

[logo]

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE
MURCIA

SESIÓN EXTRAORDINARIA Y SOLEMNE
DEL DÍA 26 DE FEBRERO DE 2016

DISCURSO DE INGRESO
DEL
ILMO. SR. D. FRANCISCO AYALA DE LA PEÑA

**“VEINTE AÑOS DE CAMBIO EN ONCOLOGÍA
MÉDICA: EL CÁNCER DE MAMA Y EL CÁNCER DE
PULMÓN”**

DISCURSO DE CONTESTACIÓN
por el Académico de Número de esta Corporación
ILMO. SR. D. VICENTE VICENTE

DISCURSOS

LEIDOS EN LA SESIÓN EXTRAORDINARIA
CELEBRADA POR LA

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE MURCIA

EL DÍA 26 DE FEBRERO DE 2016

“VEINTE AÑOS DE CAMBIO EN ONCOLOGÍA MÉDICA: EL CÁNCER DE MAMA Y EL CÁNCER DE PULMÓN”

DISCURSO DE INGRESO

como Académico de Número,

ILMO. SR. D. FRANCISCO AYALA DE LA PEÑA

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

por el Académico de Número de esta Corporación

ILMO. SR. D. VICENTE VICENTE GARCÍA

INDICE

INDICE

- DISCURSO DE INGRESO: Veinte años de cambio en Oncología Médica: el cáncer de mama y el cáncer de pulmón
 - Introducción
 - El desarrollo del tratamiento médico del cáncer
 - Los avances en el conocimiento de la Biología del cáncer y sus consecuencias para la Oncología clínica
 - El cambio de paradigma oncológico y el tratamiento del cáncer de mama
 - El cambio de paradigma oncológico y el tratamiento del cáncer de pulmón
 - Los retos para la incorporación de las innovaciones biológicas y terapéuticas en la práctica clínica oncológica
 - La nueva Oncología médica
 - Conclusiones y cuestiones para el futuro
 - Referencias bibliográficas

- DISCURSO DE CONTESTACIÓN

A Paqui, María, Alberto y Carmen

Somos enanos encaramados en los hombros de gigantes; de esta manera vemos más y más lejos que ellos, no porque nuestra vista sea más aguda, sino porque ellos nos sostienen en el aire y nos elevan con toda su altura gigantesca.

Bernardo de Chartres

Excmo. Sr Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia,
Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos,
Excmas. Autoridades,
Sras. y Sres.

Inicio este discurso de ingreso con palabras de agradecimiento y de recuerdo.

En primer lugar, de agradecimiento profundo a todos los miembros de la Real Academia que me han ofrecido el honor inmerecido de forma parte de esta Muy Ilustre institución, y en particular a los Señores Académicos D. Vicente Vicente, D. Faustino Herrero, D. Aurelio Luna, D. José Ballesta y D. Manuel Segovia, que avalaron mi candidatura creo que más en atención a su aprecio personal que a mis méritos objetivos. De todos ellos aprendí como alumno en la Facultad de Medicina y han sido luego para mí ejemplos de profesionalidad y conocimiento. Gracias especiales a los Dres. D. Faustino Herrero y D. Tomás Vicente, a los que aprecio desde hace tantos años, y que me han concedido el honor de apadrinarme para la entrada a esta institución.

Tendré el privilegio de ocupar el sillón 25 de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia. Un sillón ocupado anteriormente por el Dr. D. José Antonio Lozano Teruel hasta su paso a la categoría de académico emérito. Catedrático de Bioquímica, fundador del Instituto de Bioquímica del Sureste, Rector de nuestra Universidad, el Dr. Lozano Teruel es de esas raras personas capaces de hacerlo todo y hacerlo bien. Ejemplo de dedicación constante a la investigación, con resultados relevantes internacionalmente, a la vez que maestro en el camino de la ciencia para tantas personas: son discípulos suyos muchos de los actuales profesores e investigadores en Bioquímica de nuestra región. Después, gran divulgador y

estimulador de la enseñanza científica en nuestra sociedad, por lo que merecidamente recibió el Premio Nacional de Divulgación Científica. Una persona, por ello, merecedora de la gratitud de toda la sociedad murciana. Merecedora también de mi gratitud especial por sus enseñanzas en los ya lejanos años del primer curso de Medicina (yo era de los que preferían la Bioquímica a la Anatomía), y sobre todo por su consejo estimulante, nunca olvidado desde entonces, de que intentáramos conocer con más profundidad los mecanismos de la enfermedad. Si el pasar a ser parte de esta Academia es ya un privilegio que excede de mis humildes méritos, ocupar precisamente este sillón implica una responsabilidad muy especial. Es por ello que ante él y ante todos los miembros de esta Academia quiero hacer compromiso explícito de servicio a los fines de esta institución y de esfuerzo en todas las tareas que se me encomienden por su parte.

Agradecimiento también a todos mis profesores y maestros, que me condujeron por el camino del estudio y del esfuerzo hasta la Medicina, y luego a la Oncología y al intento tanto de hacer mejor las cosas cada día en la asistencia clínica como a la búsqueda de razones para hacerlas en la investigación. Primero a mis excelentes profesores del colegio y del instituto, que siguen en mi recuerdo y en mi agradecimiento porque me abrieron los ojos a tantas cosas y me enseñaron a buscarlas con ilusión; a riesgo de ser injusto con tantos de ellos, citaré algunos, como Don Rafael Fernández Delgado, Don Pedro Caparrós, Don José Luis López Molina, Don José Garaulet, Don Salvador Arregui, Dña. Carmen Bernard, Don José Luis Almela, Don Antonio Perdigones y Dña. Irene Martínez. Y a mis profesores de la Facultad de Medicina de Murcia, muchos de los cuales forman parte de esta Academia o formaron parte de ella, y aquí no puedo dejar de recordar con cariño y con admiración al Dr. D. Lorenzo Abad, que formó parte del tribunal de mi tesis doctoral y al que añoramos

todos los presentes. Mi agradecimiento también, muy especial, al Dr. Francisco López Andreu, que me acogió como alumno interno en el antiguo Hospital General y que me enseñó qué era de verdad la clínica y cómo había que sustentarla con estudio, con lógica y con sentido de la responsabilidad. El fue el que me orientó a la Oncología. A mi tío Jesús de la Peña, pediatra y académico correspondiente de esta institución, con el que iba los veranos al Hospital del Rosell, a seguir sumergiéndome en la asistencia hospitalaria, la pediátrica y la del adulto, y del que pronto aprendí que tanto la abnegación como la sensatez eran cualidades necesarias para la actividad clínica. En mi posterior camino en el mundo de la Oncología Médica, el Dr. Eduardo Díaz Rubio y el Dr. Miguel Martín, con los que me formé en el Hospital Clínico de Madrid, donde comenzó mi interés particular por el cáncer de mama, al Dr. Juan José Valverde, mi residente mayor y luego compañero de trabajo en la Arrixaca, y al Dr. Navarrete, el artífice de la Oncología en Murcia en tiempos difíciles, con el que dí mis primeros pasos en la Oncología en la Arrixaca, y al que además del respeto profesional me une la gratitud personal. Por último, he tenido también el privilegio de aprender del Dr. Vicente Vicente, que ha sido, primero mi profesor en Hematología (una especialidad que estuve a punto de escoger), y después (desde aquel ya lejano 1997) no solo un excelente jefe de Servicio, sino sobre todo un mentor siempre estimulante y cercano, y el mejor ejemplo de cómo se pueden conjugar, con constancia, con compromiso y con claridad en los objetivos, la excelencia clínica y la excelencia y la pasión por la investigación. Él me apoyó en todos mis pasos profesionales posteriores, sin poner límites, y es el responsable de que nuestra Sección de Oncología Médica esté constituida ahora por once oncólogos y pueda atender adecuadamente a un área de más de medio millón de habitantes. Gracias a él, y a su estímulo, pude también ampliar mi formación en investigación fuera de España. Él,

finalmente, es el responsable de que yo haya tenido la suerte de poder compartir mi vida hospitalaria con todos los profesionales del Servicio de Hematología y Oncología del Hospital Morales Meseguer, el Hospital Reina Sofía y el Centro Regional de Hemodonación, a los que aquí también agradezco públicamente su excepcional trabajo y su apoyo en tantos momentos difíciles. Y a mis compañeros de otras especialidades, primero del Hospital General (luego Reina Sofía) y luego del Hospital Morales Meseguer; espero dejar luego claro en mi discurso que el tratamiento del cáncer es una tarea de muchos. A todos ellos, cirujanos, anestesistas, radiólogos, patólogos, rehabilitadores, ginecólogos, y en especial a los miembros de las Unidades de cáncer de mama de los dos hospitales, mi agradecimiento por poder trabajar con ellos y por todo lo que me han enseñado a lo largo de estos años. Gracias también a mis amigos y a mi familia, a los que están y a los que me gustaría que hubieran estado, por ser el fundamento de mi vida... y creo que no hacen falta más palabras. Y por último, a mis pacientes con cáncer de mama, de las que todos los días aprendo algo: valentía, serenidad, gratitud, discreción, capacidad de lucha, preocupación por los demás más que por ellas mismas,... La imagen común del oncólogo, incluso entre los propios profesionales médicos, como alguien en contacto con la enfermedad grave y la muerte y acostumbrado a dar malas noticias, que es cierto que tiene su parte de verdad, no está completa si no se entiende que para muchos de nosotros, y aquí hablo también por mis compañeros, es un verdadero privilegio y un motivo de gratitud el poder acompañar a nuestros pacientes y a sus familias precisamente en esas situaciones.

En segundo lugar, después de los agradecimientos, es también momento de recuerdos. A veces, con el paso de los años, y yo tengo ya unos cuantos, algunas piezas encajan y cobran sentido sucesos previos, recuerdos y vivencias. Tengo la suerte de poder recordar

aquí a algunos miembros de mi familia ligados a la Real Academia. Seguro a que a mis padres, a los que no deje de echar de menos y hoy especialmente, les hubiera gustado compartir conmigo este recuerdo. Con el recuerdo de mi madre, Amalia de la Peña, que me transmitió el sentido de la responsabilidad y del respeto a los demás, hago también memoria de los miembros de la familia de la Peña que formaron parte de esta institución. D. Gaspar de la Peña y Denia, que trajo el apellido de la Peña a Murcia, y que ingresó como socio de número de esta academia allá por 1850, así como D. Gaspar de la Peña Díaz, en 1853, y D. José de la Peña Díaz, el abuelo de mi abuelo, en 1855. Los tres ejercieron en Murcia y se distinguieron por su comportamiento modélico durante las sucesivas epidemias de cólera que asolaron esta ciudad a lo largo del siglo XIX. Ya en el siglo XX, D. Antonio de la Peña Rodríguez en 1921, oftalmólogo, y más tarde don Amalio Fernández-Delgado de la Peña, pediatra, como mi tío Jesús de la Peña de Torres, al que ya he citado. Y por último, D. Eduardo de la Peña de Torres, biólogo, investigador y académico correspondiente de esta Real institución por sus trabajos sobre Toxicología ambiental, que además de enseñarme cómo era un laboratorio de verdad en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, fue la persona que definitivamente me convenció para orientar mis pasos hacia la Medicina. Nombrarlos aquí no es presunción, sino compromiso de hacer honor con mi dedicación a los que me precedieron, intentando ser digno del camino que abrieron antes de mí. Finalmente, recuerdo aquí a mi padre, José Antonio Ayala, que, entre otras cosas, me transmitió el gusto por el estudio y la constancia en él. Mi padre, profesor de Historia e investigador de la historia contemporánea de Murcia, fue premiado por esta Academia en 1976 por sus trabajos sobre la Medicina Preventiva en la Murcia del siglo XIX; la entrega de ese premio de manos del Dr. D. Ramón Sánchez Parra y su nombramiento como académico correspondiente de esta institución son mis primeros

recuerdos de la Academia, cuando tenía yo nueve años. A su memoria dedico este discurso de ingreso.

EL DESARROLLO DEL TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER

El tema elegido para mi disertación es la evolución del tratamiento oncológico en los últimos veinte años, que son los que llevo ejerciendo la especialidad. Intentaré describir cómo está cambiando nuestra forma de abordar el tratamiento de los pacientes con cáncer, y centraré los ejemplos en dos neoplasias: el cáncer de mama, que es al que dedico la mayor parte de mi tiempo y que en España sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en la mujer, y el cáncer de pulmón, que lo es en el varón. Estos dos tumores han sido además el modelo para el desarrollo de la Oncología en las dos últimas décadas.

Se suele decir que la Oncología médica es una especialidad joven, pero la realidad es que ya tiene más de 50 años. Como dijo Salvador Dalí, el problema de la juventud de hoy es que uno ya no forma parte de ella. Tras los grandes avances de finales del siglo XIX y de la primera mitad del XX en la anestesia, la técnica quirúrgica y la radioterapia, los años inmediatamente posteriores a la segunda Guerra Mundial vieron nacer a la quimioterapia antineoplásica con los primeros trabajos de Farber, Goodman y otros pioneros que demostraron la posibilidad de respuesta de las leucemias a la aminopterina y de la enfermedad de Hodgkin a las mostazas nitrogenadas.¹ Tan solo diez años más tarde, ya se asiste a las primeras curaciones de leucemias agudas con la quimioterapia de combinación y se crean las primeras redes de investigación oncológica y los primeros grupos cooperativos en Estados Unidos. A mediados de los años 70, se establece el paradigma de tratamiento

adyuvante a partir de los trabajos pioneros de Fisher en EE.UU. y de Bonadonna en Italia, que demuestran que la mortalidad por cáncer de mama disminuye si tras la cirugía inicial se administra quimioterapia, demostrando en la clínica que incluso la enfermedad tumoral aparentemente local debe ser considerada también una enfermedad sistémica o micrometastásica. La toxicidad de los tratamientos y la complejidad de la enfermedad tumoral hizo necesaria la formación de médicos cualificados en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer y es en 1972 cuando el American Board reconoce la especialidad de Oncología médica, surgida a partir del tronco común de la Medicina Interna. ¿Cuál era la situación de la Oncología Médica dos décadas después, hace 20 años, a mediados de los 90? Básicamente estaban ya muy claras las estrategias de tratamiento oncológico que siguen formando el paradigma básico actual y estaba clara la metodología de desarrollo de nuevos fármacos, basada en el ensayo clínico controlado. Con la incorporación de nuevas familias de fármacos (antraciclinas, cisplatino, vincas, entre otros), la poliquimioterapia como modalidad única de tratamiento era capaz de curar algunos tumores de rápido crecimiento como los linfomas, los tumores germinales de testículo, la enfermedad trofoblástica y un porcentaje pequeño de otros tumores. La combinación con la cirugía y con la radioterapia en estrategias adyuvantes y neoadyuvantes o preoperatorias había mejorado notablemente el pronóstico de muchas neoplasias como el cáncer de mama o el cáncer de ovario. En España, gracias al trabajo pionero de muchos médicos dedicados, con muy pocos medios, al tratamiento del cáncer, se había creado la especialidad en 1978, y durante los años 80 y primeros 90 se habían consolidado las unidades y servicios de Oncología médica en los hospitales más grandes y estaban ya en marcha por un lado los comités multidisciplinares de tumores y por otra los grupos cooperativos de investigación.

Más allá de la quimioterapia, la especialidad se estaba orientando a la multidisciplinariedad y a la visión integral del paciente a lo largo de toda la historia natural del tumor. Sin embargo, desde el punto de vista de las innovaciones terapéuticas, los últimos años de la década de los 90 y los primeros años del siglo XXI se caracterizan sobre todo por la mejoría del tratamiento de soporte y por la aparición de nuevos agentes quimioterápicos: docetaxel, irinotecán, nuevos alcaloides de la vinca, nuevos derivados de platino, etc. También mejora el abordaje hormonal del cáncer de mama, con la aparición de nuevos fármacos que mejoran los resultados del tamoxifeno. El paradigma de tratamiento sigue basándose para la mayoría de los tumores en el tratamiento local y en el bloqueo de la proliferación celular con quimioterapia. Una quimioterapia, eso sí, cada vez mejor tolerada, y cada vez más refinada en sus formas de administración y en el diseño de las combinaciones de fármacos, que ofrecen mejores resultados en el cáncer de colon, el de mama, el de pulmón y en la paliación de situaciones previamente no abordadas como el cáncer de páncreas o el cáncer de próstata avanzados. Este desarrollo de nuevos agentes quimioterápicos y de nuevas combinaciones ha continuado hasta la actualidad, y sigue siendo todavía la base del tratamiento de la mayoría de nuestros pacientes, pero los primeros años 2000 suponen el comienzo del cambio en la visión de la enfermedad y el tratamiento oncológicos. Los cambios de paradigma en la Medicina y en la ciencia en general no ocurren milagrosamente, sino que son consecuencia, como explicó Thomas Kuhn, de la acumulación lenta de conocimientos que cuestionan la visión anterior de la realidad. Y lo que ocurría precisamente en la segunda mitad de la década de los 90 es que había un absoluto contraste entre nuestra manera de abordar el tratamiento (y la investigación del tratamiento) del cáncer y el conocimiento cada vez más completo de su biología molecular, con más de cien genes

supresores y oncogenes identificados, pero que no habían producido el más mínimo beneficio en el pronóstico de los pacientes.

Y dos hechos marcan, a mi modo de ver, ese cambio de orientación: En primer lugar, el fin de la confianza en que dosis cada vez mayores de quimioterapia iban a ser capaces de curar a más pacientes con neoplasias sólidas. En los años anteriores se había desarrollado exponencialmente el uso de las dosis altas de quimioterapia, facilitadas por los avances en el tratamiento de soporte y en la mayor facilidad para el soporte autólogo con progenitores hematopoyéticos, en el cáncer de mama, el cáncer de ovario y otros tumores. La aparición de datos negativos de los grandes estudios aleatorizados americanos en cáncer de mama y la demostración de que algunos resultados previos no respondían a la realidad supusieron el final de la quimioterapia intensiva con trasplante para el cáncer de mama y otras neoplasias; en la actualidad solamente en algunos tumores germinales de testículo se sigue utilizando esta modalidad de tratamiento. La reflexión sobre los motivos por los que la quimioterapia intensiva no es eficaz en los artículos de esos años es interesante, porque genera ya preguntas sobre conceptos clave para la década siguiente, como las células madre tumorales, la heterogeneidad tumoral, los modelos de cinética tumoral o los mecanismos de resistencia a fármacos. Frente a la primera sensación de decepción que muchos tuvimos ante la esperanza perdida de que la quimioterapia curaría la mayoría de neoplasias sólidas, los oncólogos se enfrentan ya claramente con la realidad de que para mejorar sustancialmente el pronóstico de los pacientes son necesarios abordajes más selectivos y mejor orientados. Y el segundo hecho, el más importante, es precisamente la demostración de que otras estrategias podían ser muy eficaces, con la aprobación de dos fármacos nuevos que demuestran que el conocimiento profundo de la biología del tumor, más allá de la visión simple del

cáncer como una proliferación celular descontrolada, y el uso de fármacos contra nuevas dianas moleculares genera largas supervivencias en algunos grupos de pacientes. Uno de ellos es el imatinib, el primer inhibidor de tirosin-quinasa, un fármaco oral capaz de doblar la tasa de supervivencia de los pacientes con leucemia mieloide crónica, una neoplasia en la que el comportamiento tumoral depende básicamente de la translocación cromosómica Bcr-Abl. El otro fármaco es el trastuzumab, el primer anticuerpo monoclonal contra un receptor de la familia EGFR (receptores del factor de crecimiento epidérmico), que mejoró también sustancialmente el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama, como luego veremos con más detalle. Ambos con una toxicidad distinta y mucho menor que la de la quimioterapia.

LOS AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA BIOLOGÍA DEL CÁNCER Y SUS CONSECUENCIAS PARA LA ONCOLOGÍA CLÍNICA

Y precisamente lo que intentaré exponer es que no solo el avance en los conocimientos biológicos del cáncer, sino también el convencimiento de la necesidad de su integración con los conocimientos clínicos ha sido la principal causa de la evolución del tratamiento y del cambio de nuestra visión del paciente oncológico y del cáncer como enfermedad. Obviamente, los avances en el diagnóstico y en el tratamiento del cáncer en estos últimos años no se reducen a las nuevas terapias biológicas, sino que van unidos a la explosión tecnológica y de conocimiento en radiodiagnóstico, medicina nuclear, técnicas quirúrgicas, radioterapia y tratamientos de soporte, además de a los avances en prevención y diagnóstico precoz, pero yo me centraré en el tratamiento médico del cáncer. En el año 2000, un año antes de la primera publicación de la secuencia del genoma humano, Hanahan y Weinberg, publican un artículo

clave que intenta resumir e integrar todo el conocimiento de la biología tumoral hasta la fecha definiendo las características biológicas distintivas de los tumores malignos.² El cáncer es una enfermedad genética en la que la acumulación de alteraciones en el DNA, y en especial en ciertos genes clave relacionados con la regulación de mecanismos básicos celulares, conduce a la transformación de una célula normal en una célula tumoral. Las células tumorales escapan progresivamente al control normal y proliferan más rápidamente que las células no tumorales. Sin embargo, un tumor no es solamente un grupo de células malignas proliferando, sino un tejido complejo con múltiples tipos celulares que interactúan entre sí, y que incluye vasos sanguíneos, células inmunes, fibroblastos, una matriz extracelular compleja y múltiples mediadores que componen el llamado microambiente tumoral.³ Hanahan y Weinberg resumieron en seis características distintivas las alteraciones que la célula tumoral va adquiriendo durante el proceso de carcinogénesis. Para no extenderme, estas seis características incluyen tres que conducen a una proliferación crónica y rápida (resistencia a la apoptosis, autosuficiencia en señales de crecimiento, y escape de las señales de supresión del crecimiento), y otra más, el potencial replicativo ilimitado, que convierte al tumor en inmortal. Otras dos características, la capacidad para poner en marcha la angiogénesis tumoral, es decir, la formación de vasos sanguíneos capaces de nutrir al tumor, y la capacidad de invasión y de metástasis completan esta visión rápida de la biología tumoral. Mientras que todas las anteriores características pueden también aparecer, al menos parcialmente, en neoplasias benignas, la capacidad para invadir los tejidos adyacentes y para producir metástasis por vía linfática o hematológica es sin duda la característica clave de los tumores malignos⁴ y la que explica la mayor parte de la mortalidad por cáncer. La visión del año 2000 se ha visto ampliada en la actualización de 2011, en la que los

autores proponen dos sellos distintivos adicionales y dos características facilitadoras de la progresión tumoral.⁵ Empezando por estas últimas, el conocimiento cada vez mayor de las bases biológicas de la inestabilidad genética, y en especial de las alteraciones de la maquinaria reparadora del DNA, permiten entender qué mecanismos hacen a un tumor maligno cada vez más heterogéneo y más agresivo biológico. Por otro, sabemos ya con certeza que la inflamación crónica es un medio facilitador para la carcinogénesis, y son múltiples los ejemplos de neoplasias asociadas a procesos inflamatorios o infecciosos crónicos, cuya detección y control adecuados pueden facilitar la disminución de la mortalidad a ellas debida. Pero quizá lo más interesante son las dos nuevas características incluidas en la nueva definición del comportamiento tumoral: la desregulación del metabolismo celular, todavía poco conocida y poco abordada farmacológicamente, y el escape de la destrucción por la respuesta inmune. Esta última veremos más adelante que se ha convertido en una diana fundamental para el tratamiento.

Esta comprensión de los mecanismos básicos que explican el comportamiento neoplásico en general, se ha visto absolutamente revolucionada por los grandes proyectos para caracterizar las alteraciones genómicas en los tumores sólidos. Además del ICGC (International Cancer Genome Consortium) y otros esfuerzos, el proyecto TCGA (The Cancer Genome Atlas) ha permitido secuenciar el DNA y estudiar el conjunto de alteraciones epigenéticas y de expresión (mRNA, microRNA, proteómica) de más de 10.000 muestras de 20 neoplasias, incluyendo las más prevalentes, en solo 10 años. El descubrimiento de múltiples mutaciones y vías moleculares y el conocimiento más preciso de su frecuencia y significado en cada neoplasia ha generado una nueva taxonomía molecular del cáncer y ha abierto la puerta al desarrollo de nuevos fármacos dirigidos contra las nuevas dianas identificadas. ¿Qué

imagen surge de los datos de TCGA? Pues una imagen que refleja la impresionante complejidad de las neoplasias sólidas, en las que, salvo excepciones, no hay una sola alteración dominante, sino múltiples (entre 30 y 70) mutaciones y cambios genéticos, que se han ido acumulando durante el proceso de carcinogénesis, y que pueden explicar algunos procesos de evolución tumoral y de resistencia al tratamiento.⁶ Las mutaciones relacionadas con el cáncer han sido catalogadas en bases de datos como COSMIC (*Catalogue of somatic mutations in cancer*), y su análisis demuestra que la mayoría de ellas son recurrentes y ocurren sobre todo en una lista limitada de oncogenes y genes supresores de tumores. Un número pequeño de mutaciones conductoras (incluso solo tres) puede ser suficiente para generar una neoplasia maligna.⁷ Por otra parte, el análisis molecular ha generado nuevas clasificaciones que van incluso más allá de la clasificación histológica y del órgano de origen del tumor, descubriendo así similitudes biológicas no conocidas entre tumores hasta ahora considerados distintos, como el cáncer de mama basal y el cáncer ovárico de alto grado.⁸ Centrándonos en nuestros dos ejemplos, se han publicado ya los análisis del adenocarcinoma de pulmón del cáncer epidermoide de pulmón y del cáncer de mama. En el caso del adenocarcinoma de pulmón, los resultados del TCGA muestran una gran heterogeneidad molecular, con al menos 18 genes frecuentemente mutados, y han permitido identificar dianas potenciales como MET.⁹ El carcinoma epidermoide de pulmón, aunque muestra mutaciones recurrentes en 11 genes, es todavía más complejo desde el punto de vista molecular, con más de 800 alteraciones genómicas en cada tumor.¹⁰ Por último, los datos del cáncer del mama han proporcionado una clasificación más compleja que la previa, en la que es también destacable una gran heterogeneidad dentro de cada tipo molecular.¹¹

La gran cantidad de cambios genómicos de la célula tumoral deriva de una de las características distintivas de las células tumorales: la inestabilidad genética, que conduce, bien por mecanismos de alteración de la reparación del DNA (defectos en la reparación *mismatch* o actividad de APOBEC), o por inestabilidad cromosómica, a la aparición de mutaciones puntuales y de los distintos tipos de cambios cromosómicos (deleciones, inserciones, translocaciones, etc). Pero, ¿cuál es la consecuencia biológica de la inestabilidad genética? (las consecuencias clínicas las abordaremos más adelante). Fundamentalmente, que la acumulación de mutaciones durante la proliferación tumoral conduce a la generación de heterogeneidad dentro del tumor. Aunque los tumores sean clonales, y deriven en la mayoría de casos de una sola célula transformada, determinadas mutaciones o alteraciones genéticas que generen una cierta ventaja en la capacidad para sobrevivir o crecer promueven la expansión de subclones. Estos procesos ocurren desde el inicio del tumor y normalmente éste es ya bastante heterogéneo cuando somos capaces de diagnosticarlo clínicamente: todas las células del tumor presentan un núcleo común de alteraciones genéticas, que pueden corresponder a las alteraciones *drivers* o conductoras, pero la heterogeneidad depende de las poblaciones que se generan posteriormente. Los avances en la tecnología de secuenciación del DNA han permitido analizar las subpoblaciones clonales que conforman una neoplasia y establecer árboles filogenéticos en los que distintas poblaciones celulares surgen de un tronco común y evolucionan de forma paralela o crecientemente divergente.¹² Se han definido varios modelos que, teniendo en cuenta la replicación celular, la tasa de generación de mutaciones y también la movilidad de la célula tumoral, explican cómo pequeñas ventajas selectivas pueden hacer que un subclon se convierta en dominante en el tumor y cómo se genera el recrecimiento tumoral tras el tratamiento.¹³ Este proceso ocurre

inicialmente en el tumor primario y acaba generando lesiones metastásicas, que pueden incluir uno solo o varios subclones que han adquirido capacidad metastásica. La diseminación metastásica posterior incluso ocurre de un lugar a otro de implantación de metástasis, en un proceso que incluye a la vez la diversificación clonal y la competición entre clones.¹⁴ La heterogeneidad tumoral, ligada al desarrollo de resistencias terapéuticas, es uno de los problemas más importantes al que nos enfrentaremos para diseñar tratamientos dirigidos a nuevas dianas moleculares.

Por otra parte, las células tumorales necesitan un ambiente favorable para desarrollarse y las interacciones complejas entre este ambiente y las células tumorales condicionan el desarrollo tumoral y su comportamiento clínico, tanto en los tumores sólidos como en las neoplasias hematológicas.¹⁵ Las interacciones con la matriz extracelular, cuyos cambios moleculares y físicos pueden modificar profundamente el comportamiento tumoral,¹⁶ y con los fibroblastos asociados al tumor, que pueden generar señales tanto pro-tumorales como anti-tumorales.¹⁷ Dos procesos que ocurren en el microambiente tumoral son fundamentales para entender el comportamiento de una neoplasia: la angiogénesis y la modificación de la respuesta inmune. La angiogénesis es el proceso por el que se forman nuevos vasos capaces de nutrir al tumor a medida que este crece. Las células tumorales y también las estromales generan factores pro- y anti-angiogénicos capaces de actuar sobre el endotelio y cuyo equilibrio determina el ritmo de formación de una red vascular tumoral. Debido a las restricciones tisulares a la difusión de oxígeno y nutrientes sin la activación de la angiogénesis, un tumor maligno no podría crecer más allá de unos pocos milímetros y tampoco sería capaz de generar metástasis a distancia. La angiogénesis se ha convertido, por ello, en una diana clave del tratamiento. En segundo lugar, la respuesta inmune frente a las

células tumorales que expresan determinados antígenos puede eliminar al tumor en fases precoces, pero éste habitualmente desarrolla un conjunto de mecanismos de evasión inmune que conducen primero a una fase de equilibrio y posteriormente a una fase de escape de la respuesta antitumoral, en un proceso que se ha denominado inmunoección tumoral. Como veremos más adelante, la modulación de la respuesta inmune es una vía muy activa de investigación y de desarrollo de fármacos. En el caso del cáncer de mama y de otros tumores, la presencia de un infiltrado linfocitario tumoral o de programas de activación inmune, se relaciona con una respuesta anti-tumoral más activa y con un mejor pronóstico y respuesta al tratamiento.¹⁸

La nueva concepción de un tumor maligno es, por tanto, más compleja de lo que antes pensábamos. Por un lado, las células que componen el tumor, tumorales y no tumorales, se interrelacionan de forma compleja y dinámica a lo largo del tiempo, y parte del comportamiento tumoral puede explicarse por los cambios en las interacciones multidireccionales y la composición del microambiente (vasos, infiltrado inmune, fibroblastos) que ocurren en el tumor.¹⁹ Por otro, cada vez está más claro que la progresión tumoral conduce a una heterogeneidad creciente: el crecimiento de los distintos subclones es condicionado a su vez por el microambiente del tumor y por las presiones selectivas a las que se ven sujetos (incluyendo la ejercida por el tratamiento). Es, por tanto, un sistema darwiniano, en el que la eliminación de determinadas subpoblaciones conducirá invariablemente a la emergencia de otros clones con diferentes capacidades de proliferación, diseminación y sensibilidad o resistencia a fármacos.²⁰ La imagen de un tumor maligno como algo estático y uniforme es ya por tanto una imagen del pasado y el diagnóstico por una sola biopsia está dejando de ser

un abordaje adecuado para comprender cómo tratarlo dado que no nos permite comprender ni su heterogeneidad ni los cambios que experimenta en su evolución.

Es cierto que gran parte de estos conceptos teóricos ya formaban parte de los paradigmas explicativos del comportamiento tumoral hace 15 años, pero la gran diferencia, además del refinamiento en su comprensión, es que ahora empezamos a ser capaces de detectar estos cambios en nuestros pacientes, y de trasladarlos a decisiones con relevancia terapéutica. El problema actual no es tanto descubrir nuevas alteraciones genéticas menos frecuentes, aunque también para ello hay esfuerzos en marcha en algunos tumores, sino validar funcionalmente de forma sistemática las alteraciones ya descubiertas, estableciendo cuales son relevantes para el desarrollo o la progresión de la neoplasia (*drivers* o conductoras), que son la minoría (5-10%), y cuales, la mayoría, no contribuyen a estos procesos (*passengers* o pasajeras). Para ello se han señalado tres esfuerzos de investigación claves: desarrollar nuevos modelos bioinformáticos que permitan distinguir las alteraciones relevantes (*drivers*), estudiar la relevancia funcional en el contexto del microambiente tumoral con nuevos modelos experimentales (organoides, xenoinjertos derivados de pacientes) y mejorar la integración entre la genómica del cáncer y la práctica clínica para establecer mejor las relaciones entre el genotipo y el comportamiento tumoral.²¹ Este tercer aspecto es el más relevante para nosotros como oncólogos, y es un requisito necesario para que el conocimiento biológico se traslade a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de nuestros pacientes. Todo ello constituye un reto formidable, con múltiples dificultades para la integración clínica de los datos biológicos.²² Por otra parte, a esta tarea se han sumado últimamente fuentes adicionales de complejidad como la integración de los conocimientos rápidamente crecientes sobre el papel

regulador de los micro-RNA o los lncRNA (*long noncoding RNA*),²³ y sobre el potencial carácter conductor de mutaciones y alteraciones genéticas situadas en áreas no codificantes del genoma.²⁴

EL CAMBIO DE PARADIGMA ONCOLÓGICO Y EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

¿Cómo se han trasladado hasta ahora los nuevos conocimientos biológicos a la práctica de la Oncología en el cáncer de mama y el cáncer de pulmón? Comenzaremos por el cáncer de mama, en el que expondremos los cinco cambios fundamentales que desde mi punto de vista han transformado radicalmente su concepción y su tratamiento en los últimos años.

La heterogeneidad clínica del cáncer de mama se relaciona con su heterogeneidad biológica: la nueva clasificación del cáncer de mama.

El cáncer de mama es una de las neoplasias más heterogéneas clínicamente en su evolución y en su respuesta al tratamiento, tanto en estadios precoces como en estadios avanzados. El hito fundamental de los últimos años en la búsqueda de explicaciones biológicas para este comportamiento clínico es la clasificación propuesta por Perou en el año 2000, basada en estudios con *arrays* de expresión génica. Los resultados globales de expresión mostraban la existencia de cinco subtipos: luminal A, luminal B, HER2, basal y normal.²⁵ Posteriormente no se ha confirmado la existencia del subtipo normal, y en cambio se ha definido un nuevo subtipo (*claudin-low* o bajo en claudina).²⁶ Los subtipos luminales, los más frecuentes, se caracterizan por la expresión de programas relacionados con el receptor estrogénico, con diferencias entre el

subtipo A (más indolente biológicamente) y el B (de peor pronóstico y con menor sensibilidad hormonal) dependientes fundamentalmente de la actividad proliferativa. El subtipo Her2 corresponde al grupo de tumores con amplificación de HER2 como alteración genómica conductora del tumor, aunque muestran una diversidad importante dentro del grupo. Por último, el subtipo basal es el de peor pronóstico, y se caracteriza por recaídas precoces, mayor frecuencia de metástasis viscerales y ausencia de respuesta al tratamiento hormonal. El subtipo claudin-low es similar al basal, pero se asocia a pérdida de programas de expresión de moléculas de adhesión y a un mayor contenido en células madre tumorales. Los subtipos de cáncer de mama tienen además diferencias marcadas en su capacidad de evolución clonal, con una tasa mutacional mucho mayor (y, por tanto, una mayor heterogeneidad y aparición de resistencias) en los tumores basales que en los luminales.²⁷ Pronto quedó claro que la clasificación molecular proporcionaba información pronóstica y predictiva adicional a la que ofrecen los factores clínico-patológicos, permitiendo así la selección de tratamientos mejores y menos tóxicos. Aunque ya se dispone de sistemas validados más sencillos (PAM-50, basado en 50 genes) para determinar el subtipo intrínseco en muestras parafinadas,²⁸ su uso es todavía limitado y seguimos basándonos para la asistencia clínica en sistemas imperfectos de equivalencias con el análisis clásico de los receptores hormonales, la amplificación HER2 y marcadores de proliferación.²⁹ A pesar de ello, la superación de las clasificaciones anatomopatológicas y el cambio conceptual que ha supuesto la nueva clasificación del cáncer de mama ha tenido profundas implicaciones clínicas en el pronóstico y el tratamiento, así como en el diseño de nuevos ensayos clínicos.³⁰

La identificación del cáncer de mama Her2 ha conducido al desarrollo de tratamientos específicos que han mejorado su supervivencia.

Hemos citado anteriormente la necesidad de la investigación translacional y de la integración entre asistencia clínica e investigación. Gran parte de los avances en Oncología de la última década se deben precisamente a la disminución de la brecha entre la investigación básica y la aplicada o clínica. Pero ello no solo no disminuye, sino que aumenta la importancia de la investigación científica básica, a veces olvidada o considerada no prioritaria. Solo un ejemplo: el desarrollo de todos los tratamientos antiHer2 no hubiera sido posible sin los estudios iniciales de Stanley Cohen (premio Nobel de Medicina en 1986). La identificación en 1962 del factor de crecimiento epidérmico (EGF), un factor tisular que estimulaba la erupción de los incisivos y la apertura de los párpados en el ratón recién nacido, y la posterior caracterización de sus receptores y el tipo de interacción con el ligando en 1980, fue el modelo para entenderlas vías de señalización basadas en receptores con actividad tirosin-quinasa, que como veremos más adelante han sido la clave también para el tratamiento del cáncer de pulmón.

En el caso del cáncer de mama, la identificación de la amplificación del gen HER2 (cuyo producto es el receptor EGFR-2 o Her2) como un factor de mal pronóstico, permitió comprender que en un subgrupo de tumores, aproximadamente el 20% de todos los cáncer de mama, el comportamiento tumoral dependía básicamente de esa alteración. El posterior desarrollo del trastuzumab, un anticuerpo monoclonal contra Her2, y su combinación con la quimioterapia se tradujo en un aumento considerable de supervivencia en las pacientes con cáncer de mama avanzado, sin un aumento relevante de la toxicidad excepto por el riesgo, limitado, de cardiotoxicidad

reversible.³¹ En los últimos años ha surgido toda una familia de nuevos fármacos anti-Her2, con diferentes mecanismos de acción: inhibidores de la actividad tirosin-quinasa de Her2, como el lapatinib; anticuerpos monoclonales que inhiben la dimerización necesaria para la generación de señales por el receptor, como el pertuzumab; anticuerpos monoclonales unidos a quimioterapia, como trastuzumab-emtansina, un fármaco que podría considerarse como el fármaco ideal por su capacidad para liberar la quimioterapia solamente en el interior de las células tumorales a través de su unión selectiva al receptor Her2.³² La secuencia de tratamientos en este grupo de pacientes se ha hecho en consecuencia más compleja, pero ofrece más opciones de control de la enfermedad, tanto en el contexto adyuvante, en el que los datos de seguimiento largo de los grandes estudios demuestran supervivencias a 10 años por encima del 80%,³³ como en la enfermedad metastásica.³⁴ En esta última, la combinación de primera línea con pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia demostró en un estudio fase III (CLEOPATRA) los mejores resultados hasta ahora obtenidos en un estudio con pacientes metastásicas, con medianas de supervivencia de casi 5 años.³⁵ Una revisión sistemática reciente en cáncer de mama metastásico Her2 muestra que la expectativa de vida en estas pacientes se ha triplicado desde el año 2000, pasando de 1.5 años a 4.5 años de mediana de supervivencia.³⁶

La identificación del cáncer de mama luminal A y el uso de sistemas de estratificación pronóstica y predictiva basados en la genómica permite limitar la agresividad del tratamiento oncológico adyuvante.

La toma de decisiones sobre el tratamiento adyuvante (postquirúrgico) con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama se ha basado tradicionalmente en la evaluación del riesgo de recaída

(que depende del estadio del tumor y de algunas características anatomopatológicas) y de la evaluación de factores predictivos de respuesta al tratamiento (básicamente, los receptores hormonales y la determinación de Her2). Sin embargo, aunque la quimioterapia adyuvante ha evitado millones de recaídas y muertes por cáncer de mama, ha sido a costa del sobre-tratamiento de un número importante de pacientes que nunca hubieran recaído después de la cirugía, especialmente aquellas que presentan tumores no muy grandes, sin metástasis axilares y con receptores hormonales positivos. Los refinamientos en el análisis de factores pronósticos, con diferentes modelos accesibles a través de programas informáticos, mejoran solo ligeramente nuestra capacidad de predicción. En los últimos años se han desarrollado varios sistemas de clasificación pronóstica y predictiva basados en la expresión de un número limitado de genes (70 para el sistema MammaPrint®, 21 para el sistema Oncotype DX®) que están relacionados con aspectos claves del comportamiento tumoral (proliferación, motilidad e invasión, angiogénesis, respuesta hormonal, vía EGFR). Más recientemente se ha introducido un nuevo test (50 genes, ProSigna®) que permite asignar cada caso a la clasificación molecular del cáncer de mama que hemos explicado anteriormente. En general, la identificación de las pacientes que corresponden a tumores del tipo luminal A se corresponde con mejor pronóstico y ausencia de beneficio de la quimioterapia. La mayoría de estos tests han sido validados retrospectivamente, y recientemente se han introducido en la asistencia clínica, mostrando que en general pueden evitar un 20% de tratamientos con quimioterapia, y, por otra parte, indicándola en un 10% de casos no considerados inicialmente como de alto riesgo que se benefician de ella.³⁷ Los primeros resultados de validación prospectiva han demostrado que aquellas pacientes clasificadas como de bajo riesgo con uno de ellos (*Recurrence Score*, Oncotype DX®) presentan una supervivencia del 98% a 5 años solo

con tratamiento hormonal.³⁸ Por último, aunque todavía no validada, otra aplicación potencial de los tests genómicos citados es la predicción de la recaída tardía, que puede ser útil para decidir si debe prolongarse el tratamiento hormonal adyuvante más de 5 años.³⁹

El hallazgo de nuevos mecanismos de resistencia al tratamiento hormonal ha conducido a la identificación de nuevas dianas terapéuticas y al desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento capaces de revertirla.

Aunque la mayoría de los tumores de mama con expresión de receptores hormonales (70-80% de casos) responden al tratamiento hormonal con antiestrógenos o con tratamientos ablativos (análogos de LHRH o inhibidores de aromataasa), un grupo sustancial de pacientes presentan resistencia primaria y la gran mayoría de los que inicialmente responden acaban desarrollando resistencias secundarias. Los mecanismos de resistencia al tratamiento hormonal en los tumores luminales de mama son complejos y probablemente múltiples en la mayoría de pacientes.⁴⁰ Implican por un lado mecanismos dependientes de la célula tumoral, como las alteraciones en vías metabólicas o vías oncogénicas relacionadas con factores de crecimiento, que están estrechamente relacionadas con los programas de respuesta hormonal, y por otro mecanismos relacionados con el microambiente tumoral, como la matriz extracelular, la angiogénesis y la respuesta inmune, tanto en el tumor primario como en el nicho metastásico.⁴¹

Dos abordajes han tenido éxito, aunque todavía parcial, en los últimos años en el control de las resistencias hormonales secundarias: En primer lugar, el bloqueo de la vía mTOR-Akt, con la

aprobación de everolimus para el tratamiento del cáncer luminal metastásico en progresión a un tratamiento hormonal previo, que ha conseguido mejorar el control del tumor sin progresión, aunque a costa de una toxicidad considerable. Una segunda estrategia, asociada a menor toxicidad, es el bloqueo del ciclo celular con inhibidores selectivos de quinasas dependientes de ciclinas (CDK4/6), que expondremos con algo más de detalle. La proliferación anormal ha sido, como hemos visto anteriormente, la principal diana para los tratamientos antineoplásicos basados en quimioterapia o radioterapia, que eran capaces de bloquear el ciclo celular en distintos momentos o de inhibir la síntesis de los elementos necesarios para su progresión. En el ciclo celular hay puntos de control, verdaderos frenos de la proliferación, que dependen de la interacción entre las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) y las ciclinas. Las CDK actúan por tanto como reguladores del ciclo celular y en el caso de CDK4 y CDK6 intervienen en el punto de control dependiente de la fosforilación del producto del gen del retinoblastoma (pRB). En el cáncer de mama resistente al tratamiento hormonal se ha identificado la amplificación de la ciclina D y la pérdida de función de pRB, lo que en ambos casos conduce a la activación del ciclo celular independiente de estrógenos. Los nuevos inhibidores selectivos de CDK4/6, como palbociclib o abemaciclib, demostraron su capacidad para inhibir especialmente el crecimiento de líneas tumorales de tipo luminal.⁴² Varios ensayos clínicos fase II y III (PALOMA-1 y 3), han demostrado posteriormente que la combinación del tratamiento hormonal con palbociclib más que duplica el tiempo libre de progresión, es decir, el tiempo de control del tumor, en el cáncer de mama metastásico, tanto en primera⁴³ como en segunda línea.⁴⁴ Estos estudios han conducido a la aprobación del fármaco en 2015 y están cambiando ya nuestro planteamiento terapéutico en el cáncer de mama metastásico sensible a hormonas en el que vamos a poder

prolongar mucho más el tratamiento hormonal, evitando o retrasando la necesidad de quimioterapia. Y por otra parte, la esperanza es que los ensayos clínicos actualmente en marcha demuestren la posibilidad de estos nuevos tratamientos de evitar más recaídas en pacientes con enfermedad de alto riesgo, es decir, curar a más mujeres con cáncer de mama.

La mejoría de los tratamientos sistémicos no implica la pérdida de relevancia del tratamiento local, sino un cambio en las estrategias combinadas de tratamiento.

La progresiva disminución de la radicalidad de la cirugía oncológica en los últimos años quizá ha sido más patente en el caso del cáncer de mama. Primero, la sustitución de la mastectomía por la cirugía conservadora complementada con la radioterapia, con los mismos resultados en supervivencia, como demuestran los seguimientos recientemente comunicados de más de 30 años. En segundo lugar, la introducción de la técnica del ganglio centinela, y los estudios recientes que demuestran la no necesidad de la linfadenectomía axilar en casos de metástasis ganglionares limitadas y de administración de tratamiento sistémico, ya han evitado a muchas mujeres el linfedema y las secuelas dolorosas de la cirugía axilar. La complementariedad del tratamiento locorregional y del tratamiento médico sistémico han conducido así a una mejor calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama. Pero, contrariamente a lo que podría pensarse, la importancia del tratamiento locorregional, quirúrgico o radioterápico, no solo no ha disminuido, sino que se ha puesto aún más de manifiesto su relevancia para el pronóstico de nuestras pacientes. Además de las razones biológicas que hemos expuesto anteriormente (evolución clonal paralela e independiente del tumor primario y de las distintas metástasis) precisamente en

condiciones de mejores tratamientos sistémicos es cuando podemos plantear, en el contexto de la enfermedad metastásica, su combinación con tratamientos locales que prolonguen la supervivencia de las pacientes. El cambio reciente en el abordaje de la enfermedad oligometastásica incluye, además del tratamiento sistémico, el tratamiento quirúrgico, con radiofrecuencia o con nuevas técnicas de radioterapia (radiocirugía, SBRT) de las lesiones a distancia y es capaz de conseguir largas supervivencias en pacientes seleccionadas con baja carga tumoral.^{45,46} El tratamiento multimodal de la enfermedad metastásica puede por tanto ser una de las estrategias que, junto a mejores tratamientos sistémicos y detección más precoz de las recaídas y las resistencias, permita en unos años rescatar a más pacientes de la enfermedad metastásica en el cáncer de mama.⁴⁷

EL CAMBIO DE PARADIGMA ONCOLÓGICO Y EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN

En el caso del cáncer de pulmón, me referiré a tres cambios fundamentales de abordaje, limitados en este caso a la enfermedad metastásica del carcinoma no microcítico de pulmón.

La identificación de pacientes con mutaciones de EGFR y la introducción de tratamientos dirigidos contra ellas mejora los resultados de la quimioterapia

El cáncer de pulmón no microcítico con enfermedad metastásica es una enfermedad no curable y con un pronóstico de supervivencia limitado. La introducción de nuevas quimioterapias y de estrategias de mantenimiento, así como la mejora del tratamiento de soporte, ha alargado la supervivencia, pero en general ésta no supera el año y

medio en la mayoría de pacientes.⁴⁸ El desarrollo de los inhibidores de tirosín-quinasa (TKI) de EGFR en el cáncer de pulmón se inició con ensayos clínicos en los que no había un criterio de selección de pacientes definido, con resultados positivos, pero limitados. Inicialmente se identificó el grupo de no fumadores, con histología de adenocarcinoma, sexo femenino y origen oriental, como el que presentaba mejor respuesta al tratamiento. El descubrimiento posterior de que eran los pacientes con mutaciones activadoras en el dominio intracelular de EGFR los que mostraban respuestas y largas supervivencias libres de progresión tras el tratamiento⁴⁹ condujo a la revolución que ha supuesto la posibilidad de identificación de grupos de pacientes sensibles a tratamientos dirigidos como erlotinib, gefitinib y afatinib. Las mutaciones más frecuentes son las localizadas en el exón 19 y la mutación L858R en exón 21, y al menos siete estudios fase III han demostrado beneficios en términos de respuesta y supervivencia libre de progresión frente a la quimioterapia, con menor toxicidad y mejor calidad de vida, por lo que estos fármacos son ahora el estándar de primera línea en ese grupo de tumores y no se debería iniciar el tratamiento de un cáncer de pulmón avanzado sin disponer del estudio genético de EGFR.

La rápida identificación de nuevos subgrupos moleculares de cáncer de pulmón permite su tratamiento con fármacos específicos.

El modelo de desarrollo de los TKI de EGFR y los datos de los estudios de secuenciación masiva en el cáncer de pulmón no microcítico han permitido identificar otros subtipos tumorales caracterizados por alteraciones genómicas concretas y para los que se han desarrollado tratamientos específicos en los últimos cinco años. En el caso de los tumores ALK (*Anaplastic lymphoma kinase*) positivo, la alteración que actúa como conductora del

comportamiento tumoral no es una mutación puntual, sino una inversión en el cromosoma 2p que genera un gen de fusión (EML4-ALK), presente en un 3-5% de los pacientes con cáncer de pulmón. Los pacientes con esta alteración son con más frecuencia jóvenes, poco o no fumadores, y el tipo tumoral corresponde habitualmente a un adenocarcinoma predominantemente de células en anillo de sello.⁵⁰ El crizotinib, un fármaco oral que inhibe selectivamente ALK y MET, demostró respuestas y estabilizaciones de la neoplasia en más de tres cuartas partes de los pacientes portadores de la alteración, aunque la mayoría desarrollan resistencias en un periodo de un año.⁵¹ Más recientemente, un segundo fármaco que inhibe más potentemente ALK, ceritinib, ha mostrado actividad en los pacientes en los que se han desarrollado resistencias a crizotinib, incluso si presentan nuevas mutaciones o amplificaciones de ALK relacionadas con resistencia.⁵² El cáncer de pulmón ALK positivo así tratado presenta por tanto un cambio en su historia natural similar a la conseguida con los inhibidores de EGFR, con periodos de control de la enfermedad de más de un año y medio y con supervivencias más prolongadas que las obtenidas con quimioterapia.⁵³ En un grupo clínicamente similar de pacientes (1% del cáncer de pulmón), pero que no muestran alteraciones de ALK, se han encontrado reordenamientos del gen ROS1, y también el crizotinib puede conseguir beneficios prolongados en ellos.⁵⁴

Más recientemente y todavía pendientes de una validación clínica suficiente, se han descrito subgrupos adicionales de cáncer de pulmón definidos por otras alteraciones moleculares: RET (también un reordenamiento cromosómico), MET, PI3KCA, DDR2, BRAF y KRAS.⁵⁵ Por ejemplo, las mutaciones del exón 14 de MET (el receptor del HGF o factor de crecimiento hepatocitario), presentes en un 3-4% de carcinomas no microcíticos de pulmón, que alteran el procesamiento del mRNA, conduciendo a la eliminación de un sitio

de unión a ubiquitininas. La consecuencia es que MET no se degrada y el receptor vuelve a la membrana, aumentando su actividad constitutiva independiente de ligando, que es pro-tumoral. La respuesta espectacular de este grupo de tumores a TKIs con actividad inhibitoria de MET, como crizotinib y cabozantinib,⁵⁶ hará necesario, aun no siendo todavía práctica habitual, evaluar estas mutaciones en los pacientes (además de para EGFR, ALK, y ROS1).⁵⁷ Este grupo de mutaciones se asocian a un subtipo morfológico específico, el carcinoma sarcomatoide,⁵⁸ constituyendo así otro ejemplo de cómo la identificación de alteraciones moleculares puede explicar el comportamiento clínico atípico de algunos subtipos histológicos y recuperar el valor del estudio histopatológico para orientar el estudio genético y el tratamiento de pacientes hasta ahora sin apenas opciones terapéuticas. Otro subgrupo recientemente identificado, este sin correlato histológico específico, es el del pequeño número (1-2%) de adenocarcinomas definidos por la presencia de mutaciones de Her2, que podrían ser tratados con trastuzumab u otros fármacos anti-Her2, con resultados superiores a los obtenidos con quimioterapia.⁵⁹

Los tratamientos dirigidos a modificar el microambiente tumoral y la respuesta inmune mejoran el pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado

El tratamiento antiangiogénico mejora la supervivencia del cáncer de pulmón avanzado cuando se combina con la quimioterapia convencional. Los datos más claros se han obtenido con anticuerpos monoclonales dirigidos contra VEGF (bevacizumab) o contra VEGFR (ramucirumab).⁶⁰ Sin embargo, los resultados más relevantes en cuanto a la posibilidad de cambiar el pronóstico del cáncer de pulmón parecen ser los derivados de la introducción de la inmunoterapia en su tratamiento. Hasta hace pocos años la

inmunoterapia del cáncer, basada en la administración de dosis altas de interferón o de interleukina-2, había obtenido resultados muy limitados en otros tumores, como el melanoma, a costa de importantes toxicidades, que incluso obligaban a monitorizar al paciente en unidades de cuidados intensivos. No existían tampoco tratamientos basados en la inmunidad para el cáncer de pulmón. El conocimiento más profundo de los mecanismos de regulación de la respuesta inmune, y más concretamente del escape inmune tumoral, ha permitido diseñar en los últimos años nuevos agentes inmunoterápicos para el cáncer. En lugar de activar de forma inespecífica la respuesta inmune, su mecanismo básico es la inhibición de los puntos de control de la respuesta inmune mediante el bloqueo selectivo de PD-1 o de CTLA-4, las moléculas que limitan la respuesta de las células T.⁶¹ El resultado es la eliminación de los frenos de la respuesta inmune, activando así la respuesta antitumoral. El caso del cáncer de pulmón es llamativo porque nunca fue considerado un tumor en el que la respuesta inmune fuera relevante, y, sin embargo, la inmunoterapia con pembrolizumab⁶² y con nivolumab ⁶³ ambos con actividad anti-PD1, mejora los resultados de respuesta y control del tumor, así como la supervivencia que se obtenía con la quimioterapia, incluso en el cáncer epidermoide de pulmón,⁶⁴ lo que ha conducido a su aprobación en el último año y al cambio en el panorama del tratamiento de segunda línea de estos pacientes. La utilización de algunos biomarcadores, como el nivel de expresión de PD-L1 o PD-1 es todavía controvertida y difícil de estandarizar. Sí parece haber una cierta relación entre los tumores más mutagénicos, en los que existe un número mayor de alteraciones genómicas y por tanto más resistencias a otros fármacos, y la mayor respuesta a la inmunoterapia, aunque la explotación de estos datos puede ser difícil en el contexto clínico.⁶⁵

LOS RETOS PARA LA INCORPORACIÓN DE LAS INNOVACIONES BIOLÓGICAS Y TERAPÉUTICAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA ONCOLÓGICA

Hemos revisado por tanto el caso de dos neoplasias, que corresponden aproximadamente a la mitad de los pacientes que vemos en la clínica, y en las que el impacto de los conocimientos biológicos y los nuevos desarrollos ha conducido a cambios fundamentales en el diagnóstico y el tratamiento. En el caso del cáncer de mama, más dirigidas por perfiles globales y por la identificación de algunos marcadores concretos, y en el caso del cáncer de pulmón más basados en mutaciones puntuales y en la manipulación del microambiente tumoral vascular o inmune. La situación de revolución terapéutica y diagnóstica es similar en muchos otros tumores, como el cáncer colorrectal, el melanoma o el cáncer renal, entre otros. Así que la pregunta general es: ¿cómo introducimos toda esta complejidad biológica en la clínica?⁶⁶ Tres grandes retos se plantean en esta tarea.

En primer lugar, los modelos clásicos de diagnóstico y de desarrollo de fármacos no son adecuados para el nuevo paradigma de tratamiento oncológico. Estamos ya en la transición a clasificaciones dirigidas más por la taxonomía genética que por la morfología, que como hemos visto permiten individualizar el tratamiento cada vez mejor. Pero muchas de ellas tienen una frecuencia tan baja que es difícil generar ensayos clínicos con fármacos dirigidos frente a una alteración concreta, por lo que necesitamos y ya están en marcha nuevos modelos de investigación clínica. En el caso del cáncer de pulmón ya hemos visto como muchas alteraciones genéticas solo aparecen en menos del 5% de pacientes. En el caso del cáncer de mama hay cinco alteraciones genómicas recurrentes (BRCA1/2, ERBB2, AKT1, PIK3CA, ESR1) que pueden dirigir el tratamiento, pero al menos otras diez en estudio. El reto para generar los datos

clínicos necesarios para aprovechar ese conocimiento es descomunal y tiene múltiples obstáculos. La secuenciación de paneles amplios de genes no ha demostrado en ensayos clínicos amplios, como los estudios SAFIRO1⁶⁷ o SHIVA,⁶⁸ que ofrezca beneficios significativos y no debería ser implantada todavía de forma aislada en la asistencia, aunque existen muchas presiones comerciales para hacerlo, en parte facilitadas por el abaratamiento rápido de las técnicas. Sin embargo, su introducción es solo cuestión de tiempo, y de hecho en otros países, como Francia, se han puesto en marcha programas nacionales con centros de referencia para asegurar el estudio genómico adecuado de todos aquellos pacientes en los que esté indicado. Otros países han creado programas amplios para el estudio molecular de los pacientes con respuestas excepcionalmente buenas. Desde el punto de vista de los ensayos clínicos, empieza ya a haber resultados de nuevos diseños de ensayos tipo cesta (múltiples fase II paralelos en los que la asignación de pacientes a cada tratamiento depende de la alteración genómica detectada), que permiten maximizar la búsqueda de alteraciones genéticas infrecuentes.⁶⁹ Otra realidad es la imposibilidad para mantener en este contexto los sistemas de desarrollo de fármacos actuales: la tendencia propugnada por algunas sociedades científicas, como la Sociedad Americana de Oncología Clínica, es la aceleración de la aprobación de nuevos fármacos contra dianas específicas, basada en resultados intermedios y condicionada a los resultados de estudios observacionales, lo que disminuye los costes de desarrollo de fármacos y puede mejorar la rapidez con que se incorporan al tratamiento.

En segundo lugar, incluso aunque se haya establecido claramente el significado de cada alteración genómica y el tratamiento más adecuado, la implantación en la clínica habitual no será posible si las

determinaciones genómicas o de otros biomarcadores no se realizan en condiciones estrictas de calidad analítica. En el caso del cáncer de pulmón un reciente consenso europeo ha definido estándares, adaptables localmente, que permitan optimizar el estudio diagnóstico y la decisión terapéutica en los pacientes.⁷⁰ Por otro lado, son muchos los casos en los que la actividad del fármaco o el comportamiento biológico no depende de mutaciones únicas, haciendo la búsqueda de nuevos biomarcadores de respuesta muy compleja. No existen de hecho biomarcadores para muchos de los fármacos que hemos comentado, especialmente en lo que respecta al cáncer de mama luminal⁷¹ y a los tratamientos dirigidos al microambiente tumoral (angiogénesis y respuesta inmune). En algunos casos podrían consistir probablemente en perfiles de expresión relacionados con la activación de determinadas vías de señalización, como mTOR.⁷² Su identificación y validación requerirá esfuerzos también internacionales prospectivos y retrospectivos, pero sin duda conducirá a la mejor individualización de los tratamientos, evitando toxicidades y demoras mediante la identificación de los pacientes en los que no es esperable una respuesta adecuada.

Por último, la clasificación inicial de la neoplasia y la identificación de alteraciones genómicas en ella no será suficiente para identificar los tratamientos más adecuados. El carácter dinámico de la biología tumoral hará necesario el seguimiento de los cambios moleculares de la enfermedad. Dos ejemplos, uno en cáncer de mama y el otro en el cáncer de pulmón, servirán como demostración: En el cáncer de mama, quizá el ejemplo más claro es la reciente descripción de las mutaciones del receptor de estrógenos (RE), el eje fundamental que estimula el comportamiento tumoral en el cáncer de mama luminal. Se consideraba que la resistencia hormonal estaba más relacionada con el cambio en los niveles de expresión del receptor de

estrógenos: si esta disminuye, el tumor es menos dependiente de los estímulos hormonales y el bloqueo con fármacos es por tanto menos eficaz. En los primeros trabajos con nuevas técnicas de secuenciación, realizados en el tumor primario, se detectaban mutaciones del RE en un pequeño número de casos y con escasa trascendencia clínica. Sin embargo, las nuevas técnicas de detección en DNA circulante permiten detectar su presencia en un tercio de las pacientes con cáncer de mama que desarrollan resistencia a un tratamiento hormonal previo.⁷³ Aunque se han descrito varias mutaciones, las más frecuentes se agrupan dentro del dominio de unión al ligando y conducen a un cambio estructural que causa activación intrínseca del receptor, no dependiente de la unión del estrógeno, motivando así la ausencia de respuesta a las estrategias que bloquean la unión de estrógeno, como el tamoxifeno, o que disminuyen su disponibilidad, como los inhibidores de aromatasa.⁷⁴ Este ejemplo resume claramente dos hechos clave: la identificación de cambios moleculares en el tumor inicial puede no ser tan relevante como su identificación en otros momentos de la historia natural de la neoplasia y, en segundo lugar, la influencia que la presión selectiva que nuestros tratamientos pueden ejercer sobre el tumor y las metástasis, conduciendo a la emergencia de subclones resistentes. Este hecho no es solo negativo, porque también tras determinados tratamientos también pueden emerger subclones más sensibles al tratamiento hormonal, como se ha demostrado tras el tratamiento con quimioterapia de los tumores luminales (en los que se produce un cambio del subtipo luminal A al luminal B). La llamada biopsia líquida, capaz de identificar mutaciones en el DNA tumoral circulante (ctDNA), es probablemente la herramienta ideal para este seguimiento y para la identificación precoz de la emergencia de clones resistentes⁷⁵ y puede acercar el seguimiento y tratamiento de los tumores sólidos al que realizan ya los hematólogos con muchas neoplasias, cuya expresión en sangre

periférica permite seguir la enfermedad mínima residual y detectar cambios biológicos. Otra alternativa es la evaluación de la resistencia en el DNA de las células tumorales circulantes (CTC), que actualmente pueden ser cuantificadas y aisladas por métodos de enriquecimiento basados en selección positiva (EpCam) y negativa (CD45), y que probablemente reflejen mejor las características de la enfermedad metastásica.⁷⁶ Hay esfuerzos multicéntricos internacionales en marcha para intentar abordar estas preguntas y comprender la evolución molecular y la heterogeneidad tumoral, como la iniciativa AURORA en el caso del cáncer de mama metastásico.⁷⁷ En el cáncer de pulmón, la emergencia de resistencias a los TKI de primera línea en pacientes con mutaciones de EGFR, se asocia en un porcentaje elevado de casos a la aparición de la mutación T790M. Si en el cáncer de mama la obtención de biopsias de enfermedad metastásica es compleja, en el cáncer de pulmón lo es aún más, pero el desarrollo de técnicas de detección de mutaciones en DNA circulante puede detectar la emergencia de estas mutaciones, evitando así la necesidad de re-biopsia. El osimertinib es el primero de los TKI de tercera generación dirigidos específicamente a las mutaciones T790M que emergen en la resistencia, y acaba de ser aprobado para pacientes que presentan progresión del tumor tras tratamiento con otro TKI.⁷⁸ A su vez, la resistencia a osimertinib se ha asociado a la pérdida de la mutación T790M, con o sin otras alteraciones, o a la adquisición de nuevas mutaciones, como C797S, que pueden también ser detectadas en DNA tumoral circulante.⁷⁹ El conocimiento de los cambios inducidos por el tratamiento en general y también en cada paciente puede conducir al diseño de secuencias más inteligentes, en las que aprovechemos en cada momento las vulnerabilidades moleculares de los subclones predominantes en el tumor. O, por el contrario, el conocimiento de las alteraciones presentes inicialmente o de las que emergen con más rapidez puede conducir, y ya hay múltiples

estudios en marcha, a la utilización de combinaciones de varios fármacos capaces de bloquear varios puntos de la misma vía oncogénica o varias vías simultáneamente, que será probablemente el tratamiento habitual en los próximos años.

LA NUEVA ONCOLOGÍA MÉDICA

¿Qué se ha conseguido en los últimos 20 años? La respuesta es clara: disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Las cifras comunicadas hace poco más de un mes por la Sociedad Americana del Cáncer demuestran una disminución del 23% en la mortalidad por cáncer entre 1991 y 2012.⁸⁰ Esa disminución es el resultado de nuestra mejor comprensión del cáncer, de la integración cada vez más refinada de todas las modalidades terapéuticas (cirugía, radioterapia, fármacos, terapias de soporte) y del impresionante esfuerzo en investigación hecho en las últimas décadas. Pero queda mucho camino por recorrer. Los mismos estudios epidemiológicos que muestran el cambio en la mortalidad son los que señalan que el cáncer ocasiona alrededor de una cuarta parte de muertes en nuestra sociedad y que es la primera causa de años de vida perdidos, por encima de las enfermedades cardiovasculares.

¿Hacia donde va la Oncología entonces? Expondré tres aspectos de la probable evolución de la Oncología médica en particular y el tratamiento del cáncer en general en las próximas décadas.^{81,82}

1. **Mayor complejidad clínica.** De forma similar a otras especialidades, el tratamiento del cáncer se encontrará con el reto demográfico derivado del envejecimiento de la población. El abordaje de pacientes ancianos y pluripatológicos con mayores

dificultades para recibir tratamiento oncológico es una tarea compleja, en la que otros modelos de asistencia pueden ser necesarios. Por otra parte, la mejoría en el pronóstico de muchas neoplasias ha conducido ya, afortunadamente, a la existencia de un gran número de individuos (un millón y medio en España), los llamados largos supervivientes del cáncer, que han pasado por la experiencia de esta enfermedad y han continuado su vida arrastrando con frecuencia secuelas y problemas derivados de la enfermedad o su tratamiento. La atención de este grupo de pacientes debe realizarse con el concurso de los oncólogos, pero fundamentalmente en la Atención Primaria, dada su mayor preparación para el seguimiento de los problemas de salud más importantes de los supervivientes: el riesgo cardiovascular⁸³ y la preservación de la capacidad funcional a pesar de las secuelas del tratamiento.⁸⁴ Por último, los nuevos abordajes terapéuticos han generado toxicidades nuevas: además de la alopecia, los vómitos, la neutropenia y la trombopenia de la quimioterapia clásica, nos encontramos con los procesos de base inmune, como la enfermedad inflamatoria intestinal, con las neumonitis tóxicas de los TKI o con los riesgos cardiovasculares asociados a los antiangiogénicos. Por tanto, ahora más que nunca es necesaria una formación clínica sólida y la colaboración con el resto de especialidades.

2. Personalización del tratamiento dirigida por la biología del tumor. ¿Qué implica toda la complejidad biológica de la que hemos hablado antes para el abordaje del tratamiento? Pues básicamente la necesidad de nuevos perfiles de oncólogo, con adquisición de competencias sobre medicina personalizada y un conocimiento más amplio de la biología tumoral y de las herramientas diagnósticas genómicas, que guíen el tratamiento dirigido, que generalmente será de combinación. Para integrar esta información con la toma de decisiones terapéuticas, los biólogos moleculares, los genetistas y los

bioinformáticos tendrán que entrar en los hospitales y participar, junto con los clínicos, en la evaluación y el seguimiento de los pacientes. Es el modelo del comité de tumores molecular, ya implantado en muchos centros de referencia dirigidos a ensayos clínicos con nuevos fármacos, pero que podría ser una realidad en el ámbito asistencial en una década. Otros modelos son también posibles, como la existencia de grandes centros de referencia para el estudio molecular y el uso de herramientas compartidas de decisión entre centros, y dependerá del contexto social, económico y organizativo el que se imponga uno u otro modelo.

3. La **imbricación entre asistencia clínica e investigación** es el único camino para el desarrollo adecuado de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas. Los nuevos diseños de ensayos clínicos, dirigidos a identificar subtipos infrecuentes de cada tumor, y el nuevo concepto de terapia dirigida molecularmente y no tanto por la localización o el aspecto morfológico del tumor, requieren de esfuerzos multicéntricos para generar resultados con la suficiente rapidez y fiabilidad, lo que incluye también la recogida sistemática de muestras biológicas y su almacenamiento en condiciones adecuadas. Aquellos centros que no se impliquen en este esfuerzo no podrán ofrecer a los pacientes las mejores opciones de tratamiento: la importancia de la investigación translacional y de la investigación clínica en red es ahora más clara que nunca.⁸⁵ Además, más allá de los ensayos clínicos, que siguen siendo la base para el conocimiento terapéutico, las nuevas herramientas informáticas y la capacidad de explotar grandes bases de datos puede generar datos observacionales útiles para la toma de decisiones clínicas en tiempo real, y existen ya experiencias en este sentido como *Cancer-Linq* en EE.UU. Esta visión no debe considerarse limitada al desarrollo de fármacos, porque será también necesaria para desarrollar e incorporar a la práctica clínica nuevos y mejores biomarcadores,

nuevas técnicas de imagen funcional, los nuevos radiofármacos, las mejoras quirúrgicas, los avances en radioterapia y la personalización de la prevención y el diagnóstico precoz.

CONCLUSIONES Y CUESTIONES PARA EL FUTURO

Aunque escribió Sófocles que el sueño es la única medicina efectiva,⁸⁶ no quisiera yo ser tan buen médico que los hiciera dormir a todos, así que me encamino a concluir este discurso con tres mensajes finales:

Primero, como he intentado exponer, el cáncer es una enfermedad fascinante, cambiante, que se comporta como un verdadero organismo vivo y se adapta de forma darwiniana a la presión selectiva que ejercemos con nuestros tratamientos. Cada vez tendremos mayor capacidad de analizar este cambio en nuestra actividad clínica y predecir mejor qué jugada tenemos que hacer en el tablero para adelantarnos a las estrategias de escape del tumor. Para interpretar mejor la relación entre la clínica y la biología, necesitaremos colaborar con otros profesionales en una visión integradora. La investigación debe ser la base de todos estos desarrollos; partiendo de los resultados de la investigación básica, los oncólogos debemos participar e impulsar la investigación clínica y translacional.

En segundo lugar, en un entorno rápidamente cambiante es imperativa la multidisciplinariedad y la colaboración en la asistencia clínica con todos los especialistas que diagnostican y tratan a los pacientes con cáncer: cirujanos, oncólogos radioterápicos, radiólogos, internistas, patólogos, cardiólogos, etc.. Y es fundamental que, a pesar de la especialización, no perdamos la visión global e

integradora del enfermo que siempre nos enseñaron y nos siguen mostrando los internistas. Frente a la visión de las especialidades como áreas estancas, los nuevos retos del tratamiento oncológico son el mejor ejemplo de la imperiosa necesidad de trabajar conjuntamente con la vista puesta en el paciente y no en la propia especialidad. Los oncólogos médicos no tenemos en nuestras manos las técnicas de otras especialidades: nuestras “técnicas” son o deberían ser el conocimiento profundo de la historia natural de la enfermedad y su biología, la concepción integral del paciente (especialmente importante en las situaciones de enfermedad grave), el rigor metodológico, la integración de la investigación en la asistencia, la formación y experiencia en el manejo de los fármacos y sus toxicidades, y, por supuesto, la visión interdisciplinar del tratamiento y el diagnóstico de la enfermedad.

Por último, tenemos que repensar y discutir como sociedad qué prioridades tenemos y cómo hacemos frente a los nuevos retos que supone abordar la epidemia social del cáncer y la complejidad y el coste creciente de su diagnóstico y tratamiento. Más allá de los debates a veces simplistas sobre los nuevos fármacos y sus precios, en nuestro sistema sanitario nos tendremos que plantear, entre otros retos, cómo ser capaces de recoger información sobre nuestros resultados, cómo integrar a las otras profesiones en el manejo de los pacientes, cómo hacer verdad la interdisciplinariedad, y cómo conjugar la especialización en el diagnóstico y tratamiento del paciente oncológico con la preeminencia que en el seguimiento del paciente debería tener la Atención Primaria. Y como sociedad, qué prioridades nos fijamos, cómo vamos a racionar los recursos limitados de los que disponemos, cómo vamos a evitar inequidades en su distribución y qué estamos dispuestos a invertir en el cuidado de los pacientes graves, en este caso los oncológicos, frente a otras demandas sociales o sanitarias.^{87,88} Una discusión que por supuesto

no es solo de los médicos, pero que tampoco se puede realizar sin ellos. En esa discusión también estamos y seguiremos estando los oncólogos médicos, asumiendo la responsabilidad social que nos obliga, pero cumpliendo también con nuestra obligación de servicio y de fidelidad a la confianza que en nosotros depositan los pacientes, que es al fin y al cabo el motivo por el que un día elegimos dedicarnos a esta profesión.

Muchas gracias por su atención.

REFERENCIAS

- ¹ Siddhartha Mukherjee. The emperor of all maladies. A biography of cancer. Fourth State, London, 2011.
- ² Hanahan, Weinberg. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100:57-70.
- ³ Tortora G, Sessa C, Scarpa A, Banerjee S. ESMO Handbook of translational research. ESMO Press, Vitanello-Lugano, 2015.
- ⁴ Lazebnik Y. What are the hallmarks of cancer? Nat Rev Cancer 2010; 10:232-233.
- ⁵ Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011; 144: 646-674.
- ⁶ Vogelstein B et al. Cancer genome landscapes. Science 2013; 339:1546
- ⁷ Vogelstein B, Kinzler KW. The path to cancer-three strikes and you're out. N Engl J Med 2015; 373:1895-1898.
- ⁸ Hoadley KA, Yau C, Wolf DM, y cols. Multiplatform analysis of 12 cancer types reveals molecular classification within and across tissues of origin. Cell 2014; 158:929-944.
- ⁹ The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. Nature 2014; 511:543-550.
- ¹⁰ The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. Nature 2012; 489:519-525.
- ¹¹ The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature 2012; 490:61-70.
- ¹² Gerlinger M, Horswell S, Larkin J, y cols. Nat Genet 2014; 46:225-233.
- ¹³ Waclaw B, Bozic I, Pittman ME y cols. A spatial model predicts that dispersal and cell turnover limit intratumour heterogeneity. Nature 2015; 525:261.
- ¹⁴ Gudem G, Van Loo P, Kremeyer B, y cols. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. Nature 2015; 520:353-357.
- ¹⁵ Ayala F, Dewar R, Kieran M, Kalluri R. Contribution of bone microenvironment to leukemogenesis and leukemia progression. Leukemia 2009; 23:2233-2241.
- ¹⁶ Mouw JK, Yui Y, Daminao L, y cols. Tissue mechanics modulates microRNA-dependent PTEN expression to regulate malignant progression. Nat Medicine 2014; 20:360-367.
- ¹⁷ Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. Nat Rev Cancer 2006; 6:392-401.
- ¹⁸ Adams S, Gray RJ, Demaria S, y cols. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer from two phase III

randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG2197 and ECOG1199. *J Clin Oncol* 2014; 32:2959-2966.

¹⁹Sonnenschein C, Soto AM. The aging of the 2000 and 2011 Hallmarks of cancer reviews: a critique. *J Biosci* 2013; 38:651-663.

²⁰Yates LR, Gerstung M, Knappskog S, y cols. Subclonal diversification of primary breast cancer revealed by multiregion sequencing. *Nat Med* 2015; 21:751-759.

²¹ Editorial. The future of cancer genomics. *Nat Medicine* 2015; 21:99

²² Chin L, Andersen JN, Futreal PA. Cancer genomics: from discovery science to personalized medicine. *Nat Medicine* 2011; 17:297-303

²³Hayes EL, Lewis-Wambi JS. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer: an overview of the proposed roles of noncoding RNA. *Breast Cancer Res* 2015; 17:40.

²⁴Piraino SW, Furney SJ. Beyond the exome: the role of non-coding somatic mutations in cancer. *Ann Oncol* 2016; 27:240-248.

²⁵Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, y cols. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406:747-752.

²⁶Prat A, Parker J, Karginova O, y cols. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 12:R68.

²⁷Wang Y, Waters J, Leung ML, y cols. Clonal evolution in breast cancer revealed by single nucleus genome sequencing. *Nature* 2014; 512:155-160.

²⁸Nielsen TO, Parker JS, Leung S, y cols. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16:5222-5232.

²⁹Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, y cols. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26:1533-1546.

³⁰Prat A, Pineda E, Adamo B, y cols. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast* 2015; 24Suppl2:S26-S35.

³¹Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, y cols. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783-792.

³²Verma S, Miles D, Gianni L, y cols. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:1783-1791.

-
- ³³Jackisch C, Piccart M, Gelber RD, y cols. HERA trial: 10-year follow up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive early breast cancer-Final analysis. SABCs 2015; PD5-01.
- ³⁴Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, y cols. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2014; 32:2100-2108.
- ³⁵Swain SM, Baselga J, Kim SB, y cols. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med 2015; 372:724-734.
- ³⁶Mendes D, Alves C, Afonso N y cols. The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer-a systematic review. Breast Cancer Res 2015; 17:140
- ³⁷Albanell J, González A, Ruiz-Borrego M, y cols. Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. Ann Oncol 2012; 23:625-631.
- ³⁸Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, y cols. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. N Engl J Med 2015; 372:2005-2014.
- ³⁹Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, y cols. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. Clin Cancer Res 2014; 20:1298-1305.
- ⁴⁰Johnston SRD. Enhancing endocrine therapy for hormone receptor-positive advanced breast cancer: cotargeting signaling pathways. J Natl Cancer Inst 2015; 107: djv212.
- ⁴¹Ma CX, Reinert T, Chmielewska R, Ellis MJ. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance. Nat Rev Cancer 2015; 15:261-275
- ⁴²Finn RS, Dering J, Conklin D, y cols. PD0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. Breast Cancer Res 2009; 11:R77.
- ⁴³Finn RS, Crown JP, Lang I, y cols. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol 2015; 16:25-35.

-
- ⁴⁴ Turner NC, Ro J, André F, y cols. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:209-219.
- ⁴⁵ Cheng YC, Ueno N. Improvement of survival and prospect of cure in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2012; 19:191-199.
- ⁴⁶ Seidensticker M, Garlip BB, Scholz S, y cols. Locally ablative treatment of breast cancer liver metastases: identification of factors influencing survival (the Mammary Cancer Microtherapy and Interventional Approaches (MAMMA MIA) study). *BMC Cancer* 2015; 15:517.
- ⁴⁷ Sledge GW. Curing metastatic breast cancer. *J Oncol Practice* 2016; 12:6-11
- ⁴⁸ Masters GA, Temin S, Azzoli CG, y cols. Systemic therapy for stage IV non-small cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015; 33:3488-3515
- ⁴⁹ Paez JG, Jänne PA, Lee JC, y cols. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304:1497-1500
- ⁵⁰ Shaw AT, Beow YY, Mino-Kenudson M, y cols. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009; 27:4247-4253.
- ⁵¹ Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, y cols. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:1693-1703.
- ⁵² Shaw AT, Kim DW, Mehra R, y cols. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 370:1189-1197.
- ⁵³ Gainor JF, Tan DS, De Pas T, y cols. Progression-free and overall survival in ALK-positive NSCLC patients treated with sequential crizotinib and ceritinib. *Clin Cancer Res* 2015; 21:2745-2752.
- ⁵⁴ Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, y cols. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:1963-1971.
- ⁵⁵ Califano R, Abidin A, Tariq N, y cols. Beyond EGFR and ALK inhibition: unravelling and exploiting novel genetic alterations in advanced non small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2015; 41:401-411
- ⁵⁶ Paik PK, Drilon A, Fan PD, y cols. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov* 2015; 5:842-849.
- ⁵⁷ Awad MM. Understanding the pathway: impaired c-Met receptor degradation mediated by MET exon 14 mutations in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; pii: JCO642777. [pre-publicación online]

-
- ⁵⁸ Liu X, Jia Y, Stoopler MB, y cols. Next-generation sequencing of pulmonary sarcomatoid carcinoma reveals high frequency of actionable MET gene mutations. *J Clin Oncol* 2015; pii: JCO.2015.62.0674. [pre-publicación online]
- ⁵⁹ Mazières J, Barlesi F, Filleron T y cols. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. *Ann Oncol* 2015; 27:281-286.
- ⁶⁰ Hall RD, Le TM, Haggstrom DE, Gentzler RD. Angiogenesis inhibition as a therapeutic strategy in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4:515-523.
- ⁶¹ Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015; 348:56-61.
- ⁶² Herbst RS, Baas P, Kim DW, y cols. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7 [Epub ahead of print]
- ⁶³ Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, y cols. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1627-1639.
- ⁶⁴ Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, y cols. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:123-135.
- ⁶⁵ Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, y cols. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015; 348:124-128.
- ⁶⁶ Arnedos M, Vicier C, Loi S, y cols. Precision medicine for metastatic breast cancer-limitations and solutions. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:693-704.
- ⁶⁷ André F, Bachelot T, Commo F, y cols. Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: a multicentre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER). *Lancet Oncol* 2014; 15:267-274.
- ⁶⁸ Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, y cols. Molecularly targeted therapy base don tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:1324-1334.
- ⁶⁹ Redig AJ, Jänne PA. Basket trials and the evolution of clinical trial design in an era of genomic Medicine. *J Clin Oncol* 2015; 33:1-2

-
- ⁷⁰Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AM, y cols. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax* 2016; 71:177-184.
- ⁷¹Beleen K, Zwart W, Linn SC. Can predictive biomarkers in breast cancer guide adjuvant endocrine therapy? *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9:529-541.
- ⁷²Loi S, Michiels S, Baselga J, y cols. PIK3CA genotype and PIK3CA mutation-related gene signature and response to everolimus and letrozole in estrogen receptor positive breast cancer. *PLoS One* 2013; 8:e53292
- ⁷³Schiavon G, Hrebien S, Garcia-Murillas I, y cols. Analysis of ESR1 mutation in circulating tumor DNA demonstrates evolution during therapy for metastatic breast cancer. *Sci Transl Med* 2015; 7:313ra182.
- ⁷⁴Jeselschohn R, Buchwalter G, De Angelis C, y cols. ESR1 mutations-a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12:573-583.
- ⁷⁵Garcia-Murillas I, Schiavon G, Weigelt B, y cols. Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer. *Science Transl Med* 2015; 7:302ra133
- ⁷⁶Bidard FC, Peeters DJ, Fehm T y cols. Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014; 15:406-414.
- ⁷⁷Zardavas D, Maetens M, Irrthum A, y cols. The AURORA initiative for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2014; 111:1881-1887.
- ⁷⁸Jänne PA, Yang JC, Kim DW, y cols. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:1689-1699.
- ⁷⁹Thress KS, Paweletz CP, Felip E, y cols. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat Med* 2015; 21:560-562.
- ⁸⁰Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:7-30.
- ⁸¹American Society of Clinical Oncology. Shaping the future of Oncology: envisioning cancer care in 2030. Acceso en: <http://www.asco.org/sites/default/files/shapingfuture-lowres.pdf>
- ⁸²Sociedad Española de Oncología Médica. Plan de Futuro de la Oncología Médica. 2015
- ⁸³Bardia A, Aieas ET, Zhang Z, y cols. Comparison of breast cancer recurrence risk and cardiovascular disease incidence risk among postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131:907-914.

⁸⁴ Sociedad Española de Oncología Médica. Plan Integral de atención a largos supervivientes de cancer. 2013.

⁸⁵ American Society of Clinical Oncology. Accelerating progress against cancer: ASCO's Blueprint for Cancer Research in the Next Decade. 2011. Acceso en: <http://www.asco.org/sites/default/files/blueprint.pdf>

⁸⁶ Sofocles. Filoctetes, 766

⁸⁷ Bognar G, Hirose I. The Ethics of Health Care Rationing. An introduction. Routledge, New York, 2014.

⁸⁸ Pellegrino ED. Rationing health care: inherent conflicts with the concept of Justice. En: The Ethics of Managed Care: Professional integrity and patient right. WB Bodenson, JW Jones (Eds.). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2002.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

Ilmo. Sr. D. Vicente Vicente