

RESULTADOS DE LA QUIMIOTERAPIA, RADIOTERAPIA E INMUNOTERAPIA EN CÁNCER METASTASICO

RESUMEN

Se dice que la capacidad de metastatizar es una de las características esenciales del cáncer, existen diferentes procesos para llegar a esta situación. Los nichos premetastásicos son un fascinante aspecto de la biología del cáncer, ya que estos microambientes creados por tumores en órganos distantes del sitio primario del cáncer son cruciales para la preparación y promoción de la metástasis. Por lo que ahora investigadores han tratado la manera de conseguir el tratamiento para este proceso, existen diferentes terapias, por lo que artículos publicados mencionan que la quimioterapia de conversión se ha propuesto para designar el uso de quimioterapia de inducción en pacientes con metástasis hepáticas que inicialmente son irresecables. En cuanto a la radioterapia la metástasis oseas tiene por objetivo disminuir el dolor, disminuir la necesidad de analgésicos, preservar la función y mejorar la calidad de vida, así como también, disminuir la probabilidad de progresión y por ultimo en la inmunoterapia la utilización de LiT para el tratamiento de melanoma metastásico ha generado importantes beneficios clínicos con respuestas objetivas entre el 40-70% y remisiones completas duraderas.

ABSTRACT

It is said that the ability to metastasize is one of the essential characteristics of cancer; there are different processes to reach this situation. Premetastatic niches are a fascinating aspect of cancer biology, as these microenvironments created by tumors in organs distant from the primary cancer site are crucial for the preparation and promotion of metastasis. So now researchers have tried how to get treatment for this process, there are different therapies, so published articles mention that conversion chemotherapy has been proposed to designate the use of induction chemotherapy in patients with liver metastases who initially They are unresectable. Regarding radiotherapy, bone metastasis aims to reduce pain, reduce the need for analgesics, preserve function and improve quality of life, as well as reduce the probability of

progression and finally, in immunotherapy, the use of LiT. for the treatment of metastatic melanoma has generated important clinical benefits with objective responses between 40-70% and durable complete remissions.

Palabras clave: Cancer, metástasis, terapia, fármacos, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia.

INTRODUCCIÓN

El cáncer metastásico va hacer la transposición o movimiento de las células tumorales de un órgano ya localizado a otro o más órganos, mediante diferentes procesos secuenciales interrelacionados, por lo cual se ha vuelto un reto importante y difícil en el tratamiento para los investigadores y profesionales de la salud debido a su complejidad biológica. En ciertos casos, el cáncer puede encontrarse en una etapa avanzada al momento del diagnóstico inicial, mientras que en otros casos puede tardar años en alcanzar esa etapa. La detección temprana y el tratamiento oportuno son clave para mejorar las probabilidades de éxito en el tratamiento.

En el siguiente artículo se hablará de los diferentes resultados que tienen las terapias de un cáncer con metástasis, ya que una serie de tratamientos están relacionados para interrumpir la progresión y complicaciones durante la enfermedad. Hasta la fecha de hoy la mayor parte de los tratamientos relacionados a la metástasis han sido muy invasivas que involucra, incomodidad y malestar general hacia el paciente y al final resultan ser tratamientos poco específicos y eficientes. Entre las terapias que se utilizan para mejorar esta enfermedad está la quimioterapia, que será el uso de un producto químico para matar las células cancerosas, pero sus reacciones adversas más comunes son: mucositis oral y pérdida de cabello, aunque en algunos casos no suele ser tan efectiva, también otro método de tratamiento será la radioterapia, que es muy similar a la quimioterapia, su diferencia será en que el agente activo es la radiactividad el cual dañara al ADN, y por ultimo esta la inmunoterapia, que el objetivo será estimular el sistema inmunitario para identificar y atacar de forma selectiva las células cancerosas, por lo cual se presentarán diferentes resultados favorables y desfavorables que tiene cada tratamiento para el cáncer metastásico.

ANTECEDENTES

En años atrás se desconocía completamente este proceso de la metástasis hasta que en el año 1889 se dieron los primeros intentos de entender la metástasis gracias al cirujano inglés Stephen Paget. Los tratamientos para el cáncer metastásico ha sido un reto importante en la medicina, ya que diferentes terapias tienen baja efectividad, en el caso de la radioterapia se usan para control y analgesia del dolor, mientras que en la inmunoterapia se ha encontrado ciertos beneficios en cáncer metastásico.

METODOLOGÍA

Una vez planteado el objetivo del artículo, se realizó una revisión bibliográfica en distintas áreas de la salud y revisiones no sistemáticas de trabajos, la mayoría retrospectivos, lo cual se recopiló información suficiente para sacar información clara y precisa sobre los beneficios y alteraciones que tienen los diferentes tratamientos ya mencionados sobre la metástasis.

RESULTADOS

La habilidad de diseminarse es una de las características esenciales del cáncer, ya que para llegar a este proceso de metástasis existe una cascada metastásica, que se desarrolla de diferentes pasos, los cuales son: invasión local de la matriz extracelular, penetración de los vasos sanguíneos o linfáticos, diseminación por el torrente circulatorio, detención de las células a nivel de los capilares del órgano diana, extravasación de las células tumorales, infiltración del parénquima circulante y evasión de las defensas del huésped, por lo que al momento de su aparición el tratamiento se vuelve complicado para el paciente. De igual manera estudios recientes han revelado que los nichos premetastásicos son un fascinante aspecto de la biología del cáncer, ya que estos microambientes creados por tumores en órganos distantes del sitio primario del cáncer son cruciales para la preparación y promoción de la metástasis. Los estudios han revelado que las células cancerosas pueden secretar señales que alteran el tejido circundante en un órgano distante, creando un entorno propicio para su posterior colonización. Estos nichos premetastásicos pueden estar mediados por una variedad de mecanismos, incluyendo la promoción de la inflamación, la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos), y la modulación del sistema inmunológico local. Además, estas alteraciones en el tejido pueden hacer que las células normales sean más receptivas a la llegada y crecimiento de células cancerosas.

La metástasis del cáncer presenta uno de los mayores desafíos en medicina. La capacidad de las células cancerosas para diseminarse desde el sitio primario a otros órganos y tejidos del cuerpo es lo que hace que el cáncer sea tan difícil de tratar. Aunque algunas terapias como, la quimioterapia y la radioterapia pueden ser efectivas en el tratamiento de tumores primarios, su eficacia en la eliminación de las metástasis es limitada. Los investigadores están explorando una serie de enfoques terapéuticos innovadores. Estos incluyen terapias dirigidas específicamente a las vías moleculares responsables de la metástasis, inmunoterapia para potenciar la respuesta del sistema inmunológico contra las células cancerosas, terapias genéticas que buscan corregir

mutaciones asociadas con la metástasis, y terapias combinadas que utilizan múltiples enfoques simultáneamente.

QUIMIOTERAPIA

Los medicamentos de quimioterapia son efectivos contra las células cancerosas al atacar aquellas que se dividen rápidamente. Sin embargo, también pueden afectar a otras células que se dividen rápidamente en el cuerpo, como las de la médula ósea, el revestimiento de la boca y los intestinos, y los folículos pilosos, causando efectos secundarios como mielodepresión, alopecia, náuseas y vómitos, cansancio, diarrea y aparición de úlceras.

Los fármacos de quimioterapia pueden clasificarse según su modo de acción, composición química y las relaciones que establezcan con otros medicamentos. La quimioterapia puede administrarse de dos formas diferentes: 1. A través de la sangre o por vía oral los medicamentos llegan a la circulación sistémica y evitan que el cáncer se propague por otras áreas del cuerpo (quimioterapia sistémica). 2. A través de la arteria que conduce al órgano o área donde se encuentra el cáncer (quimioterapia regional).

Existen diferentes grupos de fármacos utilizados, entre estos podemos encontrar, los agentes alquilantes que detienen la multiplicación celular al afectar el ADN. Estos fármacos actúan en todas las etapas del ciclo celular y se emplean en el tratamiento de una amplia variedad de tipos de cáncer. El riesgo de leucemia debido a los agentes alquilantes depende de la dosis, por lo que el riesgo es menor con dosis más bajas, el riesgo de leucemia después de la administración de agentes alquilantes es mayor aproximadamente 5 a 10 años después del tratamiento. Algunos ejemplos de agentes alquilantes son: Altretamina, bendamustina, bulsufán y carboplatino.

Las nitrosoureas constituyen un conjunto de agentes alquilantes con propiedades distintivas. A diferencia de los otros compuestos alquilantes previamente mencionados, estas pueden penetrar en el cerebro. Su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica les permite acceder al cerebro. Algunos ejemplos de nitrosoureas son: Carmustina, lomustina y estreptozocina. Otro grupo de fármacos son los antimetabolitos los cuales interfieren en la síntesis de ADN y ARN al suplantar los

componentes esenciales para la formación de estas moléculas. Este proceso impide la replicación del ADN y la reproducción celular.

La quimioterapia de conversión se ha propuesto para designar el uso de quimioterapia de inducción en pacientes con metástasis hepáticas que inicialmente son irresecables. Los reportes muestran que entre el 12%-33% de estos pacientes pueden tener respuestas objetivas suficientes para permitir una resección completa (R0). Incluso la supervivencia a 5 años, posterior al tratamiento con quimioterapia más metastasectomía R0 de lesiones hepáticas, es similar a la obtenida cuando las lesiones hepáticas son inicialmente resecables (supervivencia a 5 años de 33%-50%). La primera experiencia sobre la quimioterapia de conversión en lesiones hepáticas fue presentada por Bismuth hace más de 10 años, en la que se obtuvo una tasa de conversión de lesiones hepáticas del 16% con quimioterapia basada en infusión de 5-Fu/leucovorin y oxaliplatino. Asimismo, la SG a 5 años en los pacientes con lesiones hepáticas resecadas fue de 50%. (Ochoa Carrillo, 2014).

La quimioterapia metronómica es un enfoque particular de tratamiento contra el cáncer que se caracteriza por su baja toxicidad. Este método implica la administración de agentes antineoplásicos estándar en intervalos cercanos entre sí y a dosis moderadas durante un período extendido, sin períodos de descanso farmacológico. La aplicación de ciclofosfamida en tratamientos metronómicos no solamente ha evidenciado actividad antiangiogénica, sino que además ha demostrado provocar una disminución en el número de células T reguladoras circulantes. Esta disminución está vinculada a la inhibición de las funciones supresoras en las células T y NK, lo que posibilita la recuperación en la proliferación de las células T periféricas y disminuye la tolerancia inmunitaria inducida por el tumor.

En un estudio fase II con 34 pacientes ancianas diagnosticadas de CMM en los cuales se empleó vinorelbina como primera línea de tratamiento, se obtuvo una respuesta objetiva en un 38% (IC 95%: 28-48%), en un 29% se logró una estabilización de la enfermedad, lográndose un BC de al menos 12 semanas en el 68% (IC 95%: 60,7-81,9%). (Soriano Lorenzo, Soriano García, & Lima Pérez, 2020)

La quimioterapia, pilar básico en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas, basada en diversos, regímenes que combinaban vimblastina, 5 fluoracilo, y más

recientemente la gemcitabina tan sólo ha aportado modestas mejorías en la supervivencia, con respuestas escasas casi siempre inferiores al 10%. En cuanto en el cáncer metastásico renal, en una revisión de 72 agentes citostáticos realizada sobre 3.500 pacientes tratados entre 1983 y 1992 tan sólo se encontró una respuesta objetiva global del 5'6%, siendo ésta en general de corta duración. La presencia del gen MDR-1 (multi-drug resistant) parece explicar esta situación de quimiorresistencia. Yagoda revisó 83 ensayos clínicos publicados que incluían 4.093 pacientes tratados con qimioterápicos, demostrando una tasa de respuestas en únicamente el 6% de los pacientes siendo la vimblastina y el 5FU las drogas más activas, indicando que las combinaciones de gemcitabina y 5FU pudieran presentar en un futuro mayor tasa de respuestas. (Llarena Iburguren, 2009)

RADIOTERAPIA

La terapia por radiación implica el uso de radiaciones ionizantes para tratar el cáncer, abarcando la reducción del dolor y otros efectos perjudiciales de los tumores, así como algunas afecciones benignas. El principal impacto de la radiación es el daño al ADN, lo que lleva a la muerte de las células cancerosas. Hoy en día, la radioterapia ha experimentado significativos avances tecnológicos en cuanto a la generación, precisión y calidad de la radiación administrada. Se detalla el proceso que debe seguir un paciente durante su tratamiento, así como los efectos secundarios que pueden surgir debido a la irradiación en diferentes áreas del cuerpo.

En la metástasis óseas tiene por objetivo disminuir el dolor, disminuir la necesidad de analgésicos, preservar la función y mejorar la calidad de vida, así como también, disminuir la probabilidad de progresión. La radioterapia paliativa ósea se puede utilizar en dosis única o en múltiples fracciones, para paliar los síntomas de las metástasis óseas de manera efectiva, con tasas de respuesta completa al dolor entre un 17-34%, respuesta parcial en torno a 49%, y con respuesta global de la sintomatología entre un 60-66%. Algunas metástasis pueden requerir un segundo tratamiento para el control de los síntomas, siendo la incidencia de retratamiento entre un 7,4-21,5%. A diferencia de la radioterapia paliativa, que se utiliza en metástasis óseas sintomáticas, la radioterapia profiláctica tiene por objetivo reducir la probabilidad de ocurrencia de un SRE en aquellas zonas óseas comprometidas por metástasis (Barrientos & Vargas, 2024)

En algunos estudios realizados la radioterapia local aplicada en la nefrectomía no obtuvo efecto alguno positivo sobre la recidiva local. Tan solo se contempla actualmente su aplicación local sobre metástasis dolorosas y hemorrágicas, sobre todo óseas, buscando su efecto antiálgico y antiinflamatorio.

la radioterapia mejora la respuesta inmunitaria sistémica aumentando la presentación de antígenos, la señalización coestimuladora, el reclutamiento de las células T, la infiltración linfocítica en el estroma tumoral, sobrerregulando el ligando de muerte programada 1 (PD-L1) y alterando el micromedioambiente. La inmunoterapia tras quimiorradioterapia definitiva es el nuevo estándar de tratamiento en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) etapa III irresecable después de la publicación del estudio PACIFIC. Para etapas tempranas de CPCNP, se está investigando la inmunoterapia con SABR (18 Gy/3 fracciones) donde la radiación puede funcionar como una vacuna in situ específica de la genética del paciente y su biología, dando lugar al aumento del reconocimiento inmunitario y muerte del cáncer. Hay mejores resultados con este esquema que con fraccionamiento normal. (Poitevin Chacón 2021)

En metástasis vertebrales en las décadas de los 60 y 70 se realizaron numerosos estudios comparando la radioterapia convencional con la laminectomía, no encontrándose diferencias entre ambas modalidades terapéuticas, por lo que la radioterapia se consolidó como el tratamiento estándar de primera línea. En estos estudios, el 79 % de los pacientes podían mantener la deambulación y 42 % de los pacientes que previamente estaban parapléjicos lograban mejorar hasta paraparesia. Maranzano y col., condujeron un estudio prospectivo en el que incluyeron 275 pacientes que fueron tratados con radioterapia por compresión medular secundaria a metástasis. Todos los pacientes recibieron una dosis total de 30 Gy usando dos esquemas de fraccionamiento. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, tumores radiosensibles (mama, próstata, enfermedades linfoproliferativas) y tumores no radiosensibles (pulmón, riñón y colon). La tasa de preservación o recuperación de la deambulación fue 76 % y el control de los esfínteres fue recuperado en un 44 %. En pacientes que previamente no podían deambular la radiosensibilidad del tumor fue un factor importante. Histologías favorables (radiosensibles) se asociaron con medianas de tiempo a la progresión mayores con 16 meses para mieloma, 12 meses para mama

y 10 meses para próstata, comparado con menos de 6 meses para pacientes con histologías no favorables. La dosis de radioterapia estándar para el tratamiento paliativo de las metástasis vertebrales son fracciones de 3 Gy hasta una dosis total de 30 Gy. La tolerancia de la médula espinal es el factor limitante a la hora de considerar las dosis de radioterapia. (Figueira, Daryanani 2006).

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia en cáncer consiste en uso de fármacos que ayudan al sistema inmunológico de un paciente, reconociendo y destruyendo de manera eficiente las células cancerosas. El propósito de las acciones biológicas que involucran componentes del sistema inmunitario es restablecer el equilibrio y reconfigurar su funcionamiento normal, ya sea mediante la inhibición o el fortalecimiento de las propias células del sistema inmunitario. El sistema inmunológico contribuye a la vigilancia y destrucción de células cancerosas empleando para ello mediadores celulares con actividad antitumoral del tipo de las células asesinas naturales inespecíficas o Natural killer (NK), y linfocitos T citotóxicos. Activando estas células mediante diversos procedimientos lograremos que nuestro propio sistema inmune intente el control tumoral, en forma similar a como los antígenos tumorales activan los linfocitos T colaboradores, poniendo en marcha todo el mecanismo inmunológico. La eficacia de la inmunoterapia se basa en la activación de una respuesta inmunitaria antitumoral específica. Varios estudios han evidenciado que tanto la inmunidad natural como la adquirida pueden identificar numerosos antígenos tumorales y desencadenar una respuesta eficaz contra el crecimiento tumoral.

Investigadores del Mass General Cancer Center, en Boston (EE.UU.) han demostrado en un ensayo de fase 2 que la inmunoterapia pembrolizumab tiene un efecto antitumoral duradero en un subconjunto de pacientes con cáncer cerebral metastásico procedente de una amplia variedad de tumores primarios. En concreto, los investigadores han comprobado que el 42% de los pacientes con cáncer cerebral metastásico se beneficiaron de la terapia, y siete pacientes del ensayo sobrevivieron más de dos años. (Brastianos & Hurder, 2023)

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante, humanizado, que neutraliza VEGF-A y previene su unión al receptor de VEGF 2, su receptor primario.

Esto resulta en la inhibición de la angiogénesis tumoral y reducción de la presión intersticial intratumoral, lo cual facilita la llegada de la quimioterapia citotóxica. El estudio fase III, realizado por Hurwitz et al. (AVF2107g) llevó a la aprobación inicial de bevacizumab en primera línea por la FDA. Este estudio comparó un esquema de irinotecán, 5-Fu bolo y leucovorin (IFI) con o sin bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico; y mostró beneficio tanto en SG como en SLP para el grupo de bevacizumab. (Ochoa Carrillo, 2014).

El panitumumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano dirigido contra el EGFR. El estudio PRIME evaluó la eficacia de panitumumab en primera línea de cáncer colorrectal metastásico en combinación con quimioterapia a base del esquema FOLFOX, demostrando superioridad en SLP en comparación con la quimioterapia sola. (Ochoa Carrillo, 2014).

La presencia de linfocitos en el microambiente tumoral no siempre es indicadora de una respuesta antitumoral efectiva. Muchas veces su escasa abundancia coexiste con distintos puntos de chequeo inmunológicos y moléculas inmunosupresoras que actúan en forma coordinada para inhibir la reactivación in situ de los mismos, limitando así su expansión y función antitumoral. Hacia finales del siglo pasado fue posible purificar y expandir linfocitos T provenientes del tumor a los fines de reforzar su función efectora y reactivar de este modo la respuesta antitumoral. Metodológicamente es necesario purificar los linfocitos T infiltrantes del tumor (LiT) y expandirlos in vitro en presencia de IL-2. De esta manera, tras 5-6 semanas se pueden obtener hasta 1×10^{11} linfocitos capaces de ser transferidos. La activación en cultivo de estas células potencia su capacidad antitumoral al estar ausentes las moléculas inmunosupresoras presentes en el microambiente tumoral. La utilización de LiT para el tratamiento de melanoma metastásico ha generado importantes beneficios clínicos con respuestas objetivas entre el 40-70% y remisiones completas duraderas. (Moreno, Blidner, Girotti, Maller, Rabinovich, 2018).

DISCUSIÓN

Tradicionalmente se había considerado al cáncer metastásico como incurable, lo que llevaba al clínico y a la propia paciente a no optar por terapia alguna, sin embargo, hoy en día se sabe que en algunos pacientes con estos casos pueden tener mejoría, por lo que es importante que el médico esté relacionado con los tratamientos que se realizan para este problema de salud, para saber cuál terapia será mejor e incluso la combinación de ciertas terapias, para lograr una mejoría más eficiente hacia el paciente, ya que en el caso de la radioterapia en un cáncer metastasico oseo, solo se utiliza para disminuir el dolor, disminuir la necesidad de analgésicos, preservar la función y mejorar la calidad de vida, así como también, disminuir la probabilidad de progresión, pero en combinación con la inmunoterapia el paciente podría tener mejores resultados y beneficios, como se hizo con el panitumumab ya que el estudio PRIME evaluó la eficacia de panitumumab en primera línea de cáncer colorrectal metastásico en combinación con quimioterapia a base del esquema FOLFOX, demostrando superioridad en SLP en comparación con la quimioterapia sola.

CONCLUSIÓN

La diseminación metastásica constituye la principal razón de mortalidad en pacientes con cáncer. Por ende, comprender los fundamentos del proceso de formación de tumores metastásicos es esencial para el desarrollo de terapias más eficientes contra esta enfermedad. La creación de un modelo que represente los diversos pasos de la diseminación, junto con la evaluación de la variabilidad celular intrínseca en este fenómeno, permitirá obtener un entendimiento más completo de su complejidad. Esto, a su vez, facilitará el diseño de terapias más eficaces y con menor toxicidad, por lo que brindará una mejor atención y beneficencia hacia el paciente.

REFERENCIAS

1. Guerra González, Alejandro, Silva, Eduardo, Montero, Sheyla, Rodríguez, Dani J., Mansilla, Ricardo, & Nieto Villar, José Manuel. (2020). Metástasis: un hito para el conocimiento, un reto para la ciencia. *Revista Cubana de Medicina*, 59(1), . Epub 01 de marzo de 2020.
2. Poitevin-Chacón, Adela. (2021). La radioterapia, el arma invisible contra el cáncer. *Gaceta mexicana de oncología*, 20(3), 84-86. Epub 13 de diciembre de 2021. <https://doi.org/10.24875/j.gamo.m21000212>
3. Figueira, Daniel, & Daryanani, Sunil. (2006). Tratamiento del paciente con metástasis vertebrales. *Revista Venezolana de Oncología*, 18(3), 192-204.
4. Dalotto-Moreno, Tomás, Blidner, Ada G, Romina Girotti, M, Maller, Sebastián M, & Rabinovich, Gabriel A. (2018). Inmunoterapia en cáncer: Perspectivas actuales, desafíos y nuevos horizontes. *Medicina (Buenos Aires)*, 78(5), 336-348.
5. Garbayo, A.J., Villafranca, E. (2004). Enfermedad metastásica ósea: Diagnóstico y tratamiento. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 27(Supl. 3), 137-153.
6. Vicent, S., Luis-Ravelo, D., Antón, I., Hernández, I., Martínez, S., Rivas, J. de las, Gúrpide, A., & Lecanda, F.. (2006). Las metástasis óseas del cáncer. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 29(2), 177-187.
7. Sánchez R, César, Acevedo C, Francisco, Petric G, Militza, Galindo A, Héctor, Domínguez C, Francisco, León R, Augusto, Razmilic V, Dravna, Ceballos, Carolina, Espinoza, Fernando, Navarro O, M. Elena, Oddó B, David, & Camus A, Mauricio. (2014). Cáncer de mama metastásico: Caracterización de una cohorte según subtipos. *Revista médica de Chile*, 142, 428-435. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872014000400003>
8. Barrientos, R., & Vargas, L. (2024). Radioterapia profiláctica para prevención de complicaciones en metástasis óseas de alto riesgo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 125-128.
9. Brastianos, & Hurder, G. (2023). La inmunoterapia demuestra beneficios en la metástasis de cáncer cerebral . *Nat Med*.
10. Llarena Ibarguren, R. (2009). Tratamiento del cáncer renal metastásico: vigencia de la inmunoterapia. *ACTAS UROLÓGICAS ESPAÑOLAS*, 584-592.

11. Ochoa Carrillo, F. J. (2014). Cáncer colorrectal metastásico, hacia un tratamiento personalizado. *Gaceta Mexicana de Oncología*, páginas 39-46 .
12. Soriano Lorenzo, J., Soriano García, J., & Lima Pérez, M. (2020). Quimioterapia metronómica en pacientes con cáncer de mama metastasico. *An Fac med*, 80-6.
13. Rodríguez, Rocío, Parra, Angela, González, Sergio, Molgó, Montserrat, Droppelmann, Nicolás, Acevedo, Francisco, Peña, José, & Uribe, Pablo. (2016). Entendiendo las terapias actuales en melanoma metastásico. *Revista médica de Chile*, 144(11), 1448-1458.
14. Bournon, María T., & Sobrevilla-Moreno, Nora. (2022). Inmunoterapia de mantenimiento en cáncer urotelial avanzado. *Gaceta mexicana de oncología*, 21(3), 99-109. Epub 03 de octubre de 2022. <https://doi.org/10.24875/j.gamo.220000801>
15. Rodríguez Cordón, M., Ferrer Albiach, E., & Ferrer Albiach, C.. (2003). Tratamiento multidisciplinario actual del cáncer de próstata metastásico. *Actas Urológicas Españolas*, 27(10), 767-782.
16. Reyes, Sebastián J., González, Konstanza B., Rodríguez, Constanza, Navarrete-Muñoz, Camila, Salazar, Andrea P., Villagra, Alejandro, Caglevic, Christian, & Hepp, Matías I.. (2020). Actualización general de inmunoterapia en cáncer. *Revista médica de Chile*, 148(7), 970-982. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020000700970>
17. Aldecoa, Franklin. (2019). Cáncer colorrectal metastásico: supervivencia global con diferentes alternativas de tratamiento en Lima Metropolitana. *Acta Médica Peruana*, 36(3), 195-201.
18. Contreras C, Ana Cecilia. (2008). Terapia Biológica en Cáncer de Mama conceptos básicos. *Revista Venezolana de Oncología*, 20(3), 165-171.
19. Domínguez González, Erián Jesús, & Navarro Freire, Francisco. (2016). Alternativas en el tratamiento de pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal. *MEDISAN*, 20(2), 234-243.
20. Rangel-Sosa, Martha Montserrat, Aguilar-Córdova, Estuardo, & Rojas-Martínez, Augusto. (2017). Inmunoterapia y terapia génica como nuevos tratamientos contra el cáncer. *Colombia Médica*, 48(3), 138-147. <https://doi.org/10.25100/cm.v48i3.2997>