

NACIMIENTO DE LA QUIMIOTERAPIA

Luis H. Camacho¹

Resumen

El uso de agentes químicos para tratar enfermedades se remonta a los primeros asentamientos humanos. Sin embargo, el desarrollo de terapias químicas como tal, se le atribuye al médico Paul Ehrlich con el desarrollo de su “bala de plata” para tratar la sífilis con arsenicales. La quimioterapia en cáncer surgió a partir del uso de armas biológicas en la Primera Guerra Mundial y el desarrollo del gas mostaza en 1917. Sus propiedades mielotóxicas y vesicantes fueron reconocidas en 1946 por Goodman y colaboradores y posteriormente utilizadas en pacientes con leucemia y linfomas. Después de 30 años de investigación, desarrollo de nuevos agentes e identificación de mecanismos diversos, se creó la oncología médica como subespecialidad de Medicina Interna en EEUU a fines de 1973. Los mayores avances oncológicos ocurrieron en estas tres últimas décadas como resultado de grandes descubrimientos tecnológicos en el área de biología molecular y genómica, que a su vez generaron un enorme avance en la investigación en cáncer. El acelerado desarrollo terapéutico oncológico ha impactado: a) el número anual de agentes aprobados por la FDA, b) la agilidad de los procesos de aprobación, c) el diseño de estudios clínicos y d) renovado el optimismo con el que pacientes y profesionales de la salud enfrentan el cáncer. Además, nuevas disciplinas nacieron (p.e., inmuno-oncología, cardio-oncología), y aquellas ya establecidas se sofisticaron aún más (radioterapia, medicina paliativa, etc). Este artículo revisa aspectos históricos relacionados con el desarrollo de la quimioterapia, los principios básicos para su aplicación y la combinación con otros agentes citotóxicos, terapias diana, e inmuno-oncología.

Palabras clave: *Quimioterapia; agentes oncológicos; drogas citotóxicas; cáncer; Historia.*

1. MD, MPH. Center for Oncology and Blood Disorders. Houston, United States of America.

BIRTH OF CHEMOTHERAPY

Abstract

The use of chemicals to treat human disease dates back to ancient human settlements. However, the use of chemical agents is attributed to Paul Ehrlich, a German Jewish physician who urged the need to develop “silver bullets” against pathogens and subsequently developed the first standard treatment for syphilis. The history of chemotherapy in cancer is closely linked to the use of biological weapons during World War I, specifically the mustard gas in 1917. Goodman, and others from Yale described the myelotoxic and vesicant properties of this agent in 1946 and later used to treat patients with leukemia and lymphoma. After 30 years of research and development of novel agents and mechanisms of action, medical oncology became a subspecialty of Internal Medicine in 1973. The greatest advances in oncology have taken place during the past 3 decades (1995-2020) as a result of great technological discoveries applied to the fields of molecular biology and genomics. The large development of new anti-cancer agents has resulted in a) greater number of annually approved drugs by the FDA. b) much faster drug approval processes. c) new designs of clinical trials d) a renewed enthusiasm and optimism for patients and health care providers facing cancer. Moreover, new disciplines have emerged (immune-oncology, cardio-oncology, etc), and those previously established experienced renovation (radiation therapy, palliative medicine, etc). This article reviews historical aspects associated with the development of chemotherapy, the basic principles for its administration, and the combination with other cytotoxic agents, targeted agents, and immune modulators.

Keywords: *Chemotherapy; Oncology drugs; cytotoxic agents; cancer; anticancer agents; History.*

Aspectos históricos del desarrollo de la quimioterapia

El uso de agentes para tratar enfermedades es casi tan antiguo como la especie humana. Es de conocimiento popular que, a través de la historia, diferentes culturas utilizaron agentes como el oro, el mercurio y el antimonio para tratar cáncer, infecciones, y múltiples enfermedades crónicas(1).

El desarrollo de la quimioterapia se le atribuye al médico judío Alemán Paul Ehrlich, quien nació un 14 de

marzo de 1854 en Strehlen - en la alta Silesia de Alemania y completó sus estudios de medicina en 1878. Ehrlich consiguió un trabajo como profesor asistente en la clínica médica de Berlín y posteriormente fue nombrado director del Instituto Real de Terapia Experimental en 1899 donde formó un equipo de distinguidos investigadores, alcanzando la cima de su carrera.

Ehrlich publicó la metodología de tinciones para el bacilo que Koch había descubierto y ese método fue la base para modificaciones futuras desarrolladas por Ziehl y Neelson (2). De este trabajo también se desa-

rolló la tinción de Gram ampliamente utilizada en bacteriología. Su trabajo en el área de quimioterapia comenzó en 1902. Ehrlich comenzó a estudiar el uso de coloraciones para tratar animales infectados con el parásito de la enfermedad del sueño Africano. Ehrlich descubrió que algunos colorantes (especialmente su favorito – rojo de triptano) prevenían o curaban a los animales infectados por un tipo específico de parásito, más no por otros. El también describió como en ciertas condiciones, los animales infectados desarrollaban una alta resistencia a determinados colorantes, demostrando por primera vez la resistencia a drogas (1).

Ehrlich también investigó el arsénico extensamente. En su época se descubrió que un grupo de microorganismos con forma de sacacorchos era sensible a los arsenicales. Para la época, dos científicos alemanes habían demostrado que una especie de este grupo de organismos era el responsable de la sífilis. Ehrlich estaba dispuesto a encontrar lo que el denominó “*la bala de plata*” contra la espiroqueta de la sífilis y sintetizó un compuesto arsenical conocido como salvarsán, que en 1910 se convirtió casi inmediatamente en el tratamiento de elección para la sífilis hasta que la penicilina lo desplazó al demostrar su poder curativo a finales de los años 1940 (1, 3). Ehrlich recibió múltiples honores incluyendo el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1908. Falleció el 20 de agosto de 1915 a causa de un accidente cerebrovascular, tan solo 5 años después de comenzar el uso de quimioterapia (3).

Quimioterapia en cáncer

La guerra química moderna comenzó en 1915 cuando Alemania utilizó cloro en gran escala para atacar a los aliados durante la Primera Guerra Mundial. Esta ofensiva provocó una gran actividad de operaciones encaminadas al desarrollo de agentes biológicos para la defensa de los aliados y la creación de nuevos y más letales químicos en ambos lados del conflicto. En Julio de 1917, en un campo en las afueras de Ypres en Bélgi-

ca, se probó por primera vez un agente ampollante llamado gas mostaza por su olor a ajo y mostaza. Aquel agente fue responsable de más de 400.000 muertes durante la guerra. Su eficacia le convirtió en el agente biológico de elección desde 1917 hasta nuestros días, tal como lo evidencian reportes de su uso por Iraq en contra de Irán en 1987. Al entrar a la Segunda Guerra Mundial, EEUU dedicó especial interés a investigaciones para contrarrestar los efectos tóxicos de la mostaza nitrogenada y desarrollar productos aun más letales. Los programas de evaluación se llevaron a cabo en cerca de 60.000 militares, de los cuales, 4.000 a 5.000 participaron en investigaciones llevadas a cabo en cámaras de gases (4).

En diciembre 2 de 1943, un bombardeo aéreo sobre buques de los Aliados en Bari, Italia, hizo estallar el SS John Harvey con un cargamento secreto: 2.000 bombas de gas mostaza que vertieron en el agua. Los marineros que cayeron al agua quedaron impregnados en mostaza nitrogenada. De los aproximadamente 600 hombres afectados, 83 fallecieron. Sin embargo, parte de la mostaza sulfúrica que estalló fue vaporizada y formó una densa nube sobre el puerto de Bari exponiendo a otras 250.000 personas, de las cuales 1.000 fallecieron (5). Los efectos tóxicos de este agente fueron estudiados por diferentes médicos y científicos de la época entre los cuales figuraban Goodman y Gilman de la universidad de Yale (6). Posteriormente, Alexander Haddow en 1948 describió las partes críticas del agente mostaza como agente antineoplásico y su aplicación se desarrolló para pacientes con linfoma y leucemia debido a las propiedades mielosupresivas que se observaban entre quienes habían sido accidentalmente expuestos y en militares estadounidenses utilizados para la investigación de estos agentes biológicos (4).

El tratamiento del cáncer en los Estados Unidos fue dominado por la cirugía y la radioterapia hasta mediados de los años sesenta, cuando diferentes observacio-

nes demostraron que la radiación ya había alcanzado su máxima eficacia de curabilidad cercana al 33% debido a la presencia de enfermedad sistémica no identificada (7).

En 1939, Charles Huggins introdujo la *terapia hormonal* basado en observaciones del efecto de estrógenos en cáncer de seno hechas por Beatson en 1896. Huggins trató hombres con cáncer de próstata mediante manipulación hormonal y logró establecer respuestas cuantificando los niveles de fosfatasa ácida sérica (7). Este trabajo fue una importante contribución para el desarrollo de terapias sistémicas y le valió el Premio Nobel a Huggins en 1966.

En 1949, se estimaba que tan solo 20% de los pacientes con cáncer sobrevivían durante 5 años con las modalidades terapéuticas de la época (8). Concomitantemente, diferentes fuentes comenzaron a reportar sobre la capacidad curativa del uso combinado de diferentes agentes de quimioterapia.

El final de la Segunda Guerra Mundial marcó una época de especial interés en la quimioterapia debido a los importantes avances científicos. El primero fue el hallazgo accidental de los efectos mielosupresivos del gas mostaza que abrió el campo de los agentes alquilantes. Luego se registraron los primeros estudios con ácido fólico que resultaron en el descubrimiento de la aminopterina, creando el campo de los antimetabolitos. En tercer lugar se registró la rápida expansión de antibióticos y el descubrimiento de la actividad antitumoral de algunos de ellos, en particular las actinomicinas (9). En esa época se reunieron aproximadamente 20 agentes con actividad antitumoral y arbitrariamente se clasificaron en cuatro grupos diferentes: a) agentes alquilantes polifuncionales (mostaza nitrogenada, trietilén melamina [TEM], leukerán, busulfán, ciclofosfamida); b) antimetabolitos (antagonistas del ácido fólico [metotrexate], antagonistas de las purinas [6-mercaptopurina], pirimidinas fluorinadas (5FU y

FUDR); c) antibióticos antitumorales (mitomicina C, sarcomicina, actinomicina D y actinomicina F1) y d) hormonas y esteroides misceláneos (andrógenos, estrógenos y corticosteroides) (10). DeVita y Chu publicaron una excelente revisión de los aspectos históricos de esta época del desarrollo de la quimioterapia a raíz del centenario de la introducción del conejo como modelo animal para el desarrollo de la quimioterapia por Paul Ehrlich (7).

A mediados de los años 1950, Heidelberg y colaboradores de la Universidad de Wisconsin identificaron una mayor captación y utilización del uracilo con respecto a los tejidos normales en el metabolismo del hepatoma en ratas. Basado en esta observación, Heidelberg utilizó este evento bioquímico y sintetizó el 5-fluorouracilo que hoy sigue siendo de importancia crítica en el manejo de pacientes con cáncer colorectal. *Esta fué muy probablemente la primera terapia dirigida, terapia blanco, o terapia diana en la historia de la oncología.*

La gran mayoría de pruebas experimentales se realizaban en el Sloan-Kettering Institute de Nueva York. Otros programas de la época fueron desarrollados en el Chester Beatty Research Institute de Londres y la Children's Cancer Research Foundation de Boston. Investigadores prominentes como David Karnofsky, Cornelius Rhoads y Sidney Farber lideraron estas actividades. Sin embargo, estos esfuerzos se tornaron insuficientes y fue así como en 1955, surgió el Centro de Servicio Nacional de Quimioterapia en Cáncer (CCNSC) en respuesta a necesidades públicas y científicas de la comunidad en general. Este servicio evaluaba 40.000 - 50.000 compuestos anualmente. Sin embargo, solo una pequeña fracción de estos era de interés suficiente para justificar estudios en animales, y un número aún menor –solamente aquellos seguros y con eficacia promisorio– se evaluaban en pacientes con cáncer en diferentes hospitales de los Estados Unidos(10). Debido a los muy pocos éxitos obtenidos en

las terapias durante la década de los 1950, la lucha contra el cáncer se tornó pesimista. Por esa época, Min Chiu Li exitosamente curó pacientes con coriocarcinoma. Sin embargo, se pensaba que, por ser un tumor híbrido, su regresión podría haber sido espontánea. Min Chiu Li fue destituido de su cargo por persistir con esta idea; pero más tarde, Li desarrollaría la primera terapia combinada efectiva para curar el cáncer de testículo (11). Estos fueron los primeros dos tumores en ser curados.

En 1966, el CCNSC se incorporó a la estructura del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de EEUU como parte del programa de quimioterapia dirigido por Zubrod, y hoy es conocido como el Programa de desarrollo de terapias (Developmental Therapeutics Program). Para 1974, este programa recibía 68 millones de dólares del gobierno Federal y producía casi tres millones de modelos de tumores implantados en ratones. El CCNSC evaluaba aproximadamente 40.000 compuestos anuales y dio origen al programa multibillonario de la industria farmacéutica contra el cáncer. Muy a pesar de estos tempranos avances en la aplicación de quimioterapia y agentes sistémicos contra el cáncer, la quimioterapia no era considerada una especialidad y mucho menos una ciencia. En las pocas instituciones donde se aplicaba por primera vez, como la Universidad de Columbia en Nueva York, era vista como la aplicación de venenos a pacientes con cáncer y los internos y residentes no eran autorizados a rotar en aquellos pisos (7). Sin embargo, para 1960, el modelo animal de ratón L1210 fue validado para estudiar leucemia y al final de la década, aproximadamente 25% de los niños con leucemia aguda alcanzaban remisión completa con agentes únicos. No obstante, estas respuestas eran de duración y limitada a meses. Diferentes instituciones de la época como el Roswell Park Medical Institute en Buffalo (Jim Holland), St. Jude's in Memphis (Don Pinkel), Boston Children's Cancer Center (Sidney Farber), Memorial Sloan-Kettering

Cáncer Center (Joe Burchenal) y el Centro Clínico del Instituto Nacional del Cáncer en Bethesda (Emil Frei y Emile Freireich) continuaban evaluando combinaciones de agentes en esta enfermedad. Avances considerables ocurrieron también en pacientes con enfermedad de Hodgkin mediante el uso de alcaloides de la vinca (Eli Lilly) y el descubrimiento de la procarbazona.

En 1970, la leucemia infantil por primera vez fue considerada como una enfermedad con potencialmente curable y posteriormente, la enfermedad de Hodgkin fue tratada también con la combinación de agentes que incluían Mostaza Nitrogenada, Vincristina, Metotrexate (posteriormente Procarbazona) y Prednisona (MOMP y MOPP). El primer estudio clínico fue publicado en la revista *Annals of Internal Medicine* en 1970 y demostró respuestas en 80% de los pacientes (12). Para el final de la década de los sesenta, la quimioterapia había demostrado que podía curar grupos selectos de pacientes con cáncer, y con estos datos había un renovado sentido de esperanza que contrastaba con el pesimismo que caracterizó los primeros avances en la década de los años cincuenta.

La oncología médica fue oficialmente establecida en los Estados Unidos como subespecialidad de medicina interna en 1973 y la quimioterapia era su arma más atractiva y eficaz.

Principios básicos de tratamiento

Las drogas utilizadas para quimioterapia han tenido también una importante aplicación en las enfermedades no neoplásicas. Enfermedades como la artritis (metotrexate y ciclofosfamida), el lupus eritematoso (ciclofosfamida), enfermedad de Crohn (6-mercaptopurina), anemia de células falciformes (hidroxiurea), psoriasis (metotrexate) y transplante de órganos sólidos (metotrexate y azatioprina) son comúnmente tratadas con agentes antineoplásicos.

El gran avance en la investigación en cáncer durante las últimas tres décadas resultó en una explosión de agentes terapéuticos en el siglo XXI. Esta era marcó el comienzo de las terapias diana (agentes dirigidos contra blancos moleculares establecidos en células malignas) (13) y posteriormente el desarrollo de una nueva generación de agentes inmuno-moduladores que a su vez sirvieron de partida al campo de la inmuno-oncología, hoy reconocida como una disciplina por la academia y la industria farmacéutica.

Sin embargo, a pesar del rápido desarrollo de estas nuevas modalidades terapéuticas, la quimioterapia continúa siendo la terapia antineoplásica más utilizada, y su combinación con estas nuevas armas terapéuticas ya ha demostrado ser exitosa (14). Nuevamente, al igual que en la década de los años setenta, diferentes estudios sugieren que la combinación de diferentes agentes está asociado a mayor eficacia y potencial de curabilidad. Esta premisa resulta de suma importancia, por cuanto la combinación de agentes y grupos terapéuticos requiere un conocimiento avanzado de biología tumoral, farmacología, fisiología y resistencia a drogas.

Combinación de agentes antineoplásicos

Hay varios principios biológicos para tener en cuenta al combinar agentes quimioterapéuticos a fin de alcanzar la máxima eficacia y tolerabilidad posibles. En términos generales, es aceptado que estos son los cinco principios básicos para considerar cuando se administran agentes en combinación:

- Utilizar agentes con actividad antitumoral individual conocida.
- Utilizar agentes con diferentes mecanismos de acción.
- Utilizar agentes con diferentes mecanismos de resistencia.
- Utilizar agentes con diferente perfil de toxicidades.

- Conocer las posibles interacciones entre los diversos agentes utilizados.

En la combinación de agentes también debe tenerse en cuenta que existe una *toxicidad inmediata* (aquella que resulta dentro de las primeras 3 semanas de tratamiento) y otra *acumulativa* (después de varios ciclos de tratamiento). Este perfil de toxicidades hace imprescindible evaluar los pacientes siete días después de su primera administración y un día antes de cada ciclo a fin de reconocer el estado general del paciente, evaluar los efectos adversos, su intensidad, y tomar medidas para ajustar su tolerabilidad.

Perfil de toxicidades

El desarrollo farmacológico de los agentes de quimioterapia que hoy conocemos ha sido un camino difícil y con muchos obstáculos. Miremos por ejemplo el desarrollo del cisplatino (15). En el estudio de Fase I, Higby, Wallace y Holland trataron 45 pacientes con cáncer de vejiga, seno, seminoma, coriocarcinoma, y carcinoma de células pequeñas del tiroides en dos esquemas diferentes de cisplatino intravenoso a dosis escaladas. Las toxicidades limitantes fueron falla renal, náusea, vómito y tinitus. Entre los pacientes evaluados, cinco alcanzaron respuesta completa y otros cuatro, respuestas parciales. Sin duda alguna, este nuevo agente conocido como Cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875) demostraba una de las actividades antitumorales más potente jamás vista, pero su perfil de toxicidad estuvo a punto de llevarlo a la discontinuación. Este ejemplo nos demuestra la importancia de incorporar los estudios de farmacocinética y farmacodinamia en los estudios iniciales a fin de predecir al máximo las toxicidades y desarrollar planes de tratamiento que nos ayuden a definir el mejor esquema y dosis para el ulterior desarrollo de cada agente. El desarrollo de terapias de apoyo sistémico encaminadas a mejorar los síntomas generales y proteger los órganos blanco ha sido también un factor determinante en

el desarrollo de la oncología que hoy conocemos. Los agentes antieméticos, factores de crecimiento celular, agentes de protección ósea y analgésicos, entre otros, han tenido un gran impacto en la tolerabilidad a agentes quimioterapéuticos.

De manera similar, hay varios ejemplos de agentes aprobados por la FDA a dosis mayores de las que rutinariamente se utilizan. Entre ellos, tenemos el de la gemcitabina, un nucleósido análogo que recibió su primera aprobación en mayo de 1996 para pacientes con cáncer de seno previamente tratadas con doxorubicina adyuvante (16). La dosis inicialmente aprobada fue 1.250 mg/m² los días 1 y 8 de cada 21 días en combinación con paclitaxel 175 mg/m² administrado el día 1 de cada ciclo. Otros estudios demostrarían que como agente único, en pacientes con cáncer de páncreas refractario a 5FU, la administración de gemcitabina a una dosis de 1.000 mg/m² semanales durante 7 semanas consecutivas o hasta alcanzar toxicidad limitante, seguida de 1.000 mg/m² semanales durante 3 de cada 4 semanas tendría la eficacia suficiente para su aprobación en cáncer de páncreas (16). Hoy día, el uso rutinario de gemcitabina como agente único se ha generalizado a dosis semanales de 800 mg/m² durante 3 de cada 4 semanas a fin de evitar la alta toxicidad observada con el régimen inicialmente aprobado por la FDA. Otro ejemplo similar es el de la azacitidina. La aprobación inicial de azacitidina por la FDA (mayo 2004) comprendía una dosis diaria de 75 mg/m² los primeros siete días de cada mes. La dosis podía escalar a 100 mg/m² en caso de pobre respuesta y siempre y cuando la tolerabilidad permaneciera en un rango seguro (17). Un estudio posterior demostró que su utilización diaria por cinco días en vez de siete, era similar en seguridad y eficacia (18). A pesar del progreso en la definición de dosis ideal, aún la mayoría de los estudios clínicos encaminados a encontrar la dosis ideal utilizan la dosis con toxicidad limitante (DLT) y la dosis máxima tolerada (MTD). Más recientemente, el desarrollo de terapias diana y agentes moduladores

de inmunidad han llevado a la revisión de estos conceptos y la adopción de métodos de evaluación más sofisticados (19).

Tipos de quimioterapia

Los agentes utilizados en quimioterapia se clasifican en varios grupos farmacológicos de acuerdo con su estructura, mecanismo de acción, y metabolismo. La clasificación de Goodman y Gilman es ampliamente reconocida y ha servido de referencia a generaciones de médicos y oncólogos durante varias décadas (20). Esta clasificación agrupa los diferentes agentes en cinco grandes categorías:

- Agentes Alquilantes.
- Antimetabolitos.
- Productos Naturales
- Hormonas y Agonistas.
- Agentes Misceláneos.

Los diferentes grupos, agentes más representativos, mecanismo de acción, metabolismo y principales toxicidades están resumidos en la tabla 1. Esta tabla no incluye inhibidores de tirosín kinasas (terapias diana) ni inmunoterapia, por cuanto estos agentes no son normalmente considerados agentes citotóxicos.

Aunque en realidad desde un principio todos los agentes de uno u otro modo han sido “*terapias diana*” debido a la capacidad de inhibir o afectar alguna estructura crítica para el funcionamiento de células malignas, dicho término se acuñó a partir de 2001, con la aprobación del Imatinib Mesylate (Gleevec, Glivec). Este nuevo grupo de agentes, conocidos también como inhibidores de las tirosín kinasas o terapias dirigidas, fue desarrollado para bloquear, inhibir, o modificar estructuras celulares críticas idealmente únicas a células con comportamiento biológico maligno. El Imatinib fue diseñado para inhibir la proteína de la kinasa de tirosina de bcr-abl creada por la translocación cromosómica

conocida como el cromosoma Filadelfia y responsable de la transformación oncológica en la leucemia mieloide crónica. Gleevec también inhibe c-Kit, el cual se encuentra mutado en pacientes con el tumor estromal gastrointestinal (GIST), y controla esta enfermedad en un número considerable de pacientes (21).

Respuesta tumoral a la quimioterapia

Siempre ha sido conocido que el cáncer era el resultado de división celular descontrolada. De manera lógica, se infería que los agentes para tratar la enfermedad debían tener la capacidad de destruir los mecanismos de mitosis celular. Fue así como, desde un principio, la quimioterapia fue desarrollada a partir de observaciones que confirmaban su toxicidad en tejidos humanos o se sintetizaban a partir de compuestos con la capacidad para destruir células en diferentes fases de proliferación (22, 23). Los tratamientos generalmente están diseñados para destruir masas tumorales y erradicar todas las células tumorales. A veces, este plan es exitoso y se alcanza la cura; pero frecuentemente, los tumores disminuyen de tamaño y crecen de nuevo tornándose resistentes al tratamiento original.

La resistencia tumoral es un proceso biológico complejo responsable de las respuestas tumorales que observamos después de la exposición a agentes citotóxicos (**Figura 1**). El ejemplo representado en la figura 1 demuestra un tumor expuesto a seis ciclos de quimioterapia. Las letras A-D corresponden a diferentes tiempos del tratamiento y la transición de clones de color amarillo a verde en el tumor, y el crecimiento celular asociado, reflejan respuestas comúnmente observadas en la consulta oncológica. En este caso en particular, cabe preguntarnos si el tratamiento administrado destruyó clones tumorales sensibles dejando intactos aquellos clones resistentes a la quimioterapia, y que esos clones resistentes continuaron creciendo de manera exponencial durante el tratamiento (Hipótesis de Goldie-Coldman) (24), o si por el contrario,

la progresión en el tamaño y número de esos implantes tumorales es el resultado de resistencia adquirida asociada a mutaciones tumorales que surgieron como respuesta a los agentes tóxicos administrados durante el tratamiento (*resistencia inducida*) (25). Esta última, relacionada con flujo celular de drogas, persistencia de células madre cancerígenas (CSCs), transición epitelial-mesenquimal (EMT), y disminución de apoptosis. La adquisición de resistencia a drogas también está mediada por mutaciones, cambios en la expresión de genes, ajustes alternativos en el RNA, etc.

Estas observaciones iniciales llevaron al desarrollo del modelo de Skipper-Schabel-Wilcox mediante el cual se postulaba que “una dosis determinada de un agente determinado debía destruir aproximadamente la misma fracción, más no el mismo número de tumores de tamaño diferente, siempre y cuando se utilizara la misma exposición a la droga, y la fracción de crecimiento y la proporción de poblaciones celulares con fenotipo resistente fueran iguales” (26). A su vez, este modelo dió nacimiento a la hipótesis de muerte celular exponencial (Log-Kill) mediante la cual se postulaba que si la duplicación celular es constante, el tiempo (x) que toma un tumor en crecer de 1.000 células a 10.000 células es igual al tiempo que toma para crecer de 10 millones a 100 millones de células (22). Basándose en el modelo de crecimiento celular Gompertziano en el cual, a medida que la masa celular crece, aumenta por una disminución constante de la proporción de su tamaño por una unidad de tiempo determinada (27), Larry Norton y Richard Simon desarrollaron la hipótesis de Norton y Simon, la cual postula que las células tumorales son destruidas por quimioterapia a una tasa directamente proporcional a la tasa de crecimiento celular al principio del tratamiento (28). Estos conceptos fundamentales de crecimiento celular han dado origen a través de los años a conceptos de gran importancia clínica como el uso secuencial de agentes de quimioterapia, y los esquemas de dosis densas en linfoma y seno (29, 30). Una excelente fuente de consulta para

este tema se encuentra en esta dirección electrónica de la Librería Nacional de Medicina: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20771/>

La predicción y caracterización de estas respuestas y procesos biológicos se hace más compleja por fenómenos como la heterogeneidad tumoral que a su vez dificulta el desarrollo e interpretación de modelos matemáticos de crecimiento y migración celular. Desde el punto de vista clínico, estas observaciones han sido aplicadas estadísticamente bajo diferentes figuras como “tiempo para progresión (TTP)”, “duración de la respuesta (DOR)” o “sobrevida libre de progresión (PFS)” para evaluar la eficacia de agentes quimioterapéuticos (31).

Es también común observar tumores del mismo tipo histológico sustancialmente más sensibles que otros expuestos al mismo agente durante el mismo periodo de tiempo. Estos diferentes fenómenos de respuesta tumoral tienen una variable común: *sensibilidad tumoral*. En este aspecto, es también pertinente e importante anotar que la primera línea de tratamiento es generalmente aceptada como la más eficaz y que las líneas subsecuentes son en general consideradas paliativas y asociadas a menor eficacia. Esta observación y dogma de manejo clínico nos reitera la presencia de *resistencia tumoral*, ya sea adquirida o existente y nos debe invitar a reflexionar y planear el siguiente agente para tratar la enfermedad.

Otro aspecto importante para tener en cuenta durante el uso de combinaciones de quimioterapia es la proyección de la respuesta tumoral basada en la toxicidad acumulada y la muerte celular medida por medio de estudios radiográficos (CT, MRI), metabólicos (PET/CT), o bioquímicos (marcadores tumorales) (**Figura 2**). En este sentido, la respuesta tumoral radiográfica y metabólica temprana ya ha sido reconocida como un factor predictivo importante de supervivencia en pacientes con linfoma Hodgkin y no Hodgkin (32). Es probable

que este principio también aplique a otros subtipos histológicos.

Sabemos también que el tratamiento con agentes individuales es generalmente utilizado para el cuidado paliativo de pacientes con estado funcional pobre y a quienes un perfil de toxicidad bajo conlleva a una mejor calidad de vida, pero pocas probabilidades de grandes respuestas tumorales. Alternativamente, las combinaciones de compuestos generalmente resultan en mayores respuestas antitumorales y mayor índice de curabilidad, pero desde luego, también están asociadas a mayor toxicidad. De esta manera, en el arte de la administración de quimioterapia, a veces se utilizan terapias combinadas para inducir una mayor respuesta y recuperar la función de algún órgano en particular, pero de manera similar, frecuentemente utilizamos regímenes con agentes únicos dirigidos a prestar una función paliativa y menos tóxica para el huésped.

En términos generales, la resistencia a agentes de quimioterapia está mediada por dos procesos generales: farmacocinético (alteración de la exposición celular intracelular), o farmacodinámico (p.e. inhabilidad para inducir citotoxicidad). Infortunadamente, muchas veces la resistencia a agentes específicos es mixta y resulta de diferentes mecanismos de resistencia (**Tabla 2**). Diferentes grupos de investigación exploran estos diversos mecanismos y buscan terapias para reducir el desarrollo de resistencia a la quimioterapia.

Futuro de la quimioterapia

La aplicación de modernos avances tecnológicos a los agentes existentes ha resultado en el desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos. Quizás uno de los ejemplos más exitosos es el nab-paclitaxel (nanoparticle albumin-bound paclitaxel). Este compuesto es una formulación de paclitaxel libre de solventes. El paclitaxel requiere del uso de solventes como Cremphor-EL en su preparación, el cual está asociado a algunas

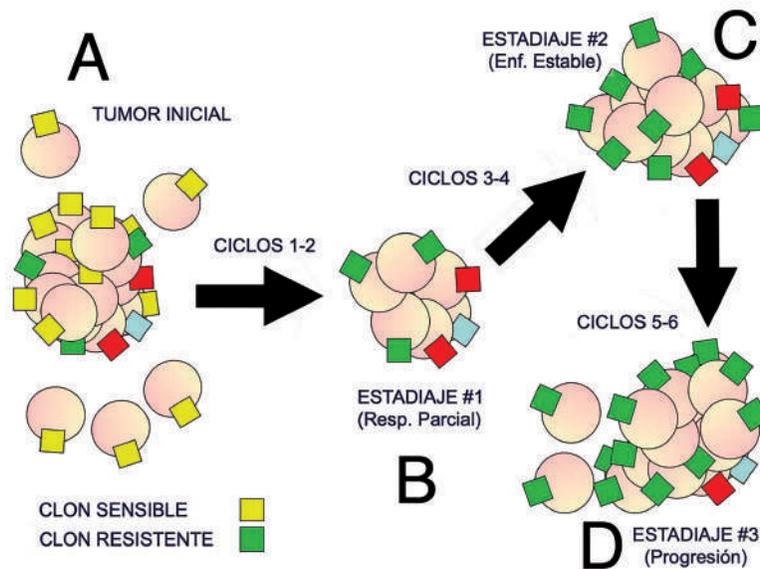


Figura 1. Esta figura ejemplifica la respuesta tumoral en un paciente tratado con quimioterapia citotóxica. A. Tamaño tumoral en los estudios imagenológicos de base. El tamaño disminuye considerablemente en las imágenes obtenidas después de 1-2 ciclos de tratamiento. B. Tamaño tumoral después de tratamiento con quimioterapia eficaz para destruir los clones sensibles (amarillos). C. Tamaño tumoral después de 4 ciclos de terapia. Nótese el incremento celular consistente mayormente por clones resistentes (verde). Sin embargo, los estudios de estadiaje reflejan enfermedad estable y el tratamiento no se modifica. D. El tumor resultante está conformado mayormente por células de clones resistentes a la quimioterapia seleccionada y las imágenes nos confirman progresión de la enfermedad en uno o varios órganos diferentes.

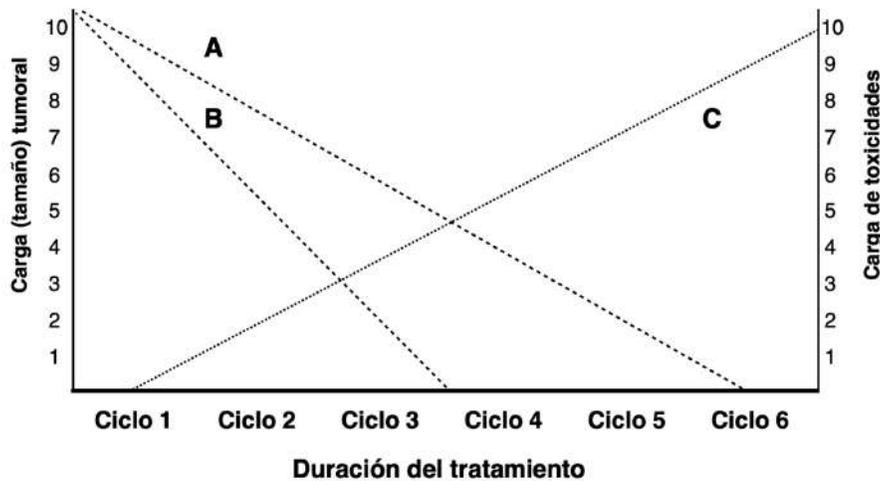


Figura 2. La duración del tratamiento (eje X) se encuentra limitada por las variables de los ejes Y (Tamaño tumoral y toxicidad acumulada). A. El área dentro de la curva A demuestra la rapidez e intensidad de destrucción tumoral para alcanzar respuesta completa al tratamiento. B. Muestra destrucción tumoral del 100% después de completar tres ciclos de terapia. Los ciclos 4-6 servirían para consolidar la respuesta tumoral en este ejemplo. La línea C sugiere acumulación lineal de toxicidades a medida que progresa el tratamiento. En esta figura, el área por encima de la línea A coincide son toxicidad inaceptable y la necesidad de un cambio en el tratamiento.

Tabla 1. Agentes de Quimioterapia, Mecanismo de acción, Metabolismo, y Toxicidades más comunes.

Categoría	Agentes	Mecanismo de Acción	Metabolismo / Excreción	Toxicidades Principales	Referencias
Agentes Alquilantes	Mostazas nitrogenadas (Mecloretamina, Ciclofosfamida, ifosfamida, Melphalan, Cloramubicilo y Bendamustina)	Formación de intermediarios de ion carbónico altamente reactivos. Estos intermediarios se unen por enlaces covalentes a sitios de alta densidad de electrones como los fosfatos, las aminas, los sulfhidrilos y grupos de hidroxilo. Los efectos citotóxicos están directamente relacionados a la alquilación de aminas reactivas, oxígenos, o fosfatos en el DNA.	Ciclofosfamida: metabolismo hepático. Excreción renal Ifosfamida: Excreción renal 70-86% a dosis mayores de 5,000 mg.		
	Ethyleneiminas y Melitramelaminas (Altretamina, Tiotepa)	Formación de intermediarios de ion carbónico altamente reactivos. Estos intermediarios se unen por enlaces covalentes a sitios de alta densidad de electrones como los fosfatos, las aminas, los sulfhidrilos y grupos de hidroxilo. Los efectos citotóxicos están directamente relacionados a la alquilación de aminas reactivas, oxígenos, o fosfatos en el DNA.	Bendamustina: Metabolismo: CYP1A2. Excreción: heces 90%.	Mielotoxicidad	
	Alkyl sulfonatos (Busulfan)	Formación de intermediarios de ion carbónico altamente reactivos. Estos intermediarios se unen por enlaces covalentes a sitios de alta densidad de electrones como los fosfatos, las aminas, los sulfhidrilos y grupos de hidroxilo. Los efectos citotóxicos están directamente relacionados a la alquilación de aminas reactivas, oxígenos, o fosfatos en el DNA.	Melfalan: Excreción fecal 20-50%.	Mucositis	
	Nitrosoureas (Carmustina [BCNU], Lomustina [CCNU] y Estreptozocina)	Formación de intermediarios de ion carbónico altamente reactivos. Estos intermediarios se unen por enlaces covalentes a sitios de alta densidad de electrones como los fosfatos, las aminas, los sulfhidrilos y grupos de hidroxilo. Los efectos citotóxicos están directamente relacionados a la alquilación de aminas reactivas, oxígenos, o fosfatos en el DNA.	Busulfán: Metabolismo hepático. Excreción renal 25-60%	Neurotoxicidad	(44-46)
	Triazenos (Dacarbazina [DTIC], Temozolamida)	Formación de intermediarios de ion carbónico altamente reactivos. Estos intermediarios se unen por enlaces covalentes a sitios de alta densidad de electrones como los fosfatos, las aminas, los sulfhidrilos y grupos de hidroxilo. Los efectos citotóxicos están directamente relacionados a la alquilación de aminas reactivas, oxígenos, o fosfatos en el DNA.	Carmustina: Excreción renal: 60-70%.	Cistitis hemorrágica (ciclofosfamida, ifosfamida)	
	Metilhidrazinas (Procabazina)	Formación de intermediarios de ion carbónico altamente reactivos. Estos intermediarios se unen por enlaces covalentes a sitios de alta densidad de electrones como los fosfatos, las aminas, los sulfhidrilos y grupos de hidroxilo. Los efectos citotóxicos están directamente relacionados a la alquilación de aminas reactivas, oxígenos, o fosfatos en el DNA.	Temozolamida: Excreción renal 38%.	Fibrosis pulmonar (Busulfán)	
	Derivados del platino (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino).	Formación de intermediarios de ion carbónico altamente reactivos. Estos intermediarios se unen por enlaces covalentes a sitios de alta densidad de electrones como los fosfatos, las aminas, los sulfhidrilos y grupos de hidroxilo. Los efectos citotóxicos están directamente relacionados a la alquilación de aminas reactivas, oxígenos, o fosfatos en el DNA.	Dacarbazina: Metabolismo hepático.	Nausea.	
			Cisplatino: Excreción renal 90% y fecal 10%.		
			Carboplatino: Excreción renal 70%.		
			Oxaliplatino: Excreción renal 54%. Fecal 2%.		

<p>Antimetabolitos</p>	<p>Análogos del Ácido Fólico (Metotrexate, pemetrexed, pralatrexate, raltitrexed, lometrexol)</p> <p>Análogos de las Pirimidinas (Fluorouracilo, Capecitabina, y Fluorodeoxiuridina)</p> <p>Análogos de la Citidina (Citarabina, Azacitidina, Decitabina, Gemcitabina)</p> <p>Análogos de la Purina (Mercaptopurina, Pentostatin, Fludarabina, Cladribina, Nelarabina, Pentostatina y Clofarabina)</p>	<p>Los análogos del ácido fólico interfieren con el metabolismo de cofactores de ácido tetrahidrofólico y afectan la metilación y síntesis de purinas y pirimidinas.</p> <p>Las fluoropirimidinas y algunos análogos de las purinas (6- mercaptopurina y 6-tioguanina) inhiben la síntesis de precursores esenciales de DNA.</p> <p>Los análogos de los nucleósidos de la citidina y la adenosina se incorporan al DNA y previenen su elongación.</p>	<p>Metotrexate: Metabolismo: Hepático e intracelular. Excreción renal 80-100% en 24 Hr. Acumulación en líquidos corporales (ascitis y derrames pleurales) y se libera lentamente de estos espacios. Acumulación en sistema nervioso central es de 3%.</p> <p>Pemetrexed: Excreción renal 70-90%.</p> <p>Fluorouracilo: Metabolismo hepático. Excreción renal.</p> <p>Citarabina: Metabolismo hepático. Excreción renal.</p> <p>Gemcitabina: Excreción renal 92-98%. Metabolito activo: Trifosfato de gemcitabina en células mononucleares periféricas.</p> <p>Fludarabina: Excreción renal.</p> <p>Pentostatin: Excreción renal 30-90%.</p>	<p>Mielotoxicidad y mucositis (metotrexate). La administración crónica de metotrexate puede resultar en hepatitis y cirrosis. La toxicidad de pemetrexed se incrementa con deficiencia de ácido fólico y vitamina B12. Ambos deben ser administrados concomitantemente.</p> <p>Gemcitabina: Náusea, vomito (69%). Elevación de función hepática 68%. Leukopenia 62%.</p>	<p>(47-51)</p>
------------------------	--	---	---	--	----------------

<p>Productos Naturales</p>	<p>Alcaloides de la vinca (Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinorelbina) Taxanos (Paclitaxel, Docetaxel, Cabazitaxel, Ixabepilone, Eribulin) Epidodoflotoxinas (Etopósido, Tenipósido) Camptotecinas (Topotecan, Irinotecan) Antibióticos (Dactinomicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina) Equinocandinas (Trabectedina) Antracenediona (Mitoxantrona, Bleomicina, Mitomicina C) Enzimas (L-Asparaginasa)</p>	<p>Los alcaloides de la vinca y los taxanos inducen muerte celular inhibiendo la función de los microtúbulos. El etopósido inhibe la síntesis del DNA interactuando con la topoisomerasa II. Los análogos de la camptotecina afectan el DNA inhibiendo la topoisomerasa I. La Doxorubicina inhibe la topoisomerasa II causando daño irreparable del DNA. Yondejis fue originalmente extraído de algas marinas y causa daño tumoral inhibiendo la transcripción genética por interacción con proteínas reparadoras del DNA entre otros mecanismos. La Bleomicina causa rupturas en el DNA e inhibe la incorporación de Timidina a las secuencias de DNA. La L-Asparaginasa priva las células de asparagina mediante la hidrólisis de asparagina en ácido aspártico y amoníaco no funcionales. Esta reacción bloquea la proliferación tumoral por interrupción de la síntesis de proteínas dependientes de asparagina.</p>	<p>Vincristina: Metabolismo hepático (CYP3A4). Excreción fecal 80% y renal 20%. Paclitaxel: Metabolismo hepático (CYP2C8 y CYP3A4). Excreción fecal 20% y renal 4%. Docetaxel: Metabolismo hepático (CYP3A4). Excreción fecal 75% y renal 6%. Etopósido: Metabolismo hepático. Excreción renal 35%. Topotecan: Metabolismo hepático. Excreción fecal: 20-35%; renal: 22-54%. Irinotecan: Metabolismo hepático. Excreción renal. Doxorubicina: Metabolismo hepático. Excreción fecal: 40-50% y renal 5-12%. Trabectedina: Metabolismo hepático (CYP3A4). Excreción fecal 58%. Renal 6%. Mitomicina C: Metabolismo hepático. Excreción renal 10%. Bleomicina: Metabolismo desconocido. Excreción renal 50-70%.</p>	<p>Neurotoxicidad (Vincristina, Taxanos); Mielotoxicidad (Vinblastina, Taxanos, Etopósido, Daunorubicina); Toxicidad gastrointestinal (Camptotecinas, Mitomicina-C); Cardiotoxicidad (Doxorubicina, Daunorubicina); Toxicidad Pulmonar (Bleomicina); Toxicidad musculoesquelética (Trabectedina).</p>	<p>(52-60)</p>
----------------------------	--	--	--	---	----------------

<p>Hormonas y Antagonistas</p>	<p>Supresores Adrenocorticales (Mitotano) Adrenocorticoides (Prednisona) Progestágenos (Capoato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, megestrol) Estrógenos (Di-etilbestrol, Etil-estradiol) Anti-estrógenos (Tamoxifeno, Toremifeno) Inhibidores de la Aromatasa (Astranzole, Letrozole, Exemestano) Andrógenos (Propionato de testosterona, Fluoximesterona) Antiandrógenos Análogos de GnRH (Flutamida, Bicalutamida, Leuprolide)</p>	<p>Bloqueo de receptores hormonales induciendo la muerte celular de tumores hormono-dependientes.</p>	<p>Prednisona: Metabolismo hepático. Excreción renal. Tamoxifeno: Metabolismo hepático (CYP2D6). Excreción fecal 65%, renal 9%. Anastrozole: Metabolismo hepático por N-dealquilación, hidroxilación y glucuronidación (85%). Excreción renal 10%. Leuprolide: Metabolizado a pequeños péptidos. Excreción renal <5%.</p>	<p>El bloqueo hormonal en hombres y mujeres resulta en síntomas consistentes con andropausia y menopausia. Oleadas de calor (tamoxifeno, anastrozole, letrozole, exemestano, leuprolide, bicalutamida, etc). La bicalutamida se ha visto asociada a enfermedad intersticial de los pulmones. Cáncer endometrial (<1%) y eventos trombóticos han sido también descritos.</p>	<p>(61-63)</p>
<p>Agentes Miscelaneos</p>	<p>Sustituto de la Urea (Hidroxiurea) Agentes Diferenciadores (Ácido Retinoico, Arsenico, Inhibidores de la deacetilasa de histonas) Inhibidores de las quinasas de la tirosina Agentes Inmunomoduladores</p>	<p>Los mecanismos de acción de estos agentes son variados y como su nombre lo indica, van desde diferenciación celular hasta disminución del umbral de reconocimiento de células cancerígenas por parte del sistema inmune.</p>	<p>Hidroxiurea: Metabolismo hepático y gastrointestinal 60%. Excreción renal 40%. Arsenico: Distribuido en los tejidos y metilado a AMM y ADM por metiltransferasas en el hígado. Eliminación renal.</p>	<p>Ácido Retinoico: cefalea 86%, fiebre 83%, dolores oseos 77%, síndrome de ácido retinoico (25%). Arsenico: Nausea 75%, fatiga 63%, dolor abdominal 58%, leucocitosis 50%, insomnio 43%. Los inhibidores de quinasas de la tirosina y los agentes inmunomoduladores serán revisados en otro artículo de esta publicación.</p>	<p>(64-69)</p>

Modificada de Goodman & Gilman: La base farmacológica de la terapia(20).

Tabla 2. Mecanismos mediadores de resistencia quimioterapia

VIAS DE RESISTENCIA FARMACODINÁMICA
Mutación en p53 y eficacia farmacológica.
Rutas de reparación de DNA y eficacia farmacológica.
Disminución de sensibilidad a apoptosis.
Alteración de blancos terapéuticos en tumores resistentes.
Metilación de DNA
Topoisomerasas de DNA
Rutas Celulares Metabólicas
Influencias ambientales en la eficacia: pH e hipoxia
Acidez de pH
Quietud celular
Hipoxia
VIAS DE RESISTENCIA FARMACOQUÍNÉTICA
Distribución intratumoral
Bombas de regulación de flujo y "Resistencia a múltiples drogas"
Biotransformación Metabólica e inactivación

Adaptado de Mellor H.R. y Callaghan R: Resistance to Chemotherapy in Cancer: A Complex and Integrated Cellular Response. *Pharmacology* 2008;81:275-300(70)

de sus toxicidades. La nueva formulación es preparada formando una suspensión coloidal de nanopartículas por homogenización del paclitaxel a alta presión en presencia de albúmina sérica. El Nab-paclitaxel tiene varias ventajas prácticas sobre el Cremphor-EL-paclitaxel incluyendo una infusión más corta (30 minutos) y la no necesidad de premedicación. El Nab-paclitaxel utiliza los mecanismos de transporte de la albúmina endógena para concentrar el agente dentro del tumor (33). Su eficacia y perfil de toxicidades le valió la aprobación por la FDA para pacientes con cáncer de seno, pulmón y páncreas.

La capacidad de las terapias citotóxicas para inducir respuestas significativas cuando se administran en combinación con otras formas de tratamiento como la radioterapia, los agentes inmuno-moduladores (34), y

las terapias diana (35) ha sido demostrada en diferentes estudios y ha llevado a posicionar estos regímenes como tratamiento estándar en cáncer de pulmón (36-39), linfoma (40-42), seno (43), y muchos otros en las últimas décadas.

Las mutaciones genómicas críticas y responsables del comportamiento maligno de la mayoría de los clones celulares de un tumor se limitan a menos de un 15% en el común de las neoplasias sólidas. Por ello, aunque las terapias dirigidas y la inmunoterapia son eficaces en un alto número de pacientes, su combinación con quimioterapia es todavía necesaria en la mayoría de pacientes.

Es muy probable que la heterogeneidad tumoral presente en la gran mayoría de tumores obligue a seguir utilizando terapias combinadas encaminadas a desactivar y destruir diferentes mecanismos de crecimiento e invasión celular tumoral. Finalmente, la combinación de diferentes formas de tratamiento (neo-adyuvante, adyuvante, y diferentes líneas de terapia para enfermedad sistémica) va a continuar mejorando la sobrevida de pacientes con cáncer en el siglo XXI y convertir el cáncer en una dolencia crónica similar a otras tantas que enfrentamos a diario.

Referencias

1. Long PH. Paul Ehrlich and modern chemotherapy. *Bull N Y Acad Med.* 1952;28(5):344-6.
2. Lectures N. Paul Ehrlich – Biographical. NobelMedia AB 20201967; 2020 [consultado 09 septiembre 2020]. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1908/ehrlich/biographical/>.
3. Thorburn AL. Paul Ehrlich: pioneer of chemotherapy and cure by arsenic (1854-1915). *Br J Vener Dis.* 1983;59(6):404-5.
4. Pechura CM. From the Institute of Medicine. *JAMA.* 1993;269(4):453.
5. Wilke C. From Chemical Weapon to Chemotherapy, 1917–1946 *The Scientist.* 2019 [consultado 22 septiembre 2020]. Disponible en: <https://www.the-scientist.com/foundations/from-chemical-weapon-to-chemotherapy--19171946-65655>.

6. Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, Goodman MJ, Gilman A, McLennan MT. Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis(beta-chloroethyl)amine hydrochloride and tris(beta-chloroethyl)amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *JAMA*. 1984;251(17):2255-61.
7. DeVita VT, Jr., Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res*. 2008;68(21):8643-53.
8. Gellhorn A, Jones LO. Chemotherapy of malignant disease. *Am J Med*. 1949;6(2):188-231.
9. Schepartz SA. Historical overview of the National Cancer Institute Fermentation Program. *Recent Results Cancer Res*. 1978;63:30-2.
10. Li MC. Current status of cancer chemotherapy. *J Natl Med Assoc*. 1960;52(5):315-20.
11. Li MC, Whitmore WF, Jr., Golbey R, Grabstald H. Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of the testis. *JAMA*. 1960;174:1291-9.
12. Devita VT, Jr., Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med*. 1970;73(6):881-95.
13. FDA. Approval for Imatinib Mesylate for the treatment of patients with chronic myelogenous leukemia after therapy with interferon. *FDA.gov*. 2001 [consultado 19 octubre 2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/21335_Gleevec.cfm.
14. Benitez JC, Remon J, Besse B. Current Panorama and Challenges for Neoadjuvant Cancer Immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2020;26(19):5068-77.
15. Higby DJ, Wallace HJ, Jr., Holland JF. Cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875): a phase I study. *Cancer Chemother Rep*. 1973;57(4):459-63.
16. FDA. Approval package for gemcitabine hydrochloride - Center for Drug Evaluation and Research *accessdata.fda.gov*. 1996 [consultado 4 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020509>.
17. FDA. Azacitidine approval - Center for Drug Evaluation and Research *access.fda.gov*. 2004 [consultado 04 octubre 2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/50-794_Vidaza_Prntlbl.pdf.
18. Fili C, Malagola M, Follo MY, Finelli C, Lacobucci I, Martinielli G et al. Prospective phase II Study on 5-days azacitidine for treatment of symptomatic and/or erythropoietin unresponsive patients with low/INT-1-risk myelodysplastic syndromes. *Clin Cancer Res*. 2013;19(12):3297-308.
19. Takimoto CH. Maximum tolerated dose: clinical endpoint for a bygone era? *Target Oncol*. 2009;4(2):143-7.
20. Goodman AL, Gilman A. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12a ed. Brunton L, Chabner B, Knollman B, editors; 2011.
21. Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1692-703.
22. Norton L. Cancer log-kill revisited. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:3-7.
23. Hansen E, Read AF. Cancer therapy: Attempt cure or manage drug resistance? *Evol Appl*. 2020;13(7):1660-72.
24. Chen JH, Kuo YH, Luh HP. Optimal policies of non-cross-resistant chemotherapy on Goldie and Coldman's cancer model. *Math Biosci*. 2013;245(2):282-98.
25. Aleksakhina SN, Kashyap A, Imyanitov . Mechanisms of acquired tumor drug resistance. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019;1872(2):188310.
26. Surbone A, Norton L. Kinetics of breast neoplasms. *Minerva Med*. 1994;85(1-2):7-16.
27. Norton L, Simon R, Brereton HD, Bogden AE. Predicting the course of Gompertzian growth. *Nature*. 1976;264(5586):542-5.
28. Norton L, Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep*. 1986;70(1):163-9.
29. Untch M, Bergh J, Citron M, Hudis CA, Huober J, Mobus V et al. Dose-Dense Therapy. *Breast Care (Basel)*. 2008;3(2):134-8.
30. Hudis CA, Schmitz N. Dose-dense chemotherapy in breast cancer and lymphoma. *Semin Oncol*. 2004;31(3 Suppl 8):19-26.
31. Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Ann Oncol*. 2009;20(3):460-4.
32. Querellou S, Valette F, Bodet-Milin C, Oudoux A, Carlier T, Harousseau JL et al. FDG-PET/CT predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Ann Hematol*. 2006;85(11):759-67.
33. Miele E, Spinelli GP, Miele E, Tomao F, Tomao S. Albumin-bound formulation of paclitaxel (Abraxane ABI-007) in the treatment of breast cancer. *Int J Nanomedicine*. 2009;4:99-105.
34. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-28.
35. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-42.
36. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for

- metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):924-37.
37. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2040-51.
 38. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-92.
 39. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9944):665-73.
 40. Ogura M, Ando K, Taniwaki M, Watanabe T, Uchida T, Ohmachi K et al. Feasibility and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in combination with rituximab in relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci.* 2011;102(9):1687-92.
 41. Martino R, Perea G, Caballero MD, Mateos MV, Ribera JM, de Oteyza JP et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study. *Haematologica.* 2002;87(8):822-7.
 42. Zinzani PL, Santoro A, Gritti G, Brice P, Barr PM, Kuruvilla J et al. Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(33):3081-9.
 43. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273-83.
 44. Wheeler GP. Studies related to the mechanisms of action of cytotoxic alkylating agents: a review. *Cancer Res.* 1962;22:651-88.
 45. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6(11):638-47.
 46. Reedijk J, Lohman PH. Cisplatin: synthesis, antitumour activity and mechanism of action. *Pharm Weekbl Sci.* 1985;7(5):173-80.
 47. White JC. Recent concepts on the mechanism of action of methotrexate. *Cancer Treat Rep.* 1981;65 Suppl 1:3-12.
 48. Parker WB, Cheng YC. Metabolism and mechanism of action of 5-fluorouracil. *Pharmacol Ther.* 1990;48(3):381-95.
 49. Maslak P, Chanel S, Camacho LH, Soignet S, Pandolfi PP, Guernah I et al. Pilot study of combination transcriptional modulation therapy with sodium phenylbutyrate and 5-azacytidine in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 2006; 20(2):212-7.
 50. Robak T, Lech-Maranda E, Korycka A, Robak E. Purine nucleoside analogs as immunosuppressive and antineoplastic agents: mechanism of action and clinical activity. *Curr Med Chem.* 2006;13(26):3165-89.
 51. Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, Chaney SG. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol.* 1998;25(2 Suppl 5):4-12.
 52. Liu LF, Desai SD, Li TK, Mao Y, Sun M, Sim SP. Mechanism of action of camptothecin. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;922:1-10.
 53. Sartiano GP, Lynch WE, Bullington WD. Mechanism of action of the anthracycline anti-tumor antibiotics, doxorubicin, daunomycin and rubidazole: preferential inhibition of DNA polymerase alpha. *J Antibiot (Tokyo).* 1979;32(10):1038-45.
 54. Martinez-Serra J, Maffiotte E, Martin J, Bex T, Navarro-Palou M, Ros T et al. Yondelis(R) (ET-743, Trabectedin) sensitizes cancer cell lines to CD95-mediated cell death: new molecular insight into the mechanism of action. *Eur J Pharmacol.* 2011;658(2-3):57-64.
 55. van Maanen JM, Retel J, de Vries J, Pinedo HM. Mechanism of action of antitumor drug etoposide: a review. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80(19):1526-33.
 56. Dorr RT. Bleomycin pharmacology: mechanism of action and resistance, and clinical pharmacokinetics. *Semin Oncol.* 1992;19(2 Suppl 5):3-8.
 57. Larsen AK, Galmarini CM, D'Incalci M. Unique features of trabectedin mechanism of action. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77(4):663-71.
 58. Muller WE, Zahn RK. Bleomycin, an antibiotic that removes thymine from double-stranded DNA. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* 1977;20:21-57.
 59. Kumar K, Kaur J, Walia S, Pathak T, Aggarwal D. L-asparaginase: an effective agent in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(2):256-62.
 60. Pagliardi GL, Gabutti V, Gavosto F. Mechanism of action of L-asparaginase on the cell cycle and growth in acute lymphoblastic leukemia. *Acta Haematol.* 1973;50(5):257-68.
 61. Lipov EG, Joshi JR, Sanders S. A new mechanism of action for tamoxifen. *Lancet Oncol.* 2009;10(6):542.
 62. Miller WR. Aromatase inhibitors: mechanism of action and role in the treatment of breast cancer. *Semin Oncol.* 2003;30(4 Suppl 14):3-11.
 63. Furr BJ, Tucker H. The preclinical development of bicalutamide: pharmacodynamics and mechanism of action. *Urology.* 1996;47(1A Suppl):13-25; discussion 9-32.

64. Camacho LH, Soignet SL, Chanel S, Ho R, Heller G, Scheinberg DA et al. Leukocytosis and the retinoic acid syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *J Clin Oncol*. 2000;18(13):2620-5.
65. Camacho LH. Clinical applications of retinoids in cancer medicine. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2003;17(1):98-114.
66. Camacho LH. CTLA-4 blockade with ipilimumab: biology, safety, efficacy, and future considerations. *Cancer Med*. 2015;4(5):661-72.
67. Camacho LH. Novel therapies targeting the immune system: CTLA4 blockade with tremelimumab (CP-675,206), a fully human monoclonal antibody. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17(3):371-85.
68. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2455-65.
69. Yarbro JW. Mechanism of action of hydroxyurea. *Semin Oncol*. 1992;19(3 Suppl 9):1-10.
70. Mellor HR, Callaghan R. Resistance to chemotherapy in cancer: a complex and integrated cellular response. *Pharmacology*. 2008;81(4):275-300.

Recibido: Diciembre 16, 2020

Aceptado: Diciembre 17, 2020

Correspondencia:

Luis H. Camacho
lhcamacho@cobd.us