/>
12. Guodong Hu, Margo E. Mancl and Betsy J. Barnes Signaling through IFN Regulatory Factor-5 Sensitizes p53-Deficient Tumors to DNA Damage-Induced Apoptosis and Cell Death. *Cancer Research* [serie en Internet]. 2005. 65: [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16103093/>
13. Motomura K, Natsume A, Kishida Y, Higashi H, Kondo Y, Nakasu Y, Abe T, Namba H, Wakai K, Wakabayashi T. Benefits of interferon- $\beta$  and temozolomide combination therapy for newly diagnosed primary glioblastoma with the unmethylated MGMT promoter: A multicenter study. *Cancer* [serie en Internet]. 2015; 117(8): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4486788/>
14. Persson A, Skagerberg G, Salford LG, Englund E; Brain Immuno-Gene Tumour Therapy Group. Immunotreatment in patients with glioblastoma multiforme--a histopathological evaluation of reactive and inflammatory changes. *Clin Neuropathol* [serie en Internet]. 2008; 24(5): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16167543/>
15. Theocharis Panaretakis, Katja Pokrovskaja, Maria C Shoshan and Dan Grandér Interferon- $\alpha$  induced apoptosis in U266 cells is associated with activation of the proapoptotic Bcl-2 family members Bak and Bax. *Oncogene* [serie en Internet]. 2003, 22: [aprox. 13 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12881711/>

16. Contreras LE. Epidemiología de tumores cerebrales. Revista Médica Clínica Las Condes. [serie en Internet]. 2017 [citado 2021 Ene 29]; 28(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.05.001>
17. Ocampo Navia MI, Gómez Vega JC, Feo Lee OH. Epidemiología y caracterización general de los tumores cerebrales primarios en el adulto. Univ. Med. [serie en Internet]. 2018 [citado 10 de enero de 2020]; 60(1): [aprox. 14 p.]. Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/24470>
18. Schenk R, Neuroonkologische therapiekonzepte zur behandlung von astrozytomen hoheren malignitätsgrades und rezidivlokalisation. [Tesis Doctoral Internet] Universidad Ratisbona, Alemania; 2019. [citado 2020 Dic 28]. Disponible en: <https://epub.uniregensburg.de/40710/1/Neuroonkologische%20Therapiekonzepte%20Astrozytom%20und%20Rezidivlokalisation%28ohne%20CV%29.pdf>
19. Ostrom QT, Cote DJ, Ascha M, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Adult Glioma Incidence and Survival by Race or Ethnicity in the United States From 2000 to 2014. *JAMA Oncol.* [serie en Internet]. 2018; 4(9): [aprox. 12 p.]. [citado 18 de marzo de 2021]; Disponible en: <http://doi:10.1001/jamaoncol.2018.1789>
20. Ardhini Rahmi, Tugasworo Dodik. Epidemiology of primary brain tumors in Dr. Kariadi Hospital Semarang in 2015-2018. *E3S Web Conf.* [serie en Internet]. 2019 125: [aprox. 8 p.]. [citado 18 de marzo de 2021]; Disponible en: <http://doi:10.1051/e3sconf/201912516004>
21. Gasenzer E. R., Kanat A., Ozdemir V., Rakici S. Y., Neugebauer E. Interesting different survival status of musicians with malignant cerebral tumors, *British Journal of Neurosurgery*, [serie en Internet]. 2020 34(3): [aprox. 6 p.]. [citado 15 de marzo de 2021]; Disponible en: <http://doi:10.1080/02688697.2019.1701629>
22. Wee CW, Kim IH, Park CK, & Kim JW et al. Interim Tumor Progression and Volumetric Changes of Surgical Cavities during the Surgery-to-Radiotherapy Interval in Anaplastic Gliomas: Implications for Additional Pre-radiotherapy Magnetic Resonance Imaging. *Cancer research and treatment*, [serie en Internet]. 2020. 52(2): [aprox. 4 p.]. [citado 5 de abril de 2021]; Disponible en: <https://doi.org/10.4143/crt.2019.520>
23. You SL, Hara A, Kanayama T, Noguchi K, Niwa A, et al. Treatment Strategies Based on Histological Targets against Invasive and Resistant Glioblastoma. *Journal of Oncology* [serie en Internet]. 2019 [citado 2020 Dic 28]; 3(2): [aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jo/2019/2964783/>
24. Manual del Investigador CIGB-128 A Versión # 2.0. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Jun 2013.
25. Bello Rivero I, Garcia Vega Y, Duncan Roberts Y, Vazquez Blomquistc D, Santana Milian H, Besada Perez V, et al. HeberFERON, a new formulation of IFNs with improved pharmacodynamics: Perspective for cancer treatment. *Seminars in oncology* [serie en Internet]. 2018 [citado 2021 Ene 4] 45(1-2): [aprox.6p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.04.007>

26. Bello-Rivero I, Collazo Caballero S, Valenzuela Silva C. Protocolo In Carbacel II Código del estudio IG-IAG-NB-1202. La Habana; 2012.
27. Bello-Rivero I. Development of a new formulation of interferons (HEBERPAG) for BCC treatment. J Cancer Res Ther. [serie en Internet]. 2013 [citado 2016 Nov 15]; 1(10):[aprox. 3 p]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14312/2052-4994.2013-36>.
28. Incekara Fatih, Koene Stephan, Vincent Arnaud J.P.E, Van den Bent Martin J., Smits Marion, Association Between Supratotal Glioblastoma Resection and Patient Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis, World Neurosurgery [serie en Internet]. 2019 , [citado 12 de abril de 2021] 127:[aprox. 7 p]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.04.092>.