

Tratamiento Médico
del cáncer.
Hitos a través del conocimiento

Lección Inaugural del Curso Académico 2017-2018, pronunciada
por D. Juan Jesús Cruz Hernández, Catedrático de Medicina
de la Universidad de Salamanca, en el Solemne Acto
de Apertura del Curso Académico 2017-2018
de las Universidades Españolas,
celebrado en la Universidad de Salamanca,
el día 14 de septiembre de 2017,
presidido por Sus Majestades los Reyes
siendo Rector Magnífico D. Daniel Hernández Ruipérez.

| JUAN JESÚS CRUZ HERNÁNDEZ |

Tratamiento Médico
del cáncer.
Hitos a través del conocimiento



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

SECRETARÍA GENERAL

2017



Universidad de Salamanca
Juan Jesús Cruz Hernández

Motivo de cubierta:

Andrés de León, *Tratados de medicina, cirugía y anatomía*,
Valladolid: Luis Sánchez, 1605 (BGH/36278).

Impreso en España - Printed in Spain
Gráficas Lope. Salamanca
www.graficaslope.com

Todos los derechos reservados. Ni la totalidad ni parte de este
libro puede reproducirse ni transmitirse sin permiso escrito de la
Universidad de Salamanca.

A mis nietos Blanca, Mara, Íñigo y Mateo

| ÍNDICE |

PRESENTACIÓN

11

PRÓLOGO

17

MAGNITUD DEL PROBLEMA DEL CÁNCER

23

EVOLUCIÓN DEL CONOCIMIENTO SOBRE EL CÁNCER
Y DE SUS TRATAMIENTOS

29

SITUACION ACTUAL DEL CONOCIMIENTO
SOBRE EL CÁNCER. ÚLTIMAS APORTACIONES
DE LOS TRATAMIENTOS MÉDICOS

45

Terapias contra dianas moleculares
o Terapias personalizadas

48

Inmunoterapia, el último hito
en el tratamiento médico del cáncer

60

EPÍLOGO

69

BIBLIOGRAFÍA

73

| PRESENTACIÓN |

LA INAUGURACIÓN de un nuevo curso es siempre un día de fiesta para una Universidad. Es el día en que se enuncian ante la comunidad universitaria y la sociedad en su conjunto las líneas generales de actuación del curso académico que comienza.

Pero la inauguración en la Universidad de Salamanca del curso 2017-18 tiene características que la convierten en un acontecimiento especial. Y es que se trata de abrir nuestro curso octingentésimo, un ordinal de uso poco frecuente por cuanto refiere al cardinal ochocientos; en otras palabras, con este curso son ochocientos los años académicos consecutivos que han tenido lugar en este estudio.

Siendo la Universidad de Salamanca la más longeva de las universidades españolas, la conmemoración de su VIII Centenario es también la del VIII Centenario del sistema universitario español. Pocos países del mundo pueden decir que llevan ochocientos años creando y transmitiendo cultura y conocimiento. No fue, en consecuencia, una sorpresa para nadie, que el

Gobierno de la Nación declarara este extraordinario cumpleaños colectivo como un acontecimiento de Estado de excepcional interés público, y que decidiera que el acto que hoy nos reúne en este histórico Paraninfo adquiriera la elevada condición de ser la inauguración oficial del curso para todo el sistema universitario español. Tenemos así hoy el alto honor de que presidan el acto académico SSMM los Reyes, que dan, una vez más, muestra pública de su decidido apoyo a las universidades españolas y a la conmemoración del VIII Centenario de la Universidad de Salamanca.

Desde su creación, la Universidad de Salamanca ha sido un poderoso instrumento para la presencia internacional de España. Ya en el siglo XIII fue “acreditada” por el Papa Alejandro IV, como Bolonia, Oxford y París, y consiguió la licencia “ubique docendi”, que permitía a sus titulados enseñar en todo el orbe cristiano. Después, Salamanca llevó a América la idea misma de universidad, siendo el modelo de muchas de las primeras universidades de América a las que dio su constitución y estatutos, extendiendo así su prestigio, el de la Corona y el de España. Por eso, nuestro VIII Centenario

celebra también ochocientos años de la universidad en español.

“Salmantica docet”, la luz del faro salmantino iluminó el mundo con un papel determinante en el Concilio de Trento. La Universidad de Salamanca es la universidad de Nebrija y de la primera gramática de la lengua castellana, de Abraham Zacut y su *Almanach Perpetuum*, instrumento astronómico que posibilitó la navegación por los mares desconocidos, de Francisco de Vitoria y del derecho de gentes, de Tomás de Mercado y la Escuela de Salamanca con su fundamentación de la economía, de la reforma del calendario gregoriano. Es la universidad de San Juan de la Cruz, de Domingo de Soto, de Góngora, de Hernán Cortés, de Lucía de Medrano, de Calderón de la Barca, de Bartolomé de las Casas, de Miguel de Unamuno, de Antonio Tovar, o de Adolfo Suárez y de tantos investigadores mucho más recientes. Y es también la Universidad del Español, la del primer sistema de evaluación en red de la lengua española, el SIELE, desarrollado junto con el Instituto Cervantes y las universidades Nacional Autónoma de México y de Buenos Aires y la que ha creado un Centro Internacional del Español. Como es

una universidad investigadora, con una fuerte presencia internacional, con un Parque Científico en el trabajan más de 800 personas, y muy atractiva para los estudiantes de otras regiones y países, gracias a la formación sólida que es capaz de proporcionar, y a una rica oferta de servicios a nuestros estudiantes, en las prácticas en empresas, en la preparación para la empleabilidad y el emprendimiento y en su vida cultural y deportiva.

Nos espera un curso apasionante, en el que continuaremos con los actos de toda condición con los que celebramos nuestros primeros ochocientos años. Una larga relación de eventos, que incluyen exposiciones, como la actual de Miquel Barceló, conciertos, como el estreno mundial de una obra de Arvo Pärt escrita especialmente para la conmemoración, o grandes congresos y reuniones, como el encuentro de rectores de Universia, que convocará en nuestra universidad a unos mil rectores, principalmente iberoamericanos, así como las investiduras de doctores “honoris causa” de personalidades como Miquel Barceló, Francisco Calvo Serraller, el presidente Jean-Claude Juncker o Manuel Marín, entre otros, y la gran celebración académica que tendrá lugar coincidiendo con

el trigésimo aniversario de la firma de la Declaración de la “Magna Charta Universitatum”. Un largo rosario, en fin, de actos académicos y culturales.

Con todo, el VIII Centenario del sistema universitario español debe ser la gran ocasión de abordar los grandes cambios que necesita el modelo de universidad de nuestro país para poder afrontar con éxito los actuales retos de la educación superior, la investigación y su transferencia al sector productivo, para poder cumplir con el elevado fin que la sociedad nos demanda en entornos cada vez más exigentes y competitivos. Una ocasión para que la sociedad española sea consciente de que su futuro depende decisivamente de disponer de una universidad moderna, ágil y robusta, y que exija a nuestros gobernantes las medidas de todo tipo que lo hagan posible.

Bienvenidos a la Universidad de Salamanca, muchas gracias por estar hoy aquí, con una presencia que enriquece el acto y nos llena de fuerza para el porvenir.

DANIEL HERNÁNDEZ RUIPÉREZ
Rector Magnífico

| PRÓLOGO |

Majestades, Excmo Sr. y Rector Magnífico
Excmas. e Ilmas. autoridades,
Compañeros y amigos de la Universidad
de Salamanca
Señoras y Señores,

QUIERO que mis primeras palabras sean de agradecimiento, a los Directores de los Departamentos del área de Ciencias II, así como al Rector y al Consejo de Gobierno de la Universidad de Salamanca que me han propuesto y designado respectivamente, para impartir la Lección Inaugural de la apertura del curso 2017-2018, un curso en el que se celebra el VIII Centenario de nuestra Universidad.

Es para mí un inmenso honor poder pronunciar delante de ustedes esta lección en una ocasión tan señalada. Deseo que este inmerecido privilegio me proporcione la ocasión de manifestar el profundo respeto y afecto que guardo a esta institución, de forma especial en una circunstancia tan históricamente notoria como

la celebración de una trayectoria de 800 años ininterrumpidos de creación y conservación de la ciencia y la cultura.

A comienzos del verano que ahora acaba nuestra Biblioteca General mostraba en una exquisita exposición, que se presentó en la Biblioteca Nacional y en nuestra Casa de Unamuno, unos cuantos manuscritos significativos del tesoro bibliográfico de nuestra institución. El primero de ellos era la copia más antigua existente del *Chronicon mundi* de **Lucas de Tuy**. En la última línea de la primera columna del folio 91v, que era la que se mostraba en el expositor, se nos transmite que el rey **Alfonso IX**, al volver a Salamanca de una campaña militar contra los sarracenos en tierras de Cáceres, “*instituit scholas fieri Salamantice*”, es decir, “*dispuso que se crearan las Escuelas salmantinas*”, la institución que ahora nos acoge. Sabemos que tal empresa tuvo lugar el año 1218. Después vendría la confirmación por parte de **Fernando III el Santo** y la actuación decisiva de **Alfonso X el Sabio**, el monarca que más favoreció a la institución, a cuya petición el papa **Alejandro VI** concedió a este estudio el 22 de septiembre de 1255 la anhelada *licentia ubique docendi*, el permiso para enseñar en todas partes del mundo.

Las universidades más antiguas se crean en Europa durante los siglos XII y XIII, con unos estatutos que aprobaba el Papa y con un idioma común para su funcionamiento, el latín. Esa será la única lengua de tales centros durante siglos, algo que ni siquiera cambió la Reforma protestante en el siglo XVI. Creadas a partir de escuelas municipales o de escuelas catedralicias, su objetivo era transmitir el conocimiento y, posteriormente, contribuir también a su creación.

Pues bien, los estudios de Medicina están en el origen de las universidades junto con la Teología, y el Derecho. En nuestra Universidad, los estudios de Medicina deben de ser cuando menos de 1254, pues en la Real Célula de Alfonso X el Sabio de ese año se especifica que *“a los dos maestros de física encargados de enseñar en el estudio la ciencia y el arte de curar, se les deberán pagar 200 maravedíes al año”*. Curiosamente, al profesor de Teología se le pagaban 500.

Esta universidad es una de las cuatro más antiguas de Europa, junto a las de **Bolonia**, la parisiense de la **Sorbona** y la de **Oxford**, pero también una de las más prestigiosas. Los que formamos parte de ella deseamos invertir nuestro esfuerzo en que siga conservando en el

futuro ese valor. Para mí es un orgullo pertenecer a esta *alma mater*, en la que estudié Medicina, obtuve mi título de médico y desarrollé posteriormente mi especialidad. Ésta la hice en su Hospital Universitario. En esa institución inicié y culminé mi trayectoria, como médico en su Hospital y como docente en su Facultad de Medicina, sin distinguir entre las dos, porque ambas eran UNIVERSIDAD.

El orgullo de pertenecer a esta institución se debe por mi parte a numerosos motivos, pero quiero destacar uno. Aquí fue donde el dominico **Francisco de Vitoria**, catedrático de la casa, tras publicar su obra “Sobre los indios”, dio pie al primer *derecho de gentes*, antesala real de la *Declaración Universal de los Derechos Humanos*. Nuestra universidad siempre cumplió la labor de ser portavoz y altavoz de la sociedad a la que sirve.

Si, como hemos dicho, la Universidad debe crear ciencia y trasmitirla, esa tarea en el campo de las ciencias médicas debe llevarse a cabo al lado del enfermo. La Medicina es una rama de la ciencia en la que, como en cualquier otra, es imprescindible el conocimiento científico. Pero ser médico implica además otra faceta

muy importante: estar con la persona enferma a la hora de aplicar ese conocimiento y de transmitirle un diagnóstico, proporcionarle un pronóstico e instaurarle un tratamiento. Esa forma de actuar no es solo conocimiento y práctica científica, es a la vez sensibilidad y sentimiento, *humanidad*, en una palabra, que es parte del saber hacer en el ámbito médico.

En la *Gran ética*, que, pese a su nombre, es la más breve de las tres escritas por **Aristóteles**, el filósofo griego hacía unas reflexiones muy acertadas al respecto: “*En las ciencias ocurre que con un único esfuerzo llegamos a conocer qué ciencia es aquella y además venimos a ser sabios en ella. Pero no pasa lo mismo con las virtudes. Porque si uno conoce qué es la justicia, no por ello es ya enseguida justo. Y análogamente con las otras virtudes, saber qué es la ética, no significa actuar éticamente*”. Para ser buen médico, decía **Aristóteles**, es preciso poseer en alto grado las virtudes intelectuales, pero como la medicina es una actividad y no un mero saber teórico, necesita también de las virtudes morales o éticas (además de saber, es preciso *saber actuar*).

Hoy, en esta lección inaugural, yo no podré transmitir el saber hacer, intentaré tan solo

trasmitir conocimientos sobre los **hitos del tratamiento médico del cáncer**. Pero, no quisiera que cuando escuchen estas palabras, piensen únicamente en la célula cancerosa o en su estroma, sino en la persona enferma, que es el objetivo principal de un médico y de la enseñanza de la Medicina.

| MAGNITUD DEL PROBLEMA
DEL CÁNCER |

EL HOMBRE, a lo largo de la historia, ha tenido especial temor a alguna enfermedad en concreto. En la época bíblica fue la lepra, en la Edad Media la peste bubónica o peste negra, en el siglo XIX fue la tuberculosis o peste blanca y en el siglo XX el gran mal ha sido el cáncer. Aunque es cierto que en el último cuarto del siglo XX el SIDA tuvo en un grupo social las mismas implicaciones que estas enfermedades, en el siglo XXI sigue siendo el cáncer la enfermedad más temida por el hombre.

Aunque parezca que es una enfermedad de los últimos 100 años, el cáncer existió desde que el hombre apareció sobre la faz de la tierra. Su primera referencia histórica está en la **medicina egipcia**, en el papiro de **Smith**, escrito según se cree en la dinastía XVIII, es decir, hace aproximadamente 3500 años, pero que se supone copia de otro anterior, de hacia el 3000 a. C. En él se describe un posible cáncer de mama, diciendo que era una enfermedad muy grave que no tenía cura; y en el papiro **Ebers**, descubierto **en 1862**, corres-

pondiente también a la dinastía XVIII, se describen ya diferentes tipos de cánceres y su posible tratamiento.

Pero no es hasta la **medicina griega** cuando en el **Corpus hipocrático**, una colección de escritos cuyo núcleo principal fue redactado entre los años 420 y 350 a. C., se pronuncia por primera vez el nombre de la bestia, *karkinos* (en griego καρκίνοϛ). El nombre significa en principio “cangrejo”, pero también “cáncer”, usando una metáfora que heredó el latín traduciéndolo como *cancer*, que es también el nombre del cangrejo en latín. Esa metáfora, que dio origen al nombre con el que conocemos la enfermedad, es de origen popular y se refiere según diversos escritos médicos griegos más tardíos a varios posibles factores, quizá todos ellos unidos: al aspecto de dureza que muestran algunos tumores, similares al caparazón del cangrejo, a la tenacidad de la dolencia, semejante a la fuerza con que la pinza del cangrejo agarra a su presa, o a la forma que algunos tumores o su vascularización adoptan cuando se extiende. El término *karkinos* aparece usado con el valor de “cáncer” en varias obras del *Corpus*, en el tratado sobre las *Epidemias*, en los *Aforismos*, en

las *Predicciones*, en *Las prenociiones de Cos*, en *Sobre la naturaleza de la mujer* y en *Sobre las enfermedades de la mujer*. Es muy posible que *karkinos* se usara para aludir a grandes tumores superficiales, benignos o malignos, pero también a tubérculos, forúnculos, nódulos, pólipos y úlceras sangrantes. Otro nombre usado en el *Corpus* para hacer mención a dolencias cancerosas era *phagédaina* (en griego φαγέδαινα), que traducido al pie de la letra es “la enfermedad que devora”. Además el *Corpus* usaba *Onkos* (en griego ὄγκος), con el significado de “masa, peso, tumor”, para describir cualquier hinchazón o edema. *Onkos*, traducido inicialmente al latín como *tumor*, uno de los cuatro signos de la inflamación, será utilizada en el siglo XIX para crear el neologismo Oncología (Breasted 1930, Ebbell 1937, Hajdu 2004).

Pero, pese a su antigüedad y los enormes avances que se han conseguido, el cáncer es uno de los problemas de salud actuales más importantes en la mayor parte de los países occidentales, por su frecuencia y letalidad, por el sufrimiento humano que provoca, por los recursos sanitarios implicados en su asistencia y por los numerosos interrogantes abiertos aún en muchos casos sobre su origen y su patogenia.

La **magnitud del problema** se refleja en sus cifras. Casi 10 millones de personas mueren de cáncer cada año en el mundo. En los países occidentales ya ha superado a la enfermedad cardiovascular como causa más frecuente de muerte en los hombres (Globocan 2012, SEOM 2017).

En España es la causa más frecuente de mortalidad en el hombre (30%) y la segunda en la mujer (20%) (SEOM 2017).

A lo largo de los últimos 100 años se ha observado en casi todos los países un claro *aumento en la incidencia del cáncer*, sobre todo por la mayor esperanza de vida de la población, ya que más de 2/3 de los cánceres aparecen en personas de más de 65 años, *una de cada tres mujeres y uno de cada dos hombres serán diagnosticados de cáncer* a lo largo de su vida (SEOM 2017). Este incremento de la incidencia del cáncer no es únicamente debido a cambios en la estructura de la pirámide de población (el cáncer no aparece solo por ser viejo) sino también debido a la influencia de otros factores, generalmente externos y por tanto prevenibles. Esta vinculación del cáncer con agentes externos fue descrita por primera vez en 1775 por **Sir Percivall Pott**, relacio-

nando el hollín con el cáncer de escroto en los deshollinadores. Escribió: *“El destino de estas gentes es singularmente duro: desde su más temprana infancia son tratados frecuentemente con brutalidad, medio muertos de hambre y frío los meten en estrechas y a veces incluso calientes chimeneas de donde salen contusionados, quemados y casi sofocados; y cuando alcanzan la pubertad contraen la más nociva, dolorosa y fatal enfermedad”* (Pott 1775).

En 1981 **Doll y Peto** establecieron claramente la vinculación del cáncer con factores ambientales como la contaminación atmosférica y los carcinógenos ocupacionales, así como los relacionados con los hábitos de vida: el consumo de tabaco, el alcohol, el tipo de dieta o la actividad física, la exposición al sol, las costumbres sexuales y reproductivas o las infecciones. Solo un pequeño porcentaje fue relacionado con la predisposición familiar (Doll 1981). Este punto, aunque no es el objetivo de mi lección, es clave, pues significa que con un estilo de vida saludable muchos cánceres se evitarían; se calcula que alrededor del 50%.

Hoy sabemos que estos factores ambientales interaccionan con la célula sana y le inducen modificaciones en el material genético. Posible-

mente cuanto más tiempo interactúen los factores ambientales con las células, más probabilidades existen de ocasionar daño y, por otra parte, más probabilidades de que la capacidad de reparación celular se deteriore con la edad, lo que explica por qué aparecen mucho más en la senectud.

Durante los últimos 30 años, ha habido un progreso real en la comprensión y en el tratamiento del cáncer. Desde los últimos años de la década de los '90, a pesar del continuo incremento de casos, la frecuencia de las *muertes causadas por el cáncer ha disminuido por primera vez desde hacía años, a un ritmo aproximado y variable en los países desarrollados de entre el 0.5% y el 1% anual* (SEOM 2017, Siegel 2017). Aproximándonos en estos momentos a cifras de curaciones del 60%. Y ello ha sido posible gracias al **CONOCIMIENTO**.

| EVOLUCIÓN DEL CONOCIMIENTO
SOBRE EL CÁNCER
Y DE SUS TRATAMIENTOS |

H *OY SABEMOS que el cáncer se produce por un crecimiento incontrolado de células debido a alteraciones en los genes que controlan la proliferación, la diferenciación y la muerte celular.* (Hanahan 2011).

Este crecimiento descontrolado es una forma diferente de enfermar del ser humano. El cáncer es una excepción a la interacción coordinada de las células y los órganos. En general, las células de un organismo pluricelular están programadas para la colaboración y muchas enfermedades se producen porque las células especializadas fracasan en el desempeño de la función que tienen asignada. El cáncer lleva esta alteración un paso más adelante. No solo existe un fracaso de la célula cancerosa para mantener la función especializada de su tejido de origen, sino que además ataca a los suyos; la célula cancerosa compite para sobrevivir utilizando la capacidad de mutación y la selección natural con el fin de buscar ventajas sobre las células normales en una recapitulación de la

evolución. Una consecuencia del comportamiento traidor de las células cancerígenas es que el paciente se siente agredido por su propio cuerpo.

De lo anteriormente expuesto, se puede deducir que la lucha contra el cáncer es un problema distinto a todos los que se ha enfrentado la medicina. Una lucha contra nuestras propias células no puede ser otra cosa que *una verdadera pesadilla*.

Esta pesadilla solo se puede combatir con un instrumento: **el conocimiento**. La mejor estrategia contra esta enfermedad no es sino conocer los puntos débiles para poder combatirla con éxito.

El conocimiento del origen del cáncer y sus mecanismos no ha surgido por generación espontánea en los últimos años, sino que es el resultado del acúmulo de conocimiento que han ido aportando las generaciones anteriores. **Ortega y Gasset** afirmaba que “...*cada generación y sus asuntos lleva consigo a todas las anteriores y es un escorzo de la historia universal, donde el presente está hecho de la entraña del pasado*”. Es la misma idea que ya en el siglo XII, pocos años antes de que

se fundase esta casa, **John de Salisbury** ponía en boca de **Bernardo de Chartres** diciendo que “somos enanos a hombros de gigantes” (“*Dicebat Bernardus Carnotensis nos esse quasi nanos, gigantium humeris incidentes*”).

Las primeras noticias sobre qué era el cáncer se contienen en el **Corpus Hipocrático**, que, basándose en la teoría de los 4 humores, considera esta dolencia como una mala mezcla de la bilis negra que se depositaba en diferentes lugares del cuerpo dando lugar a la terrible enfermedad. **Hipócrates** postula que es una enfermedad sistémica y por tanto no se debe tratar con cirugía, sino con tratamientos médicos. Pese a esta base, en años posteriores se intenta la cirugía para tratar el cáncer. **Cornelio Celso** (finales del s. I a.C.–principios del s. I d.C.), extirpa cánceres de mama y deja escritos de advertencias, en su obra *De medicina*, como la siguiente: *el cáncer de mama no debe sajarse más que en las formas incipientes* (Hajdu 2004).

La Medicina Alejandrina y la Romana explicarán la enfermedad desde la teoría humoral. **Galeno**, un griego nacido en Pérgamo que llegó a ser en Roma el médico personal de los emperadores Marco Aurelio y Cómodo,

aportará una diferenciación que se mantendrá siglos. Las afecciones de la bilis amarilla, que generan pústulas, tubérculos y ulceraciones, son diferentes del cáncer, un “estado maligno sistémico”, consecuencia de una bilis negra atrapada y acumulada, donde el tumor es la manifestación local de aquella que pugna por salir. **Galeno** propone un tratamiento a base de dieta y purgantes, pero cuando el tumor era fácilmente extirpable recomendaba la extirpación quirúrgica. Una consecuencia de estas teorías fue que las terapéuticas de los cánceres externos no se afrontaban de forma resuelta. No obstante, algunos rompieron con ellas. Destaca en este aspecto **Leónidas de Alejandría** (en torno al 100 d.C.), que fue el precursor de técnicas quirúrgicas en el cáncer de mama a través de tejidos sanos (Hadju 2004, Estapé 2009).

Las teorías galénicas, transmitidas por los árabes a las universidades europeas de los siglos XII y XIII, se mantuvieron vigentes hasta finalizar el siglo XVIII. Debido a ello el tratamiento del cáncer no se consideró quirúrgico y se utilizaban ungüentos; por cierto, algunos de ellos provenientes de la medicina egipcia, como

el denominados durante siglos “ungüento egipcio”, compuesto a base de arsénico.

La teoría galénica, aunque perduró como hemos dicho hasta el siglo XVIII, comienza a debilitarse con el Renacimiento. **Michael Foucault** dijo que la clínica nació cuando “*el cuerpo que oculta la enfermedad se hizo transparente a la mirada del médico mediante la autopsia*” (Foucault 1963). **Andrés Vesalio** (Andries van Wesel, un médico belga que acompañó a Carlos I y a Felipe II en sus campañas y que desarrolló en Italia gran parte de su enseñanza) fue quien, con su obra *De humani corporis fabrica*, inició definitivamente la demolición de la teoría humoral (Hajdu 2011). **¡El conocimiento!**

A lo largo de los años siguientes el cáncer se trataba de forma anárquica y sin unos criterios definidos. Solo a partir del siglo XIX los médicos y científicos iniciaron un estudio sistemático e intensivo del cáncer. Así, **Bichat** describió la anatomía de muchos tumores humanos y sugirió que el cáncer consistía en una “formación accidental” de un tejido, desarrollada como cualquier otra porción del organismo (Hajdu 2012). Unos años más tarde **Müller**, utilizando el **microscopio**, demostró que el

tejido canceroso estaba constituido por células. (Müller 1839). *No olvidemos nunca que el conocimiento avanza gracias a la tecnología.*

En 1858, **Rudolph Virchow**, discípulo de **Müller**, publica *Cellularpathologie*, en donde expone el nuevo paradigma biológico (“*Omnis cellula a cellula*”) según el cual la célula es la unidad biológica de la normalidad y de la enfermedad (Virchow 1858). Toda lesión patológica está formada por células anormales que siempre proceden de otras células que han sufrido cambios en su funcionamiento interno. Es la *Teoría Celular*, de la que *el cáncer* es el ejemplo más claro. En su segunda obra, *Die krankhaften Geschwulste*, publicada en 1863 (Virchow 1863), **Virchow** aportará ideas premonitorias. Para él las células se transformaban y proliferaban gracias a una fuerza misteriosa que las inducía a un crecimiento desordenado y anormal, fuerza que él interpretó como un líquido o factor de crecimiento que, como fruto de la irritación crónica sistémica, se extendía por el organismo a través de la sangre. Para **Virchow** las células neoplásicas procedían de células normales que sufrían mecanismos de transformación que él denominó “hiperplasia” y “metaplasia”,

desencadenados por la “irritación crónica”. Las teorías de **Virchow**, no explicaban las metástasis y fue **Paget** en 1889 quien postuló que las células difunden desde el tumor primario a otras partes del organismo, donde comienzan una multiplicación desregulada dando lugar a tumores secundarios, la metástasis (Paget 1889).

Basándose en estas teorías de crecimiento local con extensión posterior, nace a finales del siglo XIX **la cirugía oncológica**, apoyada en dos progresos enormes de la medicina: la introducción de la anestesia por **Morton** en 1846 y de la antisepsia por **Lister** en 1867 (Estapé 2009).

En Viena nace en 1829 el legendario **Theodor Billroth**, pionero de la cirugía ORL y abdominal. Describirá además la diferente diseminación de carcinomas y sarcomas y la importancia del ganglio más cercano al tumor como medio para determinar si aquel se ha diseminado o no. (Billroth 1883).

Con **Halsted** (1852-1922) se introduce la idea de radicalidad en un solo bloque quirúrgico con tejidos sanos y drenaje linfático. Su técnica para el cáncer de mama ha perdurado

hasta nuestros días. Inició además un registro de seguimiento y analizó resultados y supervivencia (Halsted 1890).

El desarrollo de la **cirugía** fue impresionante y, gracias a estos gigantes de la medicina, al avance de los conocimientos y al desarrollo de la técnica, a finales del XIX y principios del XX la cirugía se convirtió en el arma clave y única del tratamiento del cáncer.

En las postrimerías del XIX irrumpe otra arma terapéutica, **la radioterapia**.

En 1895 **Roentgen** descubre los rayos X, **Becquerel** investiga las radiaciones emitidas por el uranio y descubre la radiactividad en 1896, **Rutherford** las partículas alfa y beta, y, por último, los esposos **Curie** descubren el radio en 1898. Pero es el 1906 cuando se usa la radiación para tratar el cáncer, aunque su aplicación clínica fundamental era el diagnóstico. (Dominici 1908). Sin embargo con la creación del **Institute du Radium de París** que permitirá el desarrollo de fuentes radiactivas, un grupo de radiólogos se escorarán hacia el tratamiento dejando su aplicación diagnóstica, dicha especialización se bautiza en 1920 como

Radioterapia. El primer aparato de aplicación terapéutica se instala en 1936 en el **St. Bartholomew Hospital** de Londres al que le sigue en USA **Van de Graaf**. La moderna Radioterapia había empezado y se consolidará en la segunda mitad de siglo. (Estapé 2009).

A principios del siglo XX, el tratamiento del cáncer se circunscribe a la cirugía y sus curaciones eran anecdóticas, solamente se curan alrededor del **5% de los pacientes que lo padecen**. (Díaz-Rubio 2009).

Los avances en el conocimiento médico en general y el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas y el desarrollo de los procedimientos radioterápicos logran en los primeros 50 años del siglo XX **un 25% de curaciones en pacientes con cáncer, que eran solo los que se podían operar** (Díaz-Rubio 2009). Pero tumores que se extirpan con márgenes suficientes y relativamente localizados hacían metástasis con el tiempo, *un fenómeno que escapaba a la teoría de crecimiento local y a la práctica de extirpar con márgenes suficientes*.

En los años 50 los conocimientos de la biología tumoral sobre el origen monoclonal del cáncer y su ya conocida difusión a nivel local

y sistémico por linfa y por sangre, así como el descubrimiento de la doble hélice del DNA por **Watson y Crick** en 1953, (Watson-Crick 1953) y la descripción de la cinética celular en 1960 por **Skipper**, hacen que a mediados del siglo XX surja la idea de **micrometástasis**: aunque el tumor estuviera macroscópicamente localizado y la intervención fuera radical, antes de su extirpación ya había enviado células por linfa o por sangre fuera de su territorio. La micrometástasis hacia fracasar las mejores terapias locales en muchas ocasiones, y así **Bernard Fisher**, profesor de la Universidad de **Pittsburgh**, postula en 1964 que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica desde su inicio y así hay que tratarla (Hajiu 2013).

Los primeros tratamientos médicos contra el cáncer se habían iniciado para la enfermedad metastásica clínica unos años antes. Dos observaciones empíricas fueron las impulsoras del tratamiento médico fundamental del cáncer, la quimioterapia (QT).

El primero de ellos tiene lugar en plena II Guerra Mundial, cuando el buque **J. E. Harvey**, que portaba mostaza nitrogenada, explota en el puerto de Bari en 1943. Como consecuencia de aquello se llega a observar la

acción de este gas sobre el tejido hematopoyético, comprobando que producía aplasia medular en los marinos supervivientes: *¡¡mataba a las células que se estaban reproduciendo!!*

Poco después, este gas fue ensayado en un paciente con enfermedad de **Hodgkin** en la **Universidad de Yale**, aunque, debido al secreto militar, el estudio no se publicó hasta 1946. Son aleccionadoras las descripciones de **Gilman y Goodman** sobre los primeros efectos de las mostazas nitrogenadas, sobre el linfosarcoma y otras enfermedades linfoides (Goodman 1946).

Partiendo de otra observación empírica, en esos años **Sidney Farber** comprueba que *las leucemias progresan cuando se les añade ácido fólico*. En 1947, Robert Sandler, un niño de 2 años afectado de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), es tratado con metotrexate (antagonista del folato, un antimetabolito), consiguiendo la 1ª RCC de la historia de la QT antineoplásica. En 1948 **Farber** publica junto con su equipo una serie de 16 “exitosos” casos en *N. England J. Med.* (Farber 1948).

En los años ‘50 y ‘60 se continua el desarrollo de nuevos agentes antitumorales. A los antimetabolitos le siguen los antibióticos anti-

tumorales y los agentes alquilantes, consiguiendo más respuestas y más duraderas. En 1957 se desarrolla el 5FU y se comienza a usar en diferentes tumores. Llegan también los primeros derivados de la Vinca y su aplicación en linfomas. En 1959 aparece la ciclofosfamida, que se usa con éxito en leucemias, y ese mismo año llega el thiotepa, primer agente usado en el tratamiento del cáncer de mama con éxito en 1960. La ciclofosfamida se utiliza por primera vez en el sarcoma de Ewing en 1962 y ese mismo año en el mieloma múltiple. En 1963 aparecen los antibióticos antitumorales, como la daunorrubicina, que fue efectiva en linfomas. Los primeros estudios con cisplatino comienzan en 1964, aunque no se aplican en clínica hasta los años 70, siendo uno de los fármacos más eficaces en tumores sólidos. La adriamicina, otro gran fármaco del arsenal contra el cáncer, se incorpora en 1969. (Hajdu 2013).

El objetivo de la **quimioterapia** era la célula que se estaba dividiendo. Estos fármacos interferían en la duplicación del DNA y en la posterior división celular. A mediados de la década de los '60 se comienza a interrelacionar el efecto de diversos fármacos, teniendo en cuenta la respuesta y las toxicidades. Así mismo se

inicia el empleo de combinaciones basadas en la cinética celular y en la diversa toxicidad limitante de los distintos agentes. Nace la **poliquimioterapia**, pudiéndose considerar a **Frei** el padre de ella, que la utiliza por primera vez en 1964 con gran éxito en leucemias agudas (Frei E III, 1965).

La poliquimioterapia logra la curación de un alto porcentaje de leucemias y linfomas, aumenta la supervivencia en un número importante de tumores sólidos metastásicos, como por ejemplo mama u ovario, y consigue curaciones en algunos, como son los tumores germinales (Hajdu 2013).

Paralelamente a la **quimioterapia**, se desarrolló la **hormonoterapia**. Aunque hay un antecedente histórico de esta terapia, cuando **Beatson** en 1896 aplica una hipofisectomía a una paciente con cáncer de mama avanzado con efectos claros aunque poco duraderos (Hajdu 2012), el desarrollo de la Hormonoterapia fue con **Huggins** que describe la hormonodependencia del cáncer de próstata, siendo el primero en lograr respuestas espectaculares y duraderas en pacientes con cáncer de próstata metastásico mediante castración, por lo que recibió el premio Nobel en 1966 (Huggins

1941). En 1967 **Jensen** descubre los receptores de estrógenos en la mama, y **Cole** en 1971 los antiestrógenos, destacando el tamoxifen (Cole 1971), fármacos que lograron respuestas prolongadas y aumento de supervivencia en pacientes con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos.

El conjunto de todos estos avances constituye el **primer hito del tratamiento médico del cáncer**. Se podía **tratar la enfermedad metastásica con éxito**, logrando, respuestas clínicas en muchos tumores, aumentos de supervivencias en bastantes y algunas curaciones, utilizando únicamente fármacos: quimioterapia y/o hormonoterapia.

La efectividad de la **quimioterapia**, con todas las limitaciones que supone su toxicidad, unida al desarrollo de la **hormonoterapia**, permitió tener unos tratamientos sistémicos eficaces en los años '70, como acabamos de comentar, siendo la base, junto con otros muchos factores, del desarrollo de una nueva especialidad, **la Oncología Médica**, que se oficializa en 1972 en Estados Unidos y en 1978 en España. La Oncología Médica surge de la Medicina Interna, en un primer momento por la necesidad de especialistas que sean capaces de mane-

jar los tratamientos médicos para los tumores sólidos, fundamentalmente la quimioterapia, dada su toxicidad y la dificultad de su control.

La **Oncología Médica** no solo interviene en el tratamiento de la enfermedad metastásica ya declarada, sino también en la enfermedad locorregional. Comienzan las terapias adyuvantes que atacan a la micrometástasis, logrando reducir, por ejemplo, hasta un 25% de recaídas en pacientes intervenidas de cáncer de mama y aumentando el número de curaciones de forma muy importante. Así lo demostró Gianni **Bonnadona** (Bonnadona 1976), del Instituto de tumores de Milano, con quien yo me formé en este campo en los años 1981-82. También logran hacer operables tumores inoperables mediante la quimioterapia neoadyuvante (administrada antes del tratamiento local), o des-terrando las cirugías demolitivas y haciendo solo tumorectomias en el cáncer de mama; y ello sin menoscabo de la supervivencia, como puso de manifiesto **Veronesi** en 1977 (Veronesi 1977). O consigue preservar órganos como la laringe reduciendo el tumor con la quimioterapia, como muestra un estudio del Grupo de Veteranos de EEUU en 1991 (VASLCG 1991). Pero quizás lo más importante de la Oncología

Medica fue comenzar a tratar al paciente con cáncer como un todo, o sea, de forma integral.

En el último tercio del siglo XX el tratamiento del cáncer se concibe desde un punto de vista multidisciplinar, un marco donde deben colaborar los diferentes especialistas (Oncólogos médicos, cirujanos, radioterapeutas, etc.) dependiendo del estadio del tumor y de sus características anatomopatológicas y biológicas. En estos años se alcanzan en los países desarrollados, **hasta un 40% de curaciones en los pacientes con cáncer de forma global** (Díaz-Rubio 2009).

El segundo gran hito del tratamiento médico del cáncer fue integrarlos en la enfermedad locorregional, mejorando las supervivencias en muchos tumores sólidos, aumentando de forma importante las curaciones en tumores tan frecuentes como el de mama, colon, pulmón, ovario, endometrio o estómago entre otros, evitando cirugías demolitivas, sirvan como ejemplo los sarcomas de extremidades o los tumores de mama, y preservando órganos como mama, laringe, vejiga o ano entre otros, o estructuras anatómicas tan importantes como las extremidades.

| SITUACIÓN ACTUAL DEL CONOCIMIENTO
DEL CÁNCER. ÚLTIMAS APORTACIONES
DE LOS TRATAMIENTOS MÉDICOS |

PERO AÚN faltaba mucho por hacer y existía todavía un gran desconocimiento sobre el cáncer. Por eso en 1971 el Presidente Nixon declara en los EEUU la guerra al cáncer con el fin de investigar su origen y mecanismos, es decir, con la idea de adquirir **conocimientos** para poder combatirlo. Esas ingentes cantidades de dinero empleadas en investigación dieron resultados.

En los años 80, Robert A. **Weinberg** descubre el primer oncogen humano, que al principio se identifica con la secuencia genómica de un virus, pero más tarde se descubre que estos oncogenes casi siempre son nativos de la célula animal y que la homología vírica es consecuencia de la actividad del tumor, lo que permite a esos virus capturar ese material genético e incorporarlo a su estructura (Parada LF. 1982). Esta idea, defendida por **M.J. Bishop** y **H.E. Varmus** (Stehelin 1976), se demostrará correcta e introducirá en la Oncología el concepto de “protoncogén” y con ella

la *Teoría de las mutaciones somáticas*. Los grupos de investigación de **Volgelstein**, del mismo **Weinberg, o del español Mariano Barbacid**, hicieron enormes aportaciones en mutaciones de genes que podrían estar implicados en la carcinogénesis (Parada 1982). Se descubren las primeras familias de *protooncogenes*, los ErbB, a los que le siguen otras muchas familias y subgrupos relacionados con factores de crecimiento, control del ciclo celular, metabolismo, angiogénesis o regulación de la respuesta inmune. La mutación en una o varias secuencias en los genes que codifican estas proteínas son responsables de la iniciación, transformación, mantenimiento y supervivencia del cáncer. A finales de los '70 y en los años '80 se descubrirán un grupo de proteínas celulares de importancia extrema en el control del crecimiento celular, la familia p53 (Braithwaite 2006), cuya pérdida de heterocigosidad está presente en la mayoría de los tumores. Este hallazgo conduce a la hipótesis de que, si su pérdida de función se asocia a tumores, cuando está intacta debe actuar como un gen supresor, por lo que le dan el nombre de *antioncogén*.

Esta pequeña descripción sobre el conocimiento molecular del cáncer, estaría incom-

pleto sin mencionar los descubrimientos sobre la *angiogénesis* tumoral de **J Folkman** en 1971: los tumores cuando son pequeños, menos de 2 mm, no necesitan vasos para nutrirse, pero en un momento de su crecimiento comienzan a estar hipóxicos y secretan sustancias para fabricar nuevos vasos que les permitan nutrirse y por tanto crecer y además facilitar la metástasis (Folkman 1971).

Mencionaré, para finalizar esta parte, los esfuerzos dedicados por **Hanahan y Weinberg** a organizar y racionalizar la complejidad del proceso de desarrollo tumoral que conocemos hoy. En el año 2000 definieron seis características biológicas que los tumores adquieren durante su desarrollo: mantenimiento de señales que inducen proliferación celular, pérdida de señales supresoras de la división celular, resistencia a la muerte celular, inmortalidad, capacidad de inducir angiogénesis, y activación de la capacidad de invadir tejidos próximos y metastatizar a tejidos lejanos. *Todas estas características son el resultado de alteraciones en vías de señalización y regulación celular consecuencia de mutaciones en el genoma*, por lo que los mecanismos de reparación del DNA desempeñan un papel central en este proceso. Además, la inflamación, que en

un principio se pensó que permitía controlar el tumor, hoy sabemos que paradójicamente favorece su crecimiento. Recientemente se han sumado dos nuevas características: la existencia de un metabolismo glucídico aberrante y la capacidad de evadir el sistema inmune (Hanan y Weinberg 2011).

Estos avances en **el conocimiento de la biología molecular del cáncer**, junto al desarrollo de la tecnología, han logrado el **tercer hito en su tratamiento, que son las terapias dirigidas contra dianas moleculares responsables del desarrollo del cáncer o terapias personalizadas**.

*Terapias contra dianas moleculares
o Terapias personalizadas*

La revolución genómica de las últimas tres décadas es, sin duda, el cambio de paradigma estratégico contra el cáncer más profundo hasta la fecha. La **“Medicina personalizada”** es el sueño de todo médico y, en concreto, del oncólogo. Aunque aún no hemos llegado a ella, nos encontramos en un paso previo, la Oncología estratificada, que nos está permitiendo clasificar y subclasificar los diferentes tipos de

tumores, dividiendo e identificando al cáncer en sus múltiples caras y disfraces (Perou 2000).

La medicina personalizada es definida por el **National Cancer Institute** de Estados Unidos como *“una forma de medicina que utiliza la información de los genes, las proteínas y el ambiente de una persona para prevenir, diagnosticar y tratar las enfermedades”* (About 2012).

Pero ciñéndonos a nuestra lección, este conocimiento profundo de los distintos procesos moleculares que intervienen en el cáncer ha permitido el diseño y el desarrollo de **“fármacos dirigidos contra dianas celulares”** y la identificación de factores predictivos de eficacia, dando un nuevo paso en el tratamiento médico de los tumores. No obstante, el camino es complejo y aún está en sus inicios.

Normalmente, las alteraciones en una serie de procesos conductores en la proliferación, la diferenciación y la muerte celular, son las que llevan al desarrollo de tumores. Sin embargo, *esas vías que pueden ser comunes no dan prototipos similares de cáncer*, pues a lo largo de la vida del tumor se acumulan una serie de aberraciones estocásticas que hacen que un tumor de origen y características similares tenga acumuladas

anormalidades que hacen que tumores clínicamente iguales varíen genómicamente uno de otro. Estas diferencias influyen en el distinto comportamiento y respuesta a tratamientos entre tumores similares (Kumar 2011).

Los actuales avances tecnológicos han permitido el conocer parte de estas diferencias.

En el catálogo de mutaciones somáticas en cáncer (COSMIC), mantenido por el instituto Sanger (<http://www.sanger.ac.uk/genetica/CGP/censo>), se enumeran más de 100.000 mutaciones somáticas en 400.000 muestras de tumores. Esto, como comprenderán, haría imposible encontrar tratamientos específicos para cada tumor o mutación. Sin embargo, se sabe que solo una pequeña proporción de ellas son las **cancer drivers** (conductoras), que se seleccionan a lo largo de la progresión del cáncer y contribuyen a la patogenia de los tumores. *La separación de estas alteraciones conductoras de las meramente espectadoras es el desafío actual.* En palabras del Dr. Røslund, se trata de “quitar el ruido” (Garay 2012, Røslund 2015).

El catálogo COSMIC cuenta con alrededor de 500 aberraciones que pueden *ser buenas can-*

didatas a dianas moleculares, porque son fundamentales en la progresión tumoral (*driver*), pero no son vitales en las células normales y, por tanto, pueden diseñarse fármacos que actúen contra ellas con mínima toxicidad.

Estas aberraciones suelen estar en rutas de transducción de señales intracelulares que intervienen en la proliferación, supervivencia y metástasis. Casi todas son rutas tirosin-kinasas, por lo que se habla de fenómeno de *adicción oncogénica* (Mc Dermott 2009).

Estas vías de transducción de la señal desde los receptores de membrana hasta el núcleo son “sendas” fisiológicas, a través de las cuales el núcleo es informado de que un factor de crecimiento ha interactuado con un receptor de membrana de la misma célula. Estas vías son verdaderas rutas de transmisión química: una serie de moléculas mediante mensajeros sufren cambios conformacionales que las hacen pasar de un estado de reposo a un estado activo y, al mismo tiempo, les otorgan la capacidad de activar, a su vez, la molécula consecutiva. Así, a modo de efecto dominó, el receptor (al interactuar con el factor de crecimiento) actúa sobre su tirosina-kinasa intracitoplasmática, activan-

do la primera molécula de la vía de transducción, la cual, a su vez, activa la segunda y así, sucesivamente, hasta que la señal llega al núcleo. En todas estas vías existen mecanismos de control de la activación, que son los que frenan el proceso en un momento determinado, según lo requiera la homeostasis de la célula, y permiten a los componentes volver de nuevo a un estado de reposo. *La activación constitutiva de alguna de estas vías de señalización, sea por una mutación que mantiene la vía activada en cada momento (oncogenes) o sea por un error en sus sistemas de frenazo (anti-oncogenes o genes supresores), da lugar a la proliferación descontrolada* (Mc Dermott 2009 y Garay 2012). Hoy tampoco podemos olvidar en el desarrollo tumoral los *fenómenos epigenéticos*, que condicionan el fenotipo tumoral (Esteller 2008), ni, como luego comentaremos, las interacciones con el microambiente o estroma.

Estos conocimientos, han permitido diseñar fármacos contra dianas moleculares del cáncer, que suelen estar en las rutas antes señaladas, bien actuando sobre el ligando, el receptor o las rutas intracitoplasmáticas de activación. Y ello tanto en la célula tumoral como en las células del estroma, como son las endoteliales (Ma 2009).

Los fármacos que actúan contra estas vías de señalización suelen ser de dos tipos: anticuerpos monoclonales que actúan externamente a la célula contra el receptor o su ligando, o bien pequeñas moléculas que penetran dentro de las células e interfieren la señal dentro del citoplasma (Røsland GV 2015).

Hasta la fecha, cientos de posibles objetivos han sido identificados a través de estudios biológicos y genómicos y más de mil terapias experimentales contra el cáncer están ahora en fase de desarrollo. Sin embargo, muy pocas han llegado a la clínica. En España están aprobadas alrededor de una veintena de ellas en tumores sólidos, que son de los que se ocupa la Oncología Médica.

Estas terapias son de dos tipos: las que se aplican a tumores en los que sabemos que existe una alteración concreta que nos permite seleccionar a los pacientes que se pueden beneficiar de ese tratamiento (es decir, tenemos biomarcador); y el otro tipo está constituido por fármacos que van contra vías activadas que sabemos existen en ciertos grupos de tumores, pero que no sabemos su alteración concreta y por tanto no podemos identificar a qué pacien-

te puede beneficiar y a cuál no. El ejemplo más palmario de estas últimas está en la terapias antiangiogénicas, instauradas cuando, después de sus descubrimientos sobre la angiogénesis tumoral, **Folkman** aisla la primera proteína angiogénica en 1984. A él se unirá **Napoleone Ferrara** quien aislará el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), contra el que se desarrollará el anticuerpo bevacizumab, actualmente aprobado para el tratamiento de varios tumores, hoy sabemos que esta ruta está activa pero no identificamos a quien puede beneficiar el tratamiento (Ferrara 2002, Garay 2012).

En estos momentos, de las más de veinte terapias dirigidas comercializadas, solo en una decena tenemos biomarcador.

Comentaré a continuación algunos ejemplos de estas terapias de precisión y lo que han conseguido hasta la fecha en los tumores sólidos más frecuentes.

En pacientes con **cáncer de mama**, un 20% de ellas tienen amplificación de un receptor de membrana, el HER2, que se identificó en 1987 (Hudziak 1987, 1989); la sobreexpresión HER2 en cáncer de mama está asociada con un fenotipo clínico agresivo que incluye tumores

con altas tasas de crecimiento, recaída sistémica precoz y disminución de la supervivencia. En 1992 se diseñó el Trastuzumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado, contra el dominio extracelular del receptor HER2. La introducción de este anticuerpo monoclonal ha implicado un cambio trascendental en la historia natural de esta enfermedad. Así, las pacientes con cáncer de mama metastásico que sobreexpresa HER2, tratadas con quimioterapia más Trastuzumab, aumentaron de forma muy importante su supervivencia respecto a las pacientes tratadas solo con quimioterapia (Carter 1992, Slamon 2001).

Pero donde quizás la terapia anti-HER2 ha conseguido resultados más importantes ha sido en las mujeres con cáncer de mama en fase inicial que recibían tratamiento con Trastuzumab y quimioterapia. Presentaron una reducción de recaída de más de un 45%, y una reducción de muerte de más de un 35% respecto a las que recibían solo quimioterapia (Piccart 2005 and Romond 2005).

Posteriormente se han desarrollado más fármacos contra esta vía, ya que hay pacientes que, pese a presentar una sobreexpresión de

HER2, no responden al tratamiento (resistencia primaria), y otras en las que, después de responder, la enfermedad progresa (resistencias secundarias), porque el tumor busca y encuentra vías de escape. En este sentido se han diseñado nuevos fármacos como Lapatinib, Pertuzumab o TMD1. Tratamientos con quimioterapia, Pertuzumab y Trastuzumab han logrado prolongaciones espectaculares de supervivencia en pacientes con cáncer de mama metastásico, después de progresar a Trastuzumab y quimioterapia. Comenzamos a vencer las resistencias y anular las vías de escape. (Baselga 2012).

En el **cáncer de pulmón** también encontramos claros ejemplos del impacto de la terapia de precisión. Se sabe que el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se desregula y representa un actor clave en la oncogénesis en varios cánceres sólidos, incluyendo carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). EGFR está activado de forma aberrante por diversos mecanismos en pacientes con cáncer de pulmón (Jorissen 2003). El año 2004 se descubrió que hasta en un 17% de cáncer de pulmón había mutaciones del gen EGFR (Lynch 2004). Estas mutaciones confie-

ren una sensibilidad extraordinaria a fármacos inhibidores de tirosina-cinasa (ITK) del EGFR, como el Erlotinib, y el Gefitinib. Dichos fármacos mostraron en diferentes estudios ser superiores a la quimioterapia, pero también una falta de actividad cuando no estaban presentes las mutaciones (Mok 2009, Rosell 2012). Como ya dijimos anteriormente en el cáncer de mama, también en el cáncer de pulmón hay un porcentaje de pacientes que, pese a tener la mutación no responden a la terapia específica, y en todos ellos antes o después la enfermedad progresa (resistencias primarias y secundarias respectivamente). Vencer estas resistencias y sus vías de escape es uno de los grandes desafíos en la actualidad en este tipo de pacientes (Jänne 2015, Sequist 2015).

El año 2007 se informó de la translocación ALK-ML4 en cáncer de pulmón y en agosto de 2011 se aprobó el uso de Crizotinib para el tratamiento de cáncer de pulmón avanzado con activación de esta vía. El Crizotinib ha demostrado una eficacia superior a la quimioterapia clásica (Kwak EL 2010, Solomon B. 2014).

Pero además de encontrar terapias específicas, estos avances en el conocimiento, han

permitido identificar subtipos de cánceres de pulmón con diferentes etiologías y comportamientos. Hoy se sabe que los pacientes que presentan mutaciones en EGFR suelen ser no fumadores, mujeres y con más frecuencia de origen asiático, siendo de tipo adenocarcinomas; y los que tienen traslocación de ALK, además de aparecer en no fumadores, suelen tener mejor pronóstico (Lynch 2004, Solomon B. 2014).

Por lo que respecta a otro tipo de tumor muy frecuente, como es el **cáncer de colon**, desde el año 2008 es obligada la realización del estudio de mutaciones del gen KRAS (Messer-smith 2008), ya que se sabe que los fármacos anti-EGFR (Cetuximab y Panitumumab) solo son activos cuando el gen KRAS no está mutado (*wild type*). Posteriormente se añadieron otras mutaciones que también interferían en su acción como las de NRAS y otros exones de KRAS (Douillard 2013) Son un ejemplo de biomarcador negativo: la mutación predice quién no va a responder.

Así podríamos referir hasta una decena de tipos tumorales en los cuales las terapias contra dianas moleculares han influido de forma decisiva cambiando su historia natural, solo

mencionar como últimos ejemplos los éxitos espectaculares en pacientes con melanoma metastásico que presentan mutación de B RAF, tratados con Vemurafenib (un ITKs) bien solo o en combinación con un inhibidor de MEK, se han conseguido supervivencias en estos pacientes de mas del 25% a los 5 a., o las respuestas y aumento de supervivencias de un tumor infrecuente como es el sarcoma del tracto gastrointestinal (GIST), pero que fue el primer tumor solido que se benefició de este tipo fármacos al tratarlos con Imatinib, un ITK también efectivo en Leucemia mieloide crónica (Rodríguez 2017).

Los fármacos contra dianas moleculares son el futuro de la oncología, pero en los últimos ocho años se ha introducido una nueva arma terapéutica, que muchos incluyen dentro de las terapias personalizadas, pero que yo prefiero referirme a ella en otro apartado. Actúa fundamentalmente en el estroma del tumor: **es la inmunoterapia.** Durante estos años se ha vuelto cada vez más evidente reconocer la importancia de la contribución del estroma a la iniciación y progresión del cáncer. La compleja intercomunicación entre el tumor y el

microambiente es obvia en todas las etapas del cáncer y puede representar un nicho único en el que todavía no se han identificado nuevos marcadores moleculares y objetivos terapéuticos. Varios estudios han revelado que el microambiente es capaz de normalizar las células tumorales, lo que sugiere que la reeducación del compartimiento estromal, en lugar de la ablación específica en sí, puede ser una estrategia eficaz para el tratamiento del cáncer. *Uno de los componentes fundamentales del estroma tumoral son las células del sistema inmune* (Quail 2013).

| *Immunoterapia, el último hito
en el tratamiento médico del cáncer*

En 1890 William **Coley**, un cirujano de New York, angustiado por la muerte de una paciente de 17 años, que padecía un sarcoma en el brazo, revisó la literatura y encontró que años antes otro sarcoma de un paciente diagnosticado como incurable disminuyó hasta desaparecer tras haber sufrido una infección por una bacteria del género *estreptococo*. **Coley** pensó que su sistema inmunitario había reaccionado no solo contra la infección, sino también

contra el cáncer, y, para probarlo, infectó a uno de sus propios pacientes con el mismo tipo de bacteria. En pocas semanas este se recuperó. Durante años siguió probando el procedimiento de diferentes formas en distintos pacientes. Aunque consiguió algún otro éxito, el procedimiento solo funcionaba a veces y no se sabía de qué dependía su éxito o su fracaso (Coley 1893).

El siguiente intento de activar al sistema inmune contra el tumor fue con la BCG. Fue estudiada primero en leucemias por **Georges Mathé** y en melanomas por **Morton**, mediante inyección intralesional. (Mathé 1977). En 1976 se dan los primeros pasos para la aplicación intravesical de BCG por **Alvaro Morales** en tumores superficiales de vejiga, indicación que sigue en la actualidad (Morales 1986).

Los '70 y '80 serán los años del nacimiento de las citoquinas. El interferón fue descubierto en 1957 y clonado en 1985 a partir de cepas de E. Coli. Se introdujo poco después en el tratamiento de pacientes de cáncer renal y en el melanoma (Alick 1988), en el cual aún persiste como tratamiento adyuvante en subgrupos de alto riesgo. En 1976 se demuestra la existencia

de una citoquina que regula el crecimiento de linfocitos T. (Morgan 1976) Se la denomina interleucina (IL-2) y años después se prueba en cáncer renal demostrando respuestas duraderas en determinados subgrupos de pacientes. Sus efectos secundarios, sus dificultades técnicas de administración, la nula respuesta en la mayoría de los pacientes y la incapacidad para encontrar un marcador predictor la hizo caer en el olvido (Rodríguez 2017).

Sin embargo, hasta que no se han descubierto los mecanismos íntimos de la relación entre el sistema inmune y las células cancerosas, no se han podido diseñar fármacos eficaces.

La relación entre el sistema inmunológico y el cáncer es extraordinariamente compleja. Las células del tumor, aunque son muy parecidas a las normales, presentan alguna característica diferente, por lo que son reconocidas por el sistema inmunológico y este de forma natural tiende a destruirlas. Este hecho lo había sospechado en 1904 **Paul Erlich** (Erlich 1904) y fue posteriormente defendido en 1970 por **Burnet y Thomas**, con su teoría de la inmunovigilancia (Burnet 1970).

Esta vigilancia por parte del sistema inmune nos permite comprender, por ejemplo, por qué el cáncer es más frecuente en los pacientes con inmunodeficiencias, ya que al estar alterado su sistema inmunológico esta vigilancia es menos eficaz y hay más posibilidades de que este se desarrolle. En la batalla inicial entre el sistema inmune y el cáncer, este puede utilizar recursos para evitar el sistema inmunológico y así poder desarrollarse evitando la respuesta inmunitaria (Schreiber 2011).

Hoy sabemos que hay dos grandes grupos de mecanismos que utiliza el tumor para evadir el sistema inmune, *evitar ser reconocido o producir sustancias inmunosupresoras*. Esto va a dar lugar a su vez a dos grandes tipos de relación tumor/sistema inmune. La primera se da en los tumores inflamados en los que el sistema inmune reconoce bien a la célula tumoral, pero esta produce sustancias inmunosupresoras para evitarlo. La segunda, en la que los tumores no inflamados no son bien reconocidos por el sistema inmune y ellos aprovechan esta ventaja para desarrollarse. Cada día conocemos más de los mecanismos que utiliza el cáncer para evitar al sistema inmunológico, por lo que podemos de-

sarrollar fármacos dirigidos a esos mecanismos y conseguir que de nuevo el sistema inmunológico pueda controlar el tumor (Dunh 2004, Berrocal 2017).

El conocimiento de estos mecanismos de evasión ha permitido diseñar una nueva generación de fármacos que ha cambiado radicalmente las posibilidades terapéuticas de la inmunoterapia. La eficacia y el novedoso mecanismo de acción de estos fármacos han motivado que alguna de las más prestigiosas revistas científicas, como “Science” en año 2013, dedicara su portada a lo que definía como “*El avance científico más importante del año*”.

La base para el uso de esta modalidad terapéutica reside en que nuestro sistema inmune posee mecanismos de control (“checkpoints” o “puntos de control” inmunológicos) con el fin de evitar respuestas exacerbadas o inapropiadas. Dichos mecanismos permiten la tolerancia a antígenos propios. Las células tumorales utilizan estos mecanismos para escapar del sistema inmune (evasión inmune). Existen numerosas moléculas expresadas por los linfocitos T que tienen esta función de checkpoints inmunes, pero las que tienen una mayor importancia clí-

nica actualmente son CTLA 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein) y PD1 (programmed cell death 1) (Schreiber 2011).

El primer fármaco de este tipo ha sido un anticuerpo contra CTLA 4. Este receptor se encuentra en el citoplasma de los linfocitos T, CD 4 y 8, (inmunidad mediada por células), los cuales se activan cuando le presentan un antígeno extraño y el receptor se expresa en la membrana; posteriormente se desactiva en un determinado periodo de tiempo. Para desactivarlo, el receptor CLTA 4 se une a un ligando concreto. Pues bien, el nuevo anticuerpo se une a CLTA 4 y no permite que se desactive uniéndose a su ligando correspondiente. Por tanto, el mecanismo de acción es retirar un freno natural del sistema inmunológico para que este quede permanentemente activado y la respuesta contra el tumor sea persistente (Rodríguez 2017). Su primera aplicación clínica fue en melanoma metastásico, aumentando la supervivencia de forma muy importante con respecto a la quimioterapia (Hodi 2010).

Otro grupo de fármacos de extraordinario interés es el de los anticuerpos que actúan sobre los receptores PD1/PDL1. PD-1 es otro regu-

lador negativo de la actividad de los linfocitos T que se une a sus ligandos PD-L1 y PD-L2. De especial interés clínico es PD-L1, que se expresa en numerosos tejidos normales y en células tumorales. Cuando tiene lugar la unión receptor-ligando (PD-1 \leftrightarrow PD-L1) se produce una inhibición de la activación de los linfocitos T. (Wolchok 2009, Topalian 2012). El bloqueo de estos receptores va a impedir la destrucción de las células del sistema inmune, aumentando la efectividad de este contra el tumor.

Los primeros resultados son espectaculares. Así en melanomas metastásicos tratados con Nivolumab (anticuerpo anti PD 1) se han logrado supervivencias del 30% a los 5 años, manteniéndose la respuesta después de retirar los fármacos. Ello abre la vía a la posibilidad de que se estén curando pacientes con melanoma metastásico, algo absolutamente increíble hace 7 años (*Tsai* 2015). En pacientes con cáncer de pulmón metastásico, mediante el tratamiento con Nivolumab, después de progresar a quimioterapia, se están logrando supervivencias del 39% a los 18 meses (*Borghaei* 2015), pero su potencial esta aún por llegar y ya se ha ampliado a muchos más tumores, como son

el renal, el de cabeza y cuello, el de vejiga etc. La combinación entre más de un inmunoterápico, por ejemplo, Ipilimumab y Nivolumab, ha aumentado la supervivencia en melanoma (Larkin 2015). Y Pembrolizumab (anti- PD 1), en primera línea de cáncer de pulmón metastásico, ha demostrado ser superior a quimioterapia (Martin Reck 2016).

El problema es que todavía no tenemos un biomarcador fiable para saber quién responde y quién no. El más utilizado es el PDL 1, pero sus resultados están aún por definir.

No quiero finalizar esta parte de mi exposición sin decir que el 7 de junio de este año se ha publicado en *Science* un estudio en el que hasta 12 tipos de tumores metastásicos diferentes, con déficit de genes reparadores, previamente tratados con dos o más líneas de su tratamiento estándar, presentaban respuestas espectaculares y aumento de supervivencia al administrar Pembrolizumab (anti PD1) (Le DT 2017).

En estos momentos la inmunoterapia es el 4º hito en el tratamiento médico del cáncer.

| EPÍLOGO |

HEMOS pasado de curaciones del 5% de los pacientes con cáncer a principios del siglo XX a casi el 60% en la actualidad. Avances espectaculares, pero insuficientes. Aún se mueren un 40% y la incidencia sigue siendo altísima: uno de cada dos hombres y una de cada tres mujeres tendrán un cáncer a lo largo de su vida; por tanto, queda un largo camino por recorrer...

Lo que se ha conseguido hasta ahora ha sido gracias al esfuerzo de todos. Conocemos más sobre los mecanismos íntimos del desarrollo de los tumores, hemos logrado identificar causas para así poder evitarlo, logramos hacer un diagnóstico más precoz y más preciso y un tratamiento multidisciplinar. La aportaciones de los tratamientos médicos han sido enormes, pero no hemos estado solos, también han avanzado los tratamientos quirúrgicos y los tratamientos con radioterapia. Ciñéndome a mi especialidad, **la Oncología Médica**, creo que ha aportado algo muy importante al tratamiento del cáncer: ser capaz de tratar a la enfermedad sistémica. Primero de una forma

un tanto empírica, con quimioterapia, después con hormonoterapia y en los últimos 25 años, al conocer el mecanismo íntimo de la producción tumoral, han surgido las terapias contra dianas moleculares concretas, que tienen una historia corta pero rica, un presente emocionante y un futuro prometedor. Pero quizás la gran revolución de los últimos 10 años haya sido la inmunoterapia, el lograr que esa enfermedad que hacía que tus propias células atacaran a tu organismo, sea el propio organismo quien acabe con ella. **Se puede dar fin a la pesadilla.**

Hay que añadir que la **Oncología Médica** ha sido además capaz de medir resultados, algo clave en cualquier avance de las ciencias. Todo esto se ha conseguido generando **conocimientos** y aplicándolos, haciendo algo que todos defendemos pero que aún en nuestro país es deficitario, **investigando e innovando.**

Es exactamente en este entorno en el que es necesario reivindicar que los grandes objetivos de la Universidad son los de crear ciencia y transmitirla. En el área biosanitaria, y en concreto en la clínica, es esencial hacerlo al lado del enfermo.

Quiero finalizar haciendo una reflexión y, si me lo permiten, dando un consejo.

Los avances de estos últimos años, a los que hemos sido pioneros de la Oncología Médica, nos dan miedo. Pero no por su magnitud o complicación, sino porque el oncólogo, con tantos datos, con tantos ensayos, con tantos tratamientos específicos, con tantas dianas moleculares y con tanto pensar en cómo evadir el sistema inmune, corre el riesgo de perder su gran objetivo, que es **el enfermo con cáncer**. *Corre el riesgo, en definitiva, de preocuparse más por el cáncer que por el enfermo que lo sufre.*

De ahí mi consejo a todos los que nos dedicamos a la Oncología: *“no nos olvidemos nunca de que el enfermo es una persona que necesita ayuda. Por mucho conocimiento que generemos, por muy buenos medicamentos que logremos, si no nos ponemos en el lugar del enfermo y no le tratamos como nos gustaría que nos trataran a nosotros, si no lo miramos como un ser humano que sufre... nunca, nunca trataremos bien al enfermo de cáncer. Es posible que logremos saber mucho sobre esta enfermedad y sus tratamientos, pero nunca seremos buenos Oncólogos. Nuestros posibles logros, los hitos en el estudio, se convertirán en algo vacío”*.

Hace casi 2000 años Séneca expresaba así el fundamento de esta idea: “mientras estemos entre los hombres, cultivemos **la humanidad**” (“*dum inter homines sumus, colamus humanitatem*”).

Muchas gracias

| BIBLIOGRAFÍA |

- ABOUD, O. A. and WEISS, R. H. 2013: “New Opportunities from the Cancer Metabolome”. *Clin Chem*. Jan 59 (1): 138-46.
- ALICK, I. and LINDENMANN, J. 1988: “Virus interference: I. The interferon”. *Cancer J Clin*. Sep-Oct 38 (5): 280-90.
- BANCHEREAU, J, STEINMAN RM. 1998: “Dendritic cells and the control of immunity”. *Nature* 392: 245-52.
- BASELGA, J., CORTÉS, J., KIM, S., et al. for CLEOPATRA Study Group 2012: “Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer”. *N Engl J Med*; 366: 109-119.
- BECQUEREL, A. H. 1896: “Sur les radiations emises phosphorescence”. *C R H Acad Sci*.;122: 420-421.
- BERROCAL, A. 2017: *Inmunoterapia en el cancer*. SEOM. www.seom.org/es/guia-actualizada-de-tratamientos/la-inmunoterapia-del-cancer.
- BILLROTH, T. 1885: “Zur Casuistik und Statistik der Magenresektionen und Gastroenterostomien. *Arch Klin Chir*. 32: 616.
- BOLLAG, G., Hirth P, Tsai J., et al. 2010: “Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in *BRAF*-mutant melanoma”. *Nature*. Sep 30; 467(7315): 596-599.
- BONADONNA, G., BRUSAMOLINO, E., VALAGUSSA, P., et al. 1976: “Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer”. *N Engl J Med*. 294: 405-410.

- BORGHAEI, H., PAZ-ARES, L., Horn, L., et al. 2015: "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer". *N Engl J Med.* 373(17):1627-39.
- BRAITHWAITE, A. W., PRIVES, C. L. 2006: "P53: more research and more questions." *Cell Death Differ.* 13: 877-80.
- BREASTED, J. H. 1930: *The Edwin Smith Surgical Papyrus*. Chicago: University of Chicago Press.
- BURNET, F. M. 1970: "The concept of immunological surveillance". *Prog Exp. Tumor Res.* 13, 1-27.
- CARTER, P., PRESTA, L., GORMAN, C. M., RIDGWAY, J. B. et al. 1992: "Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy". *Proc Natl Acad Sci U S A.* May 15; 89(10): 4285-9.
- COLE, M. P., JONES, C. T., TODD, I. D. 1971: "A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI 46474". *Br J Cancer.*; 25: 270-275.
- COLEY, W. B. 1893: "The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases". *Am J Med Sci.* 105: 48.
- CURIE, P., CURIE, M. S. 1898: "Sur une substance nouvelle radio-active, contenue dans la pechblende". *Acad Sci.* 127: 175-178; 1215-1217.
- CHAPMAN, P. B., HAUSCHILD, A., ROBERT, C. et al. 2011: "Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation". *N Engl J Med.* 364 (26): 2507.
- DI NICOLANTONIO, F., MARTINI, M., MOLINARI, F., SARTORE-BIANCHI, A., ARENA, S., SALETTI, P. et al. 2008:

- “Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer”. *J Clin Oncol.* 26: 5705-12.
- DIAZ-RUBIO, E. 2009: “Creación de la Especialidad de Oncología Médica en España”. En: SEOM. Historia de la Oncología Médica en España. Edita: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).
- DOLL, R., PETO, R. 1981: “The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today”. *J Natl Cancer Inst.* Jun; 66(6): 1191-308.
- DOMINICI, H. 1908: “De l'utilisation du rayonnement gamma du radium en therapeutique”. *Cong Franc D Med.*: 429-431.
- DOUILLARD, J, OLIVER, K, SIENA, S, et al. 2013. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2013; 369:1023-1034.
- DUNN, G., OLD, L., L. and SCHREIBER, R. 2004: “The Three Es of Cancer Immunoediting”. *Annual Review of Immunology.* Vol. 22: 329-360.
- EBBELL, B. 1937: *The Papyrus Ebers.* Copenhagen: Levin and Munksgaard.
- EHRlich, P. 1904: “The mutual relations between toxin and antitoxin”. *Boston medical and surgical journal* 150: 443-445.
- EROGLU, Z. and RIBAS, A. 2016: “Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in therapy”. *Ther Adv Med Oncol.* Jan. 8(1): 48-56.

- ESTAPÉ, J. 2009: “Antecedentes de la Oncología Médica: La Cancerología”. En: SEOM. Historia de la Oncología Médica en España. Edita: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).
- ESTELLER, M. 2008: “Epigenetics in cancer”. *New England Journal of Medicine* 358: 1148-1159.
- FARBER, S., DIAMOND, L. K., MERCER, R. D. et al. 1948: “Temporary remission in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutaminic acid (aminopterin)”. *N Engl J Med.* 238: 787-793.
- FERRARA, N. 2002: “VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors”. *Nat. Rev. Cancer* 2, 795-803.
- FISHER, B., MONTAGUE, E., REDMOND, C., et al. 1977: “Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial”. *Cancer.* 39(6 suppl): 2827-2839.
- FLAHERTY KT, PUZANOV I, KIM KB et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 26; 363(9):809-19.
- FOLKMAN, J. N. 1971: “Tumor angiogenesis: therapeutic implications”. *N Engl J Med.* Nov 18; 285(21): 1182-6.
- FOUCAULT, M. 1963: *Naissance de la clinique. Une archeologie du regard medica.* Paris: PUF.
- FRIDMAN, W. H., PAGES, F., SAUTES-FRIDMAN, C., GALLON, J. 2012: “The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome”. *Nat Rev Cancer* 12: 298-306.
- FREI E III, KARON M, LEVIN RH, et al. 1965. Effectiveness of combinations of anti-leukemic agents in

- inducing and maintaining remission in children with acute leukemia. *Blood*. 26:642-56.
- GARAY, J. P., GRAY, J. W. 2012: "Omics and therapy - a basis for precision medicine". *Mol Oncol*. Apr 6(2): 128-39.
- GIACCONE, G., HERBST, R. S., MANEGOLD, C. et al. 2004: "Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1". *J Clin Oncol*. Mar 1; 22(5): 777-84.
- GLOBOCAN 2012: *Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. ARCI: OMS.
- GOODMAN, L., MAXWELL, M., WINTROBE, M. D. et al. 1946: "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*. 132(3):126-132.
- HALSTED, W. S. 1890-1891: "The treatment of wounds with especial reference to the value of the blood clot in the management of dead spaces. Operations for carcinoma of the breast". *Johns Hopkins Hosp Rep*. 2: 255-314.
- HAJDU, S. I. 2004: "Greco-Roman thought about cancer". *Cancer*. 100: 2048-2051.
- HAJDU, S. I., 2011: "A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 2". *Cancer*. 117:2811-20.
- HAJDU, S. I. 2012: "A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 4". *Cancer*. 118: 1155-68.

- HAJDU, S. I. 2013: "A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 6". *Cancer*. 119: 4058-82.
- HANAHAN, D. and WEINBERG, R. 2011: "Hallmarks of Cancer: The Next Generation". *Cell* 144: 647-674.
- HERBST, R. S., GIACCONE, G., SCHILLER, J. H. et al. 2004: "Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2". *J Clin Oncol*. Mar. 1. 22(5): 785-94.
- HODI, F. S., O'DAY, S. J., McDERMOTT, D. F., WEBER, R. W., SOSMAN, J. A., HAANEN, J. B. et al. 2010: "Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma". *N Engl J Med* 363: 711-23.
- HUDZIAK, R. M., SCHLESSINGER, J., ULLRICH, A. 1987: "Increased expression of the putative growth factor receptor p185HER2 causes transformation and tumorigenesis of NIH 3T3 cells". *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 84: 7159-7163.
- HUDZIAK, R. M., LEWIS, G. D., WINGET, M. et al. 1989: "p185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects in vitro and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor". *Mol. Cell Biol*. 9: 1165-1172.
- HUGGINS, C. B., HODGES, C. V. 1941: "Studies of prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate". *Cancer Res*. 1: 293-297.
- JÄNNE, P. A., YANG, J. C., KIM, D. W. et al. 2015: "AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer". *N Engl J Med*. 372: 1689-1699.

- JORISSEN, R. N., WALKER, F., POULIOT, N. et al. 2003: "Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling". *Exp Cell Res.* 284: 31-53.
- KUMAR, A., WHITE, T. A., MACKENZIE, A. P. et al. 2011: "Exome sequencing identifies a spectrum of mutation frequencies in advanced and l and lethal prostate cancers". *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 108: 17087-17092.
- KWAK, E. L., BANG, Y.-J., CAMIDGE, R., et al. 2010: "Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer". *N Engl J Med* 363: 1693-1703.
- LARKIN, J., CHIARION-SILENI, V., GONZÁLEZ, R., et al. 2015: "Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma". *N Engl J Med.* 373: 23-34.
- LE DT, DURHAM, J. N., SMITH, K. N. et al. 2017: "Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade". *Science*. Jun 8. pii: eaan6733. doi: 10.1126/science.aan6733. [Epub ahead of print]
- LYNCH, T., BELL, D., SORDELLA, R. et al. 2004: "Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib". *N Engl J Med.* 350: 2129-213.
- MA, W. W., ADJEI, A. A. 2009: "Novel agents on the horizon for cancer therapy". *CA Cancer J. Clin.* 59: 111-137.
- MATHÉ, G., HALLE-PANNENKO, O., BOURUT, C. 1977: "Interspersion of cyclophosphamide and BCG in the treatment of L1210 leukemia and Lewis Tumor". *Recent Results Cancer Res.* (62): 62-6.

- McDERMOTT, U, SETTLEMAN, J. 2009: "Personalized cancer therapy with selective kinase inhibitors: an emerging paradigm in medical oncology". *J Clin Oncol*. Nov 20; 27(33): 5650-9.
- MEADS, M. B., GATENBY, R. A., DALTON, W. S. 2009: "Environment-mediated drug resistance: a major contributor to minimal residual disease". *Nat Rev Cancer*. 2009; 9:665-74.
- MESSERSMITH, WA, AHNEN, DJ. Targeting EGFR in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 359: 1834-6.
- MOK, T., WU, Y., THONGPRASERT, S. et al. 2009: "Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma". *N Engl J Med*. 361: 947-957.
- MORALES, A. and CURTIS Nicke. 1986: "Immunotherapy of superficial bladder cancer with BCG". *World Journal of Urology* December, Volume 3, Issue 4: 209-214.
- MORGAN, D. A, RUSCETTI, F. W., GALLO, R. 1976: "Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows". *Science*. 193 (4257): 1007-8.
- MULLER, J. 1838: *Ueber den feineren Bau und die Formen der krankhaften Geschwulste*. Berlin: G. Reimer.
- PAGET S. 1889. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1: 571-3.
- PARADA, L. F., TABIN, C. J., SHIH, C., WEINBERG, R. A. 1982: "Human EJ bladder carcinoma oncogene is homologue of Harvey sarcoma virus ras gene". *Nature*. 297: 474-8.
- PEROU, C. M., SØRLIE, T., EISEN, M. B. et al. 2000: "Molecular portraits of human breast tumours". *Nature*. Aug 17; 406(6797): 747-52.

- PICCART-GEHBART, M., PROCTER, M. LEYLAND-JONES, B. et al. 2005: “Group study HERA. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer”. *N. Engl J. Med* 353;16 oct: 1659-72.
- POTT, P. 1775: *Chirurgical Observations*. London: T. J. Carnegy.
- QUAIL, D. F., JOYCE, J. A. 2013: “Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis”. *Nat Med*.19: 1423-37.
- RECK, M., RODRÍGUEZ-ABREU, D., ROBINSON. A. et al. for the KEYNOTE-024 Investigators. 2016: “Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer”. *N Engl J Med* 375: 1823-1833.
- RODRÍGUEZ, C. A. 2017: “Tratamiento sistémico del cáncer (III): Inmunoterapia. terapias biológicas”. En Cruz-Hernández, J.-J.: *Manual de Oncología médica*. Elselvier Editorial.
- ROMOND, E. H., PÉREZ, E. A., BRYANT, J. et al. 2005: “Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer”. *N Engl J Med*, 353;16: 1673-1684.
- RONTGEN, W. C. 1895: “Ueber eine neue Art von Strahlen. *Sitzber Phys Med Ges Würzburg*.: 132-141.
- RØSLAND, G. V., ENGELSEN, A. S. 2015: “Novel points of attack for targeted cancer therapy”. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. Jan;116(1): 9-18.
- ROSELL, R., CARCERENY, E., GERVAIS, R. et al. 2012: “Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced

- EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial”. *Lancet Oncol.* Mar;13(3): 239-46.
- SCHREIBER, R. D., OLD, L. J., SMYTH, M. J. 2011: “Cancer immunoediting: integrating immunity’s roles in cancer suppression and promotion”. *Science* 331: 1565-70.
- SEOM. Las cifras del Cáncer en España 2017. 2017 Sociedad española de Oncología Médica (SEOM) Depósito Legal M-2172-2017.
- SEQUIST, L. V., SORIA, J. C., GOLDMAN, J. W. et al. 2015: “Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer”. *N Engl J Med.* 372: 1700-1709.
- SIEGEL, R. L., MILLER, K. D., JEMAL, A. 2017: “Cancer Statistics”. *CA Cancer J Clin.* Publicado en versión electrónica el 5 de enero de 2017.
- SHANKARAN, V., IKEDA, H., BRUCE, A. T., WHITE, J. M., Swanson, P. E., Old, L. J. et al. 2001: “IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity”. *Nature* 410: 1107-11.
- SLAMON, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S. et al. 2001: “Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2”. *N Engl J Med.* Mar 15; 344(11): 783-92.
- SOLOMON, B., MOK, T., KIM, D. et al. for the PROFILE 1014 Investigators 2014: “First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in *ALK*-Positive Lung Cancer”. *N Engl J Med* 371: 2167-2177.

- STEHELIN, D., VARMUS, H. E., BISHOP, J. M., VOGT, P. K. 1976: "DNA related to the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA". *Nature* 260: 170-3.
- TSAI, K. K., DAUD, A. I. 2015: "The Role of Anti-PD-1/PD-L1 Agents in Melanoma: Progress to Date". *Drugs*. Apr. 75(6): 563-75.
- TOPALIAN, S. L., HODI, F. S., BRAHMER, J. R. et al. 2012: "Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer". *N Engl J Med*. 366(26): 2443-54.
- The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group 1991: "Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer". *N Engl J Med* 324: 1685-1690.
- VAN, C. E., KOHNE, C. H., HITRE, E., ZALUSKI, J., CHANG, C. C., MAKHSON, A. et al. 2009: "Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer". *N Engl J Med*. 360: 1408-17.
- VATNE RØSLAND, G., SVENDSEN, A., ENGELSEN, T. 2015: "Novel Points of Attack for Targeted Cancer Therapy". *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 116. 9-18.
- VERONESI, U. 1977: "Conservative treatment of breast cancer: a trial at the Cancer Institute of Milan". *World J Surg*. 1: 324-326.
- VIRCHOW, R. 1858: *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*. Berlin: A. Hirschwald.
- VIRCHOW, R. 1863: *Die krankhaften Geschwulste. Vol 1-3*. Berlin: A. Hirschwald.

- WATSON, J. D., CRICK, F. H. C. 1953: "Molecular structure of nucleic acids: structure for deoxyribose nucleic acid". *Nature* 171: 737-8.
- WOLCHOK, J. D., HOOS, A., O'DAY, S. et al. 2009: "Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria". *Clin Cancer Res.* 15(23): 7412-20.



Se acabó de estampar esta
lección inaugural del Curso Académico
el día 31 de agosto de 2017 en Salamanca
festividad de san Ramón Nonato
al cual el papa Alejandro VII lo incluyó
en el martirologio romano en 1657,
patrono de las parturientas y las parteras
debido a las circunstancias
de su nacimiento.

