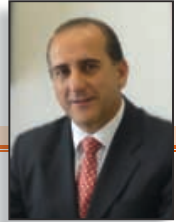


# Avances recientes en la lucha contra el cáncer

Dr. Luis González Machado

Oncólogo Radioterapeuta. Ex Docente del Departamento de Oncología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Gerente General de Hospital Evangélico. Montevideo. Uruguay.



**Resumen:** La evolución del conocimiento científico ha permitido que la lucha contra el cáncer haya transitado en los últimos cien años desde los tratamientos individuales, inicialmente limitados a la cirugía y luego a la radioterapia, hacia abordajes multidisciplinarios en los que se integran los aportes de estas técnicas pioneras con la quimioterapia, surgida en la segunda mitad del siglo pasado.

Numerosos estudios de investigación cooperativos internacionales han mostrado los mejores resultados de la complementariedad en lugar de la competencia, con abordajes quirúrgicos conservadores, radioterapia conformada y quimioterapia adyuvante.

En los últimos años los avances en el conocimiento de las ciencias básicas dan lugar a la nueva Oncología Molecular. Sobre bases genéticas y bioquímicas nuevas se desarrollan nuevos fármacos de diseño dirigidos contra blancos moleculares y biomarcadores predictivos de la respuesta tumoral, lo que permite comenzar a desarrollar tratamientos oncológicos personalizados.

En el presente artículo se realiza una puesta al día sobre algunos de los principales avances en cada una de las disciplinas oncológicas.

**Palabras clave:** Cáncer, tratamiento multidisciplinario, anticuerpos monoclonales, inhibidores de quinasas

**Abstract:** The evolution of scientific knowledge has allowed the fight against cancer has traveled in the last hundred years from the initially limited individual surgical treatments and after radiotherapy treatments, to multidisciplinary approaches in which the contribution of these pioneering techniques integrated chemotherapy, that emerged in the second half of last century.

Numerous international cooperative studies have shown the best results of complementarity rather than competition, with conservative surgical approaches, conformal radiotherapy and adjuvant chemotherapy.

In recent years, advances in the understanding of basic science lead to new Molecular Oncology. Supported by new genetic and biochemical basis, new drugs are developed directed against molecular targets, also predictive biomarkers of tumor response are discovered, enabling start developing personalized cancer treatments.

In this article, an update is performed on some of the major advances in each of the oncology disciplines.

**Keywords:** Cancer, multidisciplinary treatment, monoclonal antibodies, inhibitors of kinases

## Un siglo de avances notables

A principios del siglo XX comenzaron a encadenarse una serie de acontecimientos científicos que han permitido lograr, paso a paso, pequeñas victorias frente a uno de los mayores determinantes de enfermedad y muerte en la humanidad: el cáncer.

En efecto, el cáncer se ha consolidado definitivamente como la segunda causa de muerte a nivel mundial <sup>(1),(2)</sup>; en el año 2012 se le atribuyeron 8,2 millones de muertes. Su importancia relativa, sólo superada por las enfermedades cardiovasculares como causa de muerte <sup>(3)</sup> (Ver Gráfica 1).

En las últimas décadas, han habido cambios conceptuales en la comprensión de la enfermedad, cambios en el

tratamiento quirúrgico, se desarrolló una técnica y especialidad nueva de aplicación exclusivamente oncológica: la radioterapia.

Del tratamiento local de los tumores con la cirugía, se pasó al tratamiento loco-regional del cáncer con la radioterapia, cubriendo la frecuente diseminación a órganos vecinos y a los ganglios linfáticos de los tumores.

En torno a mediados de siglo y como derivación de investigaciones desarrolladas durante la segunda guerra mundial comenzó a desarrollarse la quimioterapia oncológica, que permitió conseguir remisiones en tumores de rápido crecimiento y dió base a la posibilidad de tratar por vía sanguínea la diseminación a distancia del cáncer: las metástasis, condicionantes de gran parte de la mortalidad oncológica, aún cuando pueda lograrse el control loco-regional de la enfermedad.

E-Mail: gmachado@adinet.com.uy

A lo largo del siglo XX la Oncología avanzó en la comprensión de la necesidad del diagnóstico precoz de los tumores y en la identificación de técnicas de screening para cánceres de mama, cuello uterino y próstata. Logró consenso la conceptualización del cáncer como enfermedad frecuentemente sistémica, que se beneficia en la mayoría de los casos de un abordaje multidisciplinario utilizando esquemas de quimio-radioterapia pre o postoperatoria, con cirugías cada vez más conservadoras.

En 1971 Richard Nixon firmó el *National Cancer Act* y señaló que, “si pudimos llegar a la Luna y pudimos vencer a la poliomielitis, vamos a vencer al cáncer”. En el mismo acto aumentó diez veces el presupuesto del National Cancer Institute y dio un gran impulso a la investigación.

Un hito importante fue el conocimiento del genoma humano y el descubrimiento de los oncogenes. El año 1982 fue nominado por la revista Nature “el año del oncogen”.

De este modo, paso a paso, la Oncología ha consolidado importantes avances y una metodología científica laboriosa para la identificación de nuevos fármacos y la verificación de sus beneficios a través de estudios clínicos sistematizados y rigurosos.

Esta forma de avanzar requiere esfuerzos profesionales y económicos importantes, pero hoy podemos afirmar que los avances en el conocimiento y el tratamiento del cáncer se generan y mejoran en forma permanente.

### Avances en los conocimientos biológicos

El avance logrado en el conocimiento de la biología del cáncer en los últimos años, ha sido notable.

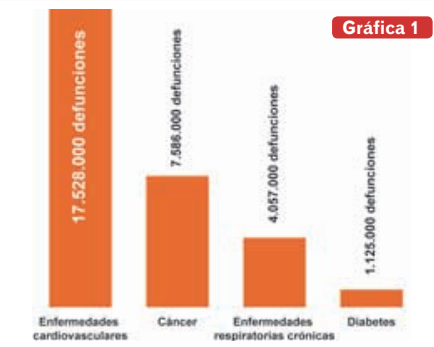
Sabemos hoy mucho más sobre como se origina y desarrolla el cáncer, conocemos mucho de *oncogenes* y su regulación, se sabe mucho más de *inmuno-histoquímica* que permite identificar varios *sub-tipos de cáncer*, dentro de los linfomas, de los tumores de mama y de los cánceres de pulmón entre otros, en función de los receptores y marcadores que los definen.

La conceptualización de la enfermedad cáncer ha trascendido la entidad clínica, trasladándose al nivel molecular. Y lo importante es que este conocimiento biológico, este avance de las ciencias básicas impacta en la definición de los nuevos tratamientos y mejora significativamente los resultados.

El nuevo conocimiento se traduce en avances de importancia para el tratamiento de algunos tipos de cáncer que hasta no hace mucho carecían de terapias eficaces, dentro de los cuales destacamos a modo de ejemplo el *cáncer de pulmón no a pequeñas células, el cáncer de próstata hormono-resistente, el melanoma maligno y el cáncer de mama avanzado*.

En todas las variedades de cáncer, la posibilidad de control sigue estando limitada a que podamos hacer el diagnóstico en forma más temprana –lo que muchas veces no es posible por la evolución silenciosa de la enfermedad, que

### Mortalidad Mundial en 2005 por Enfermedades Crónicas No Transmisibles



termina haciendo eclosión en estadios avanzados, con importante diseminación que condiciona el pronóstico y limita el tratamiento.

En la búsqueda del diagnóstico temprano se ha avanzado especialmente en el desarrollo de programas de tamizaje o screening para identificar displasias y lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino a través de la citología oncológica o Test de Papanicolaou.<sup>(4),(5)</sup>

En el cáncer de mama, el screening con mamografía y la mamografía de rutina a partir de los 40 años, es una recomendación vigente.

La determinación del antígeno prostático específico (PSA) en el hombre para la identificación temprana del cáncer de próstata permite también, asociado a otros medios diagnósticos, diagnosticar en forma temprana estos tumores.

Estos tres medios de diagnóstico temprano son consecuencia de avances en las ciencias básicas, sin embargo deben ser contextualizados en el marco de una evaluación clínica. Si ello no se realiza adecuadamente se corre el riesgo de sobrediagnosticar el cáncer y terminar realizando tratamientos a imágenes o a marcadores y no a enfermos reales.

En el ámbito de los tratamientos quimioterápicos y sobre todo con los nuevos anticuerpos monoclonales y fármacos dirigidos a blancos moleculares, también el avance de la biología permite predecir la respuesta de los tumores, generando la base conceptual para el diseño de tratamientos oncológicos personalizados.

### Avances en la estrategia de tratamiento

Hoy en día el tratamiento del cáncer es abordado en forma multidisciplinaria, incorporando recientemente en su diseño el conocimiento de las bases moleculares del cáncer, que son más tenidas en cuenta cada día.

La Oncología se ha consolidado como una especialidad médica interdisciplinaria, con aportes bien definidos de la cirugía y la radioterapia en el *control local y regional* de la enfermedad –que es esencial y suficiente en varios tumores–.

La *quimioterapia* y la *hormonoterapia* también se han consolidado como instrumentos complementarios de la cirugía y la radioterapia y como terapias privilegiadas para el tratamiento adyuvante y el control de la enfermedad diseminada.

Adicionalmente, el conocimiento molecular del cáncer ha abierto caminos nuevos para el tratamiento farmacológico y, como veremos, un cambio de paradigma.

### Avances en Cirugía

La *Cirugía Oncológica* ha evolucionado hacia *técnicas conservadoras de órganos y técnicas mínimamente invasivas*, logrando buen control local con menor mutilación, menores secuelas y menores complicaciones por sangrado e infección.

El camino iniciado con el tratamiento conservador del cáncer de mama, sustituyendo la mastectomía por la cuadrantectomía y la tumorectomía, se ha extendido a otros órganos, con un impacto menos agresivo en el organismo del paciente, estancia más corta en el hospital, menos dolor y plazos de recuperación mucho más cortos; además de conservar los órganos y su función, con secuelas

y cicatrices más reducidas que ayudan a la recuperación emocional de los pacientes.

La *cirugía robótica*, en que la tecnología apoya y guía el acto quirúrgico, está siendo especialmente aplicada en casos de cáncer de próstata a través de la prostatectomía robótica, con resultados favorables.<sup>(6),(7)</sup>

También la *cirugía guiada por imagen* permite a los cirujanos localizar tumores y extirparlos de forma mucho más fiable y precisa que hace unos años.

### Avances en Radioterapia

La *Radioterapia Oncológica* es la técnica destinada a erradicar poblaciones tumorales mediante la aplicación de radiaciones ionizantes en el lecho tumoral o en las regiones ganglionares vecinas.

La Teleradioterapia utiliza radiaciones de alta energía provenientes de equipos con fuentes externas, como las Bombas de Cobalto y los Aceleradores Lineales.

La Braquiterapia o Curiterapia implanta en el lecho tumoral o coloca en su adyacencia fuentes diminutas de isótopos radiactivos como el Cesio<sup>137</sup> o el Iridio<sup>192</sup>.

La Radioterapia ha logrado perfeccionar notablemente el equipamiento y las técnicas utilizadas, logrando mayor capacidad curativa al entregar dosis de radiación muy elevadas en pequeños volúmenes, respetando las estructuras vecinas sanas, gracias a la reconstrucción tridimensional asistida por imágenes de la forma del tumor y sus extensiones.<sup>(8),(9)</sup>

## La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud



- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

### Secciones

- Puestas al día
- Opinión de experto
- Estudios clínicos
- Encares terapéuticos
- Actualizaciones diagnósticas
- Actualidad terapéutica

Contáctenos: [www.farmanuario.com](http://www.farmanuario.com)  
[tendencias@farmanuario.com](mailto:tendencias@farmanuario.com)

De la radioterapia tradicional con Bombas de Cobalto dirigidos a regiones anatómicas, con amplios márgenes y escasa precisión geográfica, se ha pasado a nuevos tratamientos con Aceleradores de Alta Energía, que entregan rayos X y electrones con energías modulables en intensidad y múltiples haces de irradiación que pueden enfocarse con precisión en volúmenes mínimos (*Radioterapia Conformal de Intensidad Modulada*).

Las nuevas técnicas siguen el camino iniciado por la radiocirugía. Actualmente la representación tridimensional del volumen del tumor y la planificación del tratamiento asistido con computadoras, verificado previamente en sesiones de simulación con radiografías de control, permite alcanzar altas tasa de curación y mínimos efectos secundarios en múltiples localizaciones, especialmente en próstata, mama, pulmón y metástasis únicas.

La focalización de altas dosis, la variación de la intensidad de radiación y la utilización de técnicas helicoidales reducen enormemente la exposición de los tejidos sanos, aumentando la eficacia de la radioterapia aplicada con fines curativos.<sup>(10)</sup>

Prácticamente todos los tumores son sensibles a la Radioterapia, especialmente los de alta tasa de proliferación como linfomas y testículo que son controlables con dosis reducidas. En los tumores sólidos existe una relación dosis-respuesta en el control tumoral, a mayor dosis mayor tasa de control, por lo que la tolerancia de los tejidos nobles vecinos al tumor, marca el límite de las dosis máximas posibles de entregar, lo que a su vez limita el éxito alcanzable por estas técnicas.

Desde la década del '80 comenzó a estudiarse la potenciación de los efectos de la radioterapia a través de protocolos combinados de radio-quimioterapia, lo que ha logrado empujar aún más las tasas de control en varias localizaciones tumorales, como el cáncer de colon, de mama, vejiga, etc. en cuyo tratamiento actual

estos protocolos combinados se han incorporado a la práctica habitual.

## Avances en el tratamiento farmacológico

El *tratamiento farmacológico* incluye a la **quimioterapia**, la **hormonoterapia** y la **inmunoterapia** han definido protocolos de tratamiento para múltiples localizaciones tumorales.

La **Quimioterapia** ha visto desarrollar en la segunda mitad del siglo XX varias decenas de citostáticos en particular en tumores de alta velocidad de crecimiento, haciendo posible incrementar las tasas de control en la enfermedad diseminada. La limitante para la aplicación de dosis e intensidades elevadas de quimioterapia es el daño producido a las poblaciones de tejidos normales de rápido crecimiento que también se ven afectadas (médula ósea, epitelio intestinal). Esta limitante se ha visto neutralizada al hacerse disponibles fármacos que aceleran la recuperación a nivel medular, como los *factores estimulantes de colonias granulocíticas* y otras mejoras en las técnicas de soporte del paciente.

A estas mejoras cuantitativas, en tasas de remisión y sobrevida de los pacientes y en mejoras de tratamientos de soporte que permiten tratamientos más agresivos, se han sumado otros avances que implican **un abordaje cualitativamente diferente de la terapia oncológica a nivel molecular**, al desarrollarse en los últimos años nuevos fármacos dirigidos a moléculas blanco específicas que intervienen en la carcinogénesis y el crecimiento neoplásico.

La investigación básica ha permitido conocer las estructuras y funciones de **moléculas blanco y biomarcadores** de gran importancia para el desarrollo y progresión de las enfermedades neoplásicas.

### Anticuerpos Monoclonales

- *Anticuerpos con acción antineoplásica, producidos por técnicas de ingeniería genética recombinante. Incluyen una serie de moléculas proteicas químicas o humanizadas con el fin de reducir su antigenicidad. Se denominan con el sufijo *ximab* para moléculas químicas y *umab*, para las proteínas humanizadas.*
- *Reconocen con gran selectividad receptores o antígenos de superficie (Her2, receptor de EGF, CD 20, etc), bloqueando ciertas funciones celulares relacionadas con el crecimiento tumoral o su diferenciación, sin producir efecto citotóxico directo.*
- *Su administración requiere la identificación previa de grupos de pacientes sensibles, permitiendo realizar tratamientos oncológicos progresivamente más personalizados.*

Anticuerpo Monoclonal	Indicación
<b>Bevacizumab</b>	Cáncer de colon y recto, pulmón, mama, riñón, ovario, Glioblastoma del SNC
<b>Cetuximab</b>	Cáncer de colon y recto, Carcinoma epidermoide ORL
<b>Ipilimumab</b>	Cáncer de piel de tipo melanoma
<b>Nimotuzumab</b>	Ca. epidermoide ORL, colon, páncreas, próstata, pulmón, esófago, mama, Glioblastomas
<b>Panitumumab</b>	Cáncer de colon y recto
<b>Pertuzumab</b>	Cáncer de mama
<b>Trastuzumab</b>	Cáncer de mama
<b>Ado-Trastuzumab</b>	Cáncer de mama

Tabla 1

### Inhibidores de Quinasas

- Antineoplásicos que actúan por inhibición de las enzimas quinasas, bloqueando los receptores para factores de crecimiento o interfiriendo con la síntesis de aminoácidos o la reparación de rupturas del ADN.
- Fármacos con toxicidad diferente a los citostáticos y se administran habitualmente por vía oral.

Inhibidor de Quinasas	Indicación
<b>Afatinib</b>	Cáncer de pulmón
<b>Crizotinib</b>	Cáncer de pulmón
<b>Erlotinib</b>	Cáncer de pulmón, páncreas
<b>Gefitinib</b>	Cáncer de pulmón, mama, glioblastomas del SNC
<b>Lapatinib</b>	Cáncer de mama
<b>Pazopanib</b>	Cáncer de riñón, sarcomas
<b>Regorafenib</b>	Cáncer de colon y recto, tumores GIST (del estroma gastrointestinal)
<b>Sorafenib</b>	Cáncer de riñón, hepatocarcinoma
<b>Sunitinib</b>	Cáncer de riñón, tumores GIST, tiroides, sarcomas
<b>Vemurafenib</b>	Cáncer de piel tipo melanoma

Tabla 2

La modulación de estas moléculas y la intervención en vías metabólicas específicas, permite estabilizar y controlar varios tumores, cuyo crecimiento puede ser modulado y que pasan a comportarse como una enfermedad crónica controlable, con la que el paciente puede convivir por mucho tiempo.

Este abordaje implica un cambio de paradigma en Oncología: no se trata ya de extirpar y erradicar las células tumorales, sino que cuando esto no es factible, el tratamiento se orienta a estabilizar y controlar el desarrollo y la progresión del cáncer.

Al objetivo inicial de la extirpación y erradicación de las poblaciones tumorales, se suma hoy la posibilidad de detener el crecimiento de las células tumorales, interfiriendo con su crecimiento y desarrollo, sin pretender eliminar dicha población, lo que da lugar a tratamientos muchas veces con medicación bien tolerada, administrada por vía oral y con mucho menos efectos secundarios.

Mientras que la quimioterapia tradicional interfiere con todas las células de rápida división, las terapias moleculares actúan sólo sobre las células que presentan o expresan el marcador o molécula diana, las células tumorales, por lo que el tratamiento resulta mucho más selectivo.

Los biomarcadores pueden identificar pacientes sensibles a los tratamientos y también aquellos que no recibirán beneficio de los mismos, ahorrando a los enfermos la agresión de los tratamientos, y al sistema de salud el uso de recursos no efectivos para dichos pacientes.

Dentro de estos nuevos fármacos que enriquecen el armamentario de la Oncología, complementando al tratamiento de quimioterapia con Citostáticos, se destacan los Anticuerpos Monoclonales y los Inhibidores de Quinasas.

La utilización de estos nuevos recursos es de utilidad sólo en determinados pacientes y tumores que expresan determinados antígenos, receptores o mutaciones que deben ser identificados por técnicas de inmunohistoquímica en forma previa, lo que ambienta la posibilidad de la realización de tratamientos personalizados.<sup>(11)</sup>

### Anticuerpos Monoclonales

Los anticuerpos monoclonales antineoplásicos son proteínas quiméricas o humanizadas producidas por técnicas de ingeniería recombinante a partir de microorganismos.

Son fármacos de diseño, producidos para reconocer con gran selectividad marcadores tumorales, antígenos o receptores de superficie con los que interactúan: Her2, CD20, receptor de EGF, etc. La interacción del anticuerpo con estas moléculas bloquea funciones celulares e interfiere con la diferenciación y el crecimiento de las poblaciones tumorales.

Los anticuerpos monoclonales antineoplásicos de uso más difundido se describen en la tabla 1.

### Inhibidores de Quinasas

Los inhibidores de quinasas son fármacos que habitualmente se administran por vía oral y poseen buena tolerancia, lo que los diferencia de los citostáticos tradicionales.<sup>(12)</sup>

Actúan inhibiendo Enzimas Quinasas intracelulares en las poblaciones tumorales, bloqueando la activación de receptores de factores de crecimiento, interfieren la síntesis de aminoácidos o impiden la reparación de las cadenas de ADN alteradas por la quimioterapia.

Los inhibidores de quinasas de uso más difundido se describen en la tabla 2.

### Hacia tratamientos oncológicos personalizados

La forma de ver la enfermedad oncológica y de tratar a los pacientes ha cambiado a partir de los conocimientos moleculares, y cada vez se toman más decisiones de tratamiento basadas en parámetros diferentes de la clásica estadificación TNM (tumor-nódulo-metástasis).

Hoy en día, la tipificación de los tumores por técnicas de inmunohistoquímica y las determinaciones moleculares y genéticas, permiten conocer en forma más específica los

cambios y mutaciones celulares y de ese modo diseñar tratamientos personalizados para cada paciente y cada tumor.

Un buen ejemplo de este avance es el tratamiento del cáncer colorrectal. Se dispone hoy de anticuerpos monoclonales que actúan contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (anti-EGFR) y antiangiogénicos (anti-VEGF), como el panitumumab y el cetuximab. Estos nuevos fármacos, en asociación con la quimioterapia, mejoran la sobrevida del cáncer colorrectal metastásico. Pero tan importante como esto, es que se dispone actualmente de biomarcadores que permiten seleccionar pacientes que se beneficiarán o que serán resistentes a estos tratamientos antes de su administración, dando lugar a la personalización de las terapias.

Los biomarcadores que predicen la respuesta a los tratamientos anti-EGFR incluyen la ausencia de mutación en la familia del gen RAS (exones 2, 3 y 4 de NRAS, exones 3 y 4 de KRAS). Estas técnicas pueden identificar la población de pacientes con cáncer colorrectal avanzado que no se benefician de estas terapias (cerca del 50%), evitando así un tratamiento costoso, ineficaz y con efectos adversos. Por el contrario, los pacientes con tumores sin mutaciones en esos genes son particularmente sensibles a estas terapias, alcanzando sobrevidas de más de tres años, absolutamente inusuales en los tratamientos convencionales.

Si bien el uso de estos biomarcadores y los tratamientos con anticuerpos monoclonales y quimioterapia suponen un avance importante hacia una medicina más personalizada y costo-efectiva, las limitaciones para estos nuevos tratamientos en nuestros países es poder contar con laboratorios capaces de realizar la determinación de estos biomarcadores, y junto con ello, las limitantes económicas para acceder a los tratamientos con las nuevas moléculas. En algunos países, el costo de la determinación de los biomarcadores, por ejemplo el panel de RAS global, útil para el cáncer colorrectal metastásico lo asume la industria farmacéutica en la actualidad.

Existen también otros nuevos fármacos activos contra blancos moleculares como el bevacizumab y el regorafenib,

con eficacia demostrada para cánceres de mama, pulmón y tumores digestivos, para los que no existen por el momento biomarcadores selectivos.

### Conclusiones

La larga lucha de la ciencia contra el cáncer comenzó a desarrollarse en forma sostenida a partir de los albores del siglo XX en base al abordaje individual de la cirugía y luego de la radioterapia.

El surgimiento de la quimioterapia en la segunda mitad del siglo generó una etapa de avances pero también de confrontación de resultados, en la cual las distintas disciplinas procuraban demostrar su supremacía.

En las últimas décadas se fue extendiendo el abordaje multidisciplinario y complementario del tratamiento del cáncer y el desarrollo de estudios de investigación cooperativos internacionales mostró los mejores resultados de la concurrencia en lugar de la competencia, con abordajes quirúrgicos conservadores, radioterapia conformada y quimioterapia adyuvante.

En el inicio del siglo XXI asistimos a la irrupción de la Oncología Molecular, en que el conocimiento más profundo de la biología y sus determinantes genéticos y bioquímicos, nos permite comenzar a transitar el camino de los tratamientos oncológicos personalizados.

El desafío actual, con la incorporación de los nuevos fármacos de diseño dirigidos contra blancos moleculares, y los biomarcadores predictivos de la respuesta tumoral, es el desarrollo de tratamientos personalizados.

Un desafío adicional en nuestros países es el de lograr la capacidad tecnológica para realizar los estudios histoquímicos y genéticos, además de hacer accesibles las nuevas técnicas de diagnóstico, las nuevas terapias y el uso de biomarcadores predictivos a todos los ciudadanos que lo necesitan, en un marco de adecuada equidad.

Recibido: 11/03/14  
Aprobado: 05/05/14

### Bibliografía

- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 18 major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993;54:594-606.
- Vasallo JA. Cáncer en el Uruguay, no. 2. Montevideo: Registro Nacional de Cáncer; 1991.
- Devesa SS, Silverman DT, Young JL, et al. Cancer incidence and mortality trends among whites in the United States, 1947-1984. *J Natl Cancer Inst* 1987;79:701-770.
- Restrepo HE, González J, Roberts E, Litvak J. Epidemiología y control del cáncer del cuello uterino en América Latina y el Caribe. *Bol Oficina Sanit Panam* 1987;102:578-592.
- Aristizabal N, Cuello C, Correa I, Collazos T, Haenszel W. The impact of vaginal cytology on cervical cancer risk in Cali, Colombia. *Int J Cancer* 1984;35-9.
- Anderson JE, Chang DC, Kellogg Parsons J, Talamini MA J. Primer examen nacional de resultados y tendencias en cirugía robótica. *Am Coll Surg* 2012; 215(1): 107-121
- Pierorazio PM, Patel H.D, Feng T, et al: Robot-assisted versus traditional laparoscopic partial nephrectomy: comparison of outcomes and evaluation of learning curve. *Urology* 78: 813-819.2011
- Díez Gallego, Miguel Ángel. La radioterapia y su planificación: Cáncer de próstata. Universidad de Valladolid. Facultad de Ciencias. 2013. <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/3429>
- Pomponio José Luján-Castilla, Luis F Villaseñor-Navarro et al. Radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Experiencia en tumores del SNC. *Gaceta Mexicana de Oncología. Sociedad Mexicana de Oncología. Vol.10 No.6. Noviembre-Diciembre 2011*
- Lovo, Eduardo E; Caceros, Víctor; Campos, Fidel; Molina, Emelda. Radiación helicoidal guiada por imágenes de intensidad modulada utilizada como herramienta radioquirúrgica / Image guided intensity modulated helical radiation (tomotherapy) used as a radiosurgical tool. *Journal Brasileiro de Neurocirurgia; 23(1): 40-45, 2012.*
- González Machado, Luis Alberto. Tratamientos Oncológicos. *Farmacuario Uruguayo, Informéutica, 24ª Edición, 2014: 755-787.*
- Sócrates Avilés-Vázquez, Antonieta Chávez-González y Héctor Mayani. Inhibidores de cinasas de tirosina (ICT). *Gaceta Médica de México. 2013;149*