

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE SALAMANCA

**PASADO Y PRESENTE DEL DIAGNÓSTICO
ANATOMO-PATOLÓGICO**

DISCURSO

para la recepción de la Académica Electa

ILMA. DRA. DÑA. MARÍA DOLORES LUDEÑA DE LA CRUZ

y contestación del

Ilmo. Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández
Académico de número de la Real Academia
de Medicina de Salamanca



SALAMANCA, 2024

Printed in Spain. Impreso en España
Depósito legal: S. 265-2024

NUEVA GRAFICESA
Avda. de la Aldehuela, 80
37003 Salamanca

ÍNDICE

Preámbulo y Agradecimientos	9
Marco conceptual.....	15
El origen del diagnóstico Anatomo-patológico ..	17
Etapa Mágico-Religiosa	17
Etapa Humoral	18
Etapa Orgánica	21
Etapa Tisular	24
Etapa Celular	26
Presente del diagnóstico Anatomo-patológico ..	29
Etapa Molecular	29
Biomarcadores	32
Biopsia Líquida	34
Patología Digital	35
Epílogo	37
Bibliografía	39

Discurso de contestación del Ilmo. Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández	45
Bibliografía	69

PREÁMBULO Y AGRADECIMIENTOS

Excmo. Sr. Presidente;
Excmas. e Ilmas. Autoridades;
Ilmas. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos;
Querida Familia, compañeros y amigos todos;
Señoras y Señores.

Quiero comenzar diciendo que es un inmenso honor para mí pasar a formar parte de la real Academia de Medicina de Salamanca, institución de magnífica trayectoria y gran prestigio. Por aceptarme de forma unánime, creo imprescindible trasladar a toda la corporación mi más sincero agradecimiento. Gracias, muy en particular, a los académicos de número Drs. D. Cándido Martín Luengo, D. Ángel Sánchez Rodríguez y D. Juan Jesús Cruz Hernández, que benévolamente debieron ver en mi trayectoria académica y profesional méritos suficientes para apoyar y promover mi candidatura a ocupar la silla de Anatomía Patológica de esta

excelentísima corporación. Con esta trayectoria quisiera comenzar esta alocución, que pretendo que sea breve, para esforzarme en justificar, con mis aportaciones al campo de la Patología, la propuesta de mis queridos compañeros y amigos.

Se atribuye a Séneca la frase: “la gratitud es la memoria del corazón”, por ello considero un deber ineludible agradecer a los que han contribuido, con su ejemplo y apoyo, a que yo alcance el reconocimiento que hoy me ofrece generosamente la academia.

Cuando fui estudiante de Medicina, me impresionó particularmente la escultura ubicada frente a la facultad de la universidad Complutense, en la que un hombre a caballo recoge la antorcha de un exhausto atleta. Con su llama encendida, esta antorcha simboliza el conocimiento y la pasión por la investigación que se pasa de una generación de médicos e investigadores a la siguiente. Es una representación visual poderosa de cómo cada nueva generación de profesionales de la salud y científicos asume el desafío de avanzar en la comprensión y el tratamiento de enfermedades, llevando adelante el legado de aquellos que los precedieron. Considero un honor que mis maestros los Profs. D. Agustín Bullón Ramírez y D. Jaime Merchán Cifuentes recibieran esta antorcha directamente de D. Fernando de Castro, y por tanto de la escuela neurohistológica española de

Cajal. Ellos me transmitieron, desde el magisterio de nuestro premio Nobel, el amor por el trabajo bien hecho, junto a las bases del método científico. Los quiero recordar ahora con la admiración, el agradecimiento y el cariño que sin duda merecen.

A toda mi familia debo agradecer el apoyo que me han brindado durante muchos años, y en especial a mis hijos y a Miguel Merchán, mi esposo, médico, académico y compañero. Miguel ha sido y es el mayor complemento y apoyo a lo largo de mi vida. Sin su apoyo, cariño y generosidad no podría haber llegado hasta aquí. Gracias, Miguel.

En los años setenta realicé mis estudios de licenciatura en la Facultad de Medicina y el Hospital Clínico de San Carlos, en la Universidad Complutense de Madrid. Mi vocación por la anatomía microscópica se manifestó de forma muy temprana durante el segundo curso de la licenciatura, tras la realización de un cursillo de técnicas histológicas que me permitió ingresar como alumna interna en la cátedra de histología. En tercer curso me incorporé al Servicio de Anatomía Patológica, como alumna interna por oposición, bajo la dirección del catedrático de la asignatura y jefe del departamento Prof. Bullón Ramírez, al que, como dije, considero mi maestro. El potente y pionero servicio creado bajo su dirección, en el Hospital de San Carlos, disponía ya entonces

de las más modernas instalaciones y facilidades para la investigación, incluyendo la entonces emergente técnica de microscopía electrónica, en cuya sección, a cargo del Prof. D. Jaime Merchán Cifuentes, me inicié durante la licenciatura en los trabajos de investigación.

Tras finalizar mis estudios de Medicina, y superar el examen MIR, realicé la especialidad en el mismo hospital de San Carlos, obteniendo mi acreditación como especialista en 1981. Durante este periodo realicé también mi Tesis doctoral, obteniendo la calificación de sobresaliente cum laude y premio extraordinario.

A finales de 1981 me traslado a Salamanca, incorporándome primero como Prof. ayudante, y posteriormente como Profesor Titular y jefe de Sección, al Departamento de Anatomía Patológica del hospital clínico, dirigido por el Prof. Bullón Sopelana. Finalmente, en 2012 obtuve la cátedra por oposición de Anatomía Patológica, y en el 2018 la Jefatura de Servicio, cargos que desempeño en la actualidad.

En estos años he participado en 32 proyectos de investigación financiados por entidades públicas nacionales e internacionales en régimen competitivo, en 16 de ellos como investigadora principal. He publicado más de 120 trabajos de investigación con un elevado número de citas, participado en 8 libros, di-

rigido 20 tesis doctorales y obtenido seis sexenios de investigación.

No puedo finalizar esta parte de mi discurso sin agradecer a los compañeros del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Salamanca el afecto y apoyo incondicional que me han prestado durante todos estos años. Finalmente agradecer, como no, a la Universidad de Salamanca y a su Hospital Universitario, el haberme proporcionado el marco más adecuado para el desarrollo de mi carrera profesional e investigadora.

MARCO CONCEPTUAL

La Anatomía Patológica, o simplemente Patología, como se la conoce en la mayoría de los países de habla inglesa, es la rama de la medicina que se dedica al estudio de las alteraciones estructurales que se producen en el cuerpo humano como resultado de las enfermedades.

Etimológicamente “patología” deriva de las raíces griegas *pathos* (πάθος) y *logos* (λόγος), Es decir “la doctrina de los padecimientos”.

Nosología es la doctrina de las enfermedades, pero normalmente no se hace diferencia entre padecimiento y enfermedad. Aunque se puede hacer la distinción de que la enfermedad es el proceso, y el padecimiento el estado que queda tras padecer la enfermedad.

Desde que el hombre existe, le acompañan la enfermedad y el padecimiento, de ahí que desde el inicio de los tiempos se haya tratado de desentrañar su génesis. Tras milenios de desarrollos empíricos y

tanteos teóricos, finalmente la medicina ha alcanzado la categoría de ciencia: se centra en el conocimiento de la esencia de las enfermedades, de sus causas y manifestaciones y de su posible tratamiento. Lo hace estudiando la estructura y las funciones del cuerpo humano. Conviene aquí remarcar la importancia de utilizar, como principio organizativo de esta exposición, la potencia semántica del término “estructura”, que se refiere a la disposición, organización o configuración de elementos que forman parte de un todo.

Dentro de todo este proceso, la Patología ha ido evolucionando, al paso de los avances tecnológicos, en los diferentes niveles de organización de la materia viva, desde su inicio con el estudio macroscópico (es decir a simple vista), pasando por el nivel tisular o histológico (con el microscopio desde el siglo XVII), a los niveles celular y molecular (en la actualidad).

EL ORIGEN DEL DIAGNÓSTICO ANATOMO-PATOLÓGICO

Las autopsias han supuesto y suponen una fuente de información crucial en el desarrollo de la Anatomía Patológica y en el conjunto del saber médico. Con independencia de los grandes avances en el diagnóstico bioquímico y por imagen, la correlación anatomo-clínica post-mortem sigue siendo una herramienta clave para el conocimiento de las enfermedades, el entrenamiento asistencial de los médicos clínicos, y el control de calidad de la medicina hospitalaria.

Etapa Mágico-Religiosa

Los antiguos egipcios practicaban autopsias como parte de sus rituales funerarios y procesos de embalsamamiento. Los embalsamadores egipcios, conocidos como “tarólogos” o “sacerdotes de Anubis”, preparaban los cuerpos para la vida después de la muerte. En **China**, durante la dinastía Han (206 a.C. - 220 d.C.), se practicaba la disección de

cadáveres para comprender la anatomía humana y la patología de enfermedades y para determinar las causas de la muerte y resolver disputas legales (medicina forense).

El concepto de enfermedad en esta larga etapa, al igual que otros muchos fenómenos de la naturaleza, se convierte en refractaria al análisis lógico cuando se la interpreta como castigo divino. La enfermedad se produciría por la entrada en el cuerpo de un espíritu o ser demoníaco que necesita ser expulsado. Por ello este largo periodo fue denominado por Sir James George Frazer en su obra *The Golden Bough* (*La Rama Dorada*), en 1890, como **etapa mágico-religiosa**.

Etapa Humoral

En el siglo V, en la **Grecia** de Sócrates, Platón y Aristóteles, se plantea la explicación de los fenómenos naturales a partir de la razón y la exploración de la naturaleza, generándose una alternativa a lo basado en lo sobrenatural. Comienza ahí la **etapa humoral** del conocimiento médico. Hipócrates (460-370 a.C.), considerado el padre de la Medicina, aplica el principio de racionalidad y ética a la enseñanza y práctica médicas. Estudia los síntomas clínicos y establece métodos diagnósticos. En esta etapa se des-

criben los que se consideran los 4 humores básicos: la sangre, la flema, la bilis amarilla y la bilis negra, estableciendo una causalidad entre la enfermedad y un desequilibrio entre los mismos. De esta época proceden también los aforismos y conceptos éticos de la práctica médica como el juramento hipocrático. Este abordaje del concepto de la enfermedad se traslada a **Roma**. Figuras como Celso (53 a.C.-7 d.C.), describe los 4 signos cardinales de la inflamación (dolor, calor, tumor y rubor), a los que posteriormente Galeno (130-200 d.C.) añade la *función lesa* y generan las primeras observaciones de los cambios estructurales del organismo ocasionados por la enfermedad. En este contexto, Galeno añadió a la teoría de los humores la idea de los temperamentos. Según Galeno, los humores se correspondían con cuatro temperamentos básicos: sanguíneo, flemático, colérico y melancólico. Cada uno de estos temperamentos estaba asociado con un desequilibrio congénito o deficiencia entre los humores y supone en realidad la primera visión genética empírica de la predisposición a enfermar.

En la **Edad Media**, tanto en Occidente como en Oriente Medio, el cuerpo era considerado como el templo del alma y, por lo tanto, merecía un profundo respeto y cuidado. Además, se creía que el cuerpo debía permanecer intacto para la resurrección

en el Juicio Final, un concepto central en la teología cristiana medieval. De este modo en este largo periodo las prohibiciones y restricciones en torno a la manipulación del cuerpo humano, impiden la investigación post mortem.

En **Oriente Medio**, bajo la influencia del Islam, también existían concepciones similares sobre el cuerpo humano y su sacralidad. El Islam considera que el cuerpo humano es una creación divina y debe ser tratado con respeto y reverencia. Por lo tanto, cualquier práctica que implicara la disección o manipulación del cuerpo humano después de la muerte era prohibida por ser una violación de esta sacralidad. Avicena (980-1037), cuyo nombre completo era Abū ‘Alī al-Ḥusayn ibn ‘Abd Allāh ibn Sīnā, (أبو علي بن الحسين بن عبد الله بن سينا), fue un destacado filósofo, médico y científico persa que vivió en el siglo XI y escribió la obra monumental “El Canon de Medicina” (Al-Qanun fi al-Tibb), que se convirtió en un texto de referencia en el mundo islámico y europeo durante siglos. En su obra médica, defendía la importancia de la observación empírica y la investigación científica para comprender la naturaleza del cuerpo y las enfermedades que lo afectan.

No poco de lo que elaboraron los persas en medicina, se remonta a una larga y compleja tradición

de medicina y cirugía empíricas en India. La *Sushruta samhita*, por ejemplo, es un extenso tratado de medicina y cirugía, recopilado hacia el s. IV de nuestra era, pero cuyo origen se remonta seguramente hasta el siglo III a.C. Incluye este texto consideraciones de medicina preventiva, recomendación del ejercicio físico y de prácticas higiénicas, y se hizo famoso sobre todo por las técnicas quirúrgicas que describe, y por la convicción de que el estudio de cadáveres ha de ser parte fundamental de la formación de un médico. En India no había mayores tabúes en relación con el cuerpo humano que obstaculizasen su estudio.

Etapa Orgánica

En la **historia moderna** (siglos XV al XVIII), uno de los primeros documentos en los que se expresa el interés por conocer las lesiones orgánicas en la disección del cadáver, es el libro del florentino Antonio Benivieni (1440-1502) *De Abditis Nonnullis Ac Mirandis Morborum Et Sanationum Causis* (Sobre algunas causas ocultas y maravillosas de enfermedades y curaciones), publicado en 1507. Por este motivo muchos historiadores de la medicina le consideran el padre de la Anatomía Patológica. Su libro es uno de los primeros que tratan de las alteraciones morfológicas de los órganos en relación con los

síntomas clínicos. Contiene los protocolos de más de 15 autopsias, acompañados de una breve descripción clínica de la enfermedad, por desgracia a veces demasiado breve. Con Benivieni se inicia el uso del método anatomo-clínico, clave y fundamento para el avance científico de la medicina.

El **Renacimiento** genera un periodo de profundos cambios en el mundo occidental, marcando el inicio de una nueva era de libertad intelectual. Durante esta época, se permitió cuestionar las teorías clásicas establecidas por figuras como Hipócrates o Galeno. Vesalio (1514-1564) desafió las restricciones culturales y religiosas al llevar a cabo disecciones de cadáveres humanos, obteniendo un conocimiento más preciso de la estructura real del cuerpo humano, tal como lo documentó en su grandiosa obra *De Humanis Corpori Fabrica* publicado en 1543. Con los anatomistas renacentistas entramos en la **etapa orgánica** de la medicina, en la que, tras las descripciones de las primeras lesiones (fracturas óseas, heridas de guerra, úlceras cutáneas, enfermedades infecciosas, etc.), se vislumbra ya la generación del cuerpo de doctrina de la Anatomía Patológica.

En España se tiene constancia de la realización de autopsias en el siglo XIV en Lérida. En el siglo XV Porcel realiza en Zaragoza 5 autopsias de apestados. En esta época se podían hacer autopsias con dis-

pensa de los Reyes Católicos. La autorización real para realizar autopsias generalmente se otorgaba en circunstancias excepcionales o en situaciones de interés público, como brotes de enfermedades contagiosas, como la peste. Estas autopsias pertenecen a la segunda etapa de la Anatomía Patológica, o fase del hallazgo buscado. Se hacen autopsias analizando las lesiones que permitan comprender los fundamentos fisiopatológicos de la enfermedad.

Pedro Jimeno (1515-1551), junto con Francisco Valles (Vallesius) “el divino”, médico de Felipe II, realizan autopsias buscando el fundamento conceptual de los modos de enfermar y la explicación del trasfondo lesional de los síntomas.

En el siglo XVII se prosigue con la empresa acometida en el siglo anterior, y el documento anatómico por excelencia de esa época es sin duda el *Sepulchretum* del Ginebrino Teofilo Bonet (1620-1689). En las dos ediciones del *Sepulchretum* (1679 y 1700) se hallan reunidas y comentadas todas las observaciones clínicas con informe necrópsico publicadas durante los siglos XVI y XVII. Recapitula este magnífico texto las autopsias de Antonio Benivieni, Francis Glisson, Thomas Willis, Francisco Díaz Riolano, Andrea Vesalio y Joahn Jakob Wepfer entre otros.

Pero sin duda los estudios que constituyen el verdadero punto de partida de la Patología como ciencia, y por tanto de la que conocemos como “Patología Anatomo-clínica” moderna, es sin duda el trabajo del italiano Giovanni Batista Morgagni (1682-1771). Su obra *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis* publica los resultados del estudio de 700 autopsias con correlación anatomo-clínica. Estudia las causas, la lesión, los síntomas y la evolución de la enfermedad. Todos los datos de las autopsias y de los síntomas clínicos son descritos minuciosamente, estableciendo la correlación entre los síntomas y las lesiones anatómicas. Las descripciones de aneurismas, hemorragias cerebrales, quistes de ovario, cirrosis hepática, etc. generaron de forma temprana los principios de la medicina basada en la evidencia.

Etapa Tisular

En los siglos XVII y XVIII, Robert Hooke (1635), a los hermanos Hans y Zacharias Janssen (1590) y Antony van Leeuwenhoek (1631-1723) desarrollan el microscopio, y este último realiza tinciones con safranina y describe las fibras musculares. Marcello Malpighi (1624-1694), describe los capilares, las capas de la piel y la histología del bazo. El reconocimiento de que los órganos están formados por teji-

dos, y de que su alteración puede determinar las bases del enfermar, da paso, por tanto, a la llamada **Etap a tisular** de la Medicina. Pero sin duda quien generó este cambio conceptual con más claridad con la aparición de la óptica acromática fue Xavier Bichat (1771-1802), quien en su libro *Traité des membranes*, publicado en 1800, describe hasta 21 tipos diferentes de tejidos según diferentes características químicas. Murió muy joven, antes de cumplir 31 años, pero ya estaba tendido el puente entre la patología macroscópica u orgánica y la patología tisular y celular. El escocés Matthew Baillie (1760-1823) publica el primer manual moderno de nuestra especialidad, titulado *Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body* (Anatomía patológica de algunas de las partes más importantes del cuerpo humano), publicado por primera vez en 1793 describió detalladamente una amplia gama de enfermedades y lesiones observadas en diversos órganos humanos, sentando las bases para el estudio sistemático de la patología.

A partir del **siglo XIX**, los médicos comenzaron a asociar rutinariamente características morfológicas específicas con las enfermedades, lo que a su vez facilitó un diagnóstico más preciso y la implementación de tratamientos más efectivos. Este cambio en la comprensión de las enfermedades también

influyó en la terminología médica, ya que las enfermedades comenzaron a ser denominadas de acuerdo con las alteraciones anatómicas, histológicas o subcelulares que las caracterizaban. Como ejemplo, enfermedades como la tuberculosis, que antes se conocían principalmente por sus síntomas clínicos (“Tisis”, del griego *phthisis*, que significa consumición o destrucción), pasaron a ser entendidas como causadas por la infección bacteriana *Mycobacterium tuberculosis*, y se denominaron en consecuencia.

Etapa Celular

Los avances en los métodos de tinción y corte, y fundamentalmente la aparición de la óptica plana y apocromática, hacen posible la descripción de detalles celulares y provocan ya a finales del siglo **XIX** y **principios del XX** el progreso hacia la etapa de la **Patología Celular**, que considera a la célula como la unidad estructural y funcional del enfermar. A partir de este momento ya la Anatomía Patológica abarca, para comprender la enfermedad, todos los niveles de organización de la materia (molecular, tisular y orgánico), y esta concepción se convierte en el siglo pasado en el paradigma que rige también el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento médico.

Esta visión holística de las lesiones se debe en buena parte a Rudolf Virchow (1821-1902), que establece de forma concluyente la Histopatología como método diagnóstico. Virchow puso de relieve que las enfermedades son producidas por los trastornos de la estructura y función de la célula, y por ello se le considera, entre otras cosas, el padre de la Patología Celular. Con Rudolf Virchow la Anatomía Patológica alcanzó una supremacía no conocida hasta ese momento. Sin embargo a pesar de la supremacía de Alemania en la primera mitad del siglo pasado en todos los aspectos del conocimiento, España contribuyó también de forma decisiva al avance en esta línea de pensamiento al incluir D. Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) tras el debate entre el reticularismo y el neuronismo, el tejido nervioso dentro del ámbito de la teoría celular. Cajal describió los primeros tumores gliales y fenómenos como la diapédesis, descrita y magistralmente ilustrada en su obra *Manual de Histología Normal y Técnica Micrográfica*, publicado en 1904. Su escuela cuenta con numerosos y prestigiosos pioneros de la patología, con importantes aportaciones científicas a nuestro campo de estudio. Destacaría entre otros a uno de sus últimos, aunque poco conocido, discípulo, el Dr. José Luis Arteta (1912-1957), que fue

pionero, en nuestro país, de la Anatomía Patológica diagnóstica peroperatoria en el ámbito hospitalario y colaboró con D. Carlos Jiménez Díaz y D. Gregorio Marañón. Además de su labor investigadora, Arteta también desempeñó un papel importante como docente y formador de anatomopatólogos en España. Su legado incluye no sólo sus contribuciones científicas, sino también su influencia en la formación de futuras generaciones de profesionales en el campo de la anatomía patológica.

Producto de esta larga evolución, surge en el siglo pasado la “Patología Quirúrgica hospitalaria”, con el estudio sistemático de las biopsias en sus diferentes versiones y de la citología exfoliativa (George Papanicolau, 1883-1962).

PRESENTE DEL DIAGNÓSTICO ANATOMO - PATOLÓGICO

Etapas Moleculares

Los mundos de la biología y de la patología se transforman cuando en 1953 Watson y Crick describen la estructura del ADN celular. La vinculación a la genética y a la medicina se vuelve indiscutible cuando Nowell y Hungerford (1960) descubren el cromosoma Filadelfia como anomalía relacionada con la leucemia mieloide crónica.

Se desarrollan las técnicas de ADN recombinante (1972), y surge la técnica de reacción en cadena de la polimerasa o PCR (Polymerase Chain Reaction) como cambio en la genética molecular diagnóstica. El proyecto genoma humano fue completado en 2003, y fue un logro colaborativo de investigadores de todo el mundo que marcó un hito importante en nuestra comprensión de la patología humana. Con ello entramos en la actual **etapa molecular**, tanto para investigación de las enfermedades como para su diagnóstico y su tratamiento.

La Biología Molecular y las llamadas ciencias “ómicas”: genómica, proteómica, transcriptómica, epigenómica, farmacogenómica etc., han permitido generar lo que hoy es conocido como Anatomía Patológica de precisión. Este término se refiere a un enfoque médico que utiliza información genómica, molecular y celular para personalizar el diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades, en función de las características específicas de cada paciente. En lugar de tratar a los pacientes en función de categorías generales de enfermedades, la patología de precisión considera las diferencias genéticas, moleculares y ambientales únicas de cada individuo. En este sentido, en cierto modo, se regresa a las ideas basadas en la antropológica visión de D. Gregorio Marañón, en el sentido de que cada paciente es “único”, y el objeto de la práctica médica es el paciente, y no la enfermedad. La multitud de parámetros de análisis en el diagnóstico anatomo-patológico actual incluye, además de los cambios moleculares, el entorno socioeconómico en el que se mueve el paciente, siendo importante la integración de los datos del individuo con el medio ambiente, para lo que la inteligencia artificial (IA) tiene y tendrá en el futuro un papel fundamental.

Actualmente se han identificado múltiples genes relacionados con enfermedades y tumores, clasifi-

cándose ya muchas de ellas por su alteración molecular.

El diagnóstico anatomopatológico, en plena etapa de la medicina molecular, es el resultado de la integración de técnicas y saberes diferentes. Más que nunca es importante integrar la historia clínica y las imágenes radiológicas con los resultados del estudio anatomopatológico, incluidos los resultados de las técnicas moleculares.

En la actualidad las técnicas de análisis molecular utilizadas en Anatomía Patológica para el diagnóstico son muy diversas, desde la Inmunohistoquímica (IHQ) a la secuenciación masiva o ultrasecuenciación, denominada NGS de las siglas en inglés Next Generation Sequencing, pasando por la hibridación in situ con fluorescencia (FISH), PCR a tiempo real, PCR digital y secuenciación Sanger.

La medicina de precisión, con la Anatomía Patológica de precisión a la cabeza, ha supuesto un cambio en la concepción de la enfermedad y del tratamiento de muchas enfermedades, sobre todo del cáncer. Nos permite no solo un diagnóstico *ad hoc*, sino también un tratamiento personalizado, un seguimiento y monitorización del paciente que garantiza la mayor eficacia y la investigación de los tratamientos.

Biomarcadores

El frente estratégico más avanzado es actualmente la patología molecular “oncológica” y el estudio de los **biomarcadores** tumorales, donde nuestra especialidad, trabajando en equipo con la oncología avanzada, ha logrado los mejores logros. El descubrimiento de marcas moleculares de cada tipo histológico de cáncer multiplica la eficacia en el tratamiento de muchos tumores. La esencia de este abordaje diagnóstico es evidentemente la de detectar alteraciones moleculares en genes diana, y administrar los fármacos más eficaces, en la posología más efectiva para cada paciente.

El desarrollo de terapias dirigidas se debe a los enormes avances en la caracterización del genoma tumoral, resultante fundamentalmente de los avances tecnológicos en la secuenciación masiva. Hoy día la comercialización de esta nueva tecnología de secuenciación ha permitido que los estudios de los perfiles genómicos tumorales sean relativamente accesibles para los pacientes con cáncer en la mayoría de los países desarrollados. En el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Salamanca disponemos de forma rutinaria de estas técnicas de ultra secuenciación masiva, lo que nos permite un diagnóstico molecular amplio de cara al tratamiento oncológico personalizado.

La adquisición de esta nueva técnica de diagnóstico se debe al apoyo y empuje del Servicio de Oncología, de la Gerencia de nuestro hospital y de la Consejería de Sanidad de nuestra comunidad. Hemos de enorgullecernos por ello, porque redundará en coeficientes de supervivencia mayores cada vez y en la aplicación de tratamientos más efectivos y menos agresivos.

La Ultrasecuenciación, permite un estudio genómico tumoral completo, identificando no sólo las mutaciones somáticas, sino también las alteraciones en el número de copias y los reordenamientos genéticos, todo al mismo tiempo y en una sola determinación. Solo necesitamos escasa cantidad de ADN y /o ARN para poder determinar el estado genómico de un elevado número de genes. Actualmente el panel utilizado de rutina en nuestro laboratorio es de 52 genes, que incluye la mayoría de los biomarcadores somáticos más relevantes para tumores sólidos, si bien ya tenemos paneles de 161, 500 genes e incluso de más, validados para diagnóstico.

Su uso permite también la detección de otras mutaciones emergentes, cobrando especial interés últimamente la mutación HER2 o firmas génicas como inestabilidad de microsatélites (MSI), o la carga mutacional (TMB), que permiten evaluar la respuesta de los pacientes a la inmunoterapia.

Biopsia líquida

La **Biopsia líquida**, es otro gran avance diagnóstico no invasivo que consiste en el estudio del ADN tumoral ya sea de las células tumorales circulantes o del ADN tumoral circulante (ADNtc). Este último es el que más se utiliza actualmente en los laboratorios de Anatomía Patológica. El ADN circulante lo podemos encontrar en los líquidos como sangre, orina, líquido ascítico, pleural etc.

También ha sido clave en el avance de los conocimientos de los tumores, siendo el concepto de la “heterogeneidad” uno de ellos. Por otro lado, muchos de los tumores tratados con fármacos específicos desarrollan resistencias adquiridas por su heterogeneidad, o por la evolución del propio tumor. Esto hace que sea necesario obtener muestras seriadas, siendo en esta situación la biopsia líquida algo fundamental.

Con la biopsia líquida es posible realizar el seguimiento de la enfermedad en los casos de monitorización de la respuesta al tratamiento, buscar perfiles genéticos para predecir patrones de resistencia a fármacos, determinar enfermedad mínima residual, abordaje y cribado en personas de riesgo, etc.

Patología digital

La digitalización de las imágenes de Anatomía Patológica para el diagnóstico, hace que podamos almacenar en el ordenador gran cantidad de datos sobre la misma. A esta imagen digital podemos aplicar programas de morfometría, algoritmos de reconocimiento de patrones, cuantificación de estructuras, etc.

La Inteligencia artificial (IA) en Anatomía Patológica aprende con los datos que le proporcionamos al digitalizar las preparaciones histológicas, y a partir también de los datos moleculares. Es capaz de establecer “modelos morfológicos y génicos predictivos” a través de patrones que nos ayudarán al diagnóstico morfológico y molecular, además de caracterizar “el peso” que tienen los diferentes parámetros analizados. Existe consenso generalizado entre los patólogos sobre la profunda transformación que va a sufrir la Anatomía Patológica en esta década.

La Inteligencia artificial es una herramienta que va a ayudar al patólogo a diagnosticar mejor y con mayor precisión, pero no sustituirá al patólogo, ya que deben ser supervisados siempre por él.

Es importante tener en cuenta que todos estos cambios que se están produciendo en nuestro

sistema sanitario, están integrados en el marco legal europeo y nacional, que garantiza la accesibilidad, eficiencia y equidad de nuestro sistema sanitario, predominantemente público y con cobertura universal.

EPÍLOGO

Excmo. Sr. Presidente; Excmas. e Ilmas. Autoridades; Ilmas. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos; Señoras y Señores: en esta intervención he tratado de ofrecer una perspectiva histórica de la evolución de nuestra especialidad hasta el momento actual, con el fin de dar una idea del punto al que nuestros predecesores en la investigación del enfermar y la tecnología nos han llevado.

Pensamos, sin embargo, que la revolución a la que estamos asistiendo no debe hacernos olvidar nuestros orígenes, y que nuestro fin, compartido con los médicos de la antigüedad, es en definitiva la lucha contra el enfermar y el bienestar de nuestros pacientes.

A pesar de los avances científicos y tecnológicos que están cambiando la medicina y la forma de diagnosticar, los estudios básicos y generales de la Anatomía Patológica son todavía fundamentales. La autopsia sigue siendo un procedimiento fundamental para el avance de la medicina, proporcionando

abundante material de estudio y permitiéndonos estudiar en su totalidad la enfermedad y las lesiones.

La patología molecular nos ofrece un salto conceptual en el diagnóstico anatomopatológico. Necesitamos trabajar conjuntamente con otras especialidades médicas y con otros especialistas, pero siempre sin olvidar que, como dijo Galeno, “El médico debe conocer no sólo la enfermedad que está tratando, sino también a la persona que tiene la enfermedad”.

He dicho.

BIBLIOGRAFÍA

- Ambrogio C, Barbacid M and Santamaría D. “In vivo oncogenic conflict triggered by co-existing KRAS and EGFR activating mutations in lung adenocarcinoma”. *Oncogene* 2017. 36:2309-2318.
- Berbís MA, McClintock DS, Bychkov A et al. Computational pathology in 2030: a Delphi study forecasting the role of AI in pathology within the next decade e *BioMedicine* 2023. 88:104427. <<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104427>. www.thelancet.com>.
- Cappuzzo F, Bermis L and Varella García M. “Her2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-lung-cancer”. *N. Engl J Med.* 2006. 354(24): 2619-2621. Doi:10.1056/NEJMc060020.
- Chinchilla LM, Sayagués JM, González I, et al. “Prognostic Impact of EGFR Amplification and Visceral Pleural Invasion in Early Stage Pulmonary Squamous Cell Carcinomas Patients after

- Surgical Resection of Primary Tumor". *Cancers*. 2022. 14-9, pp.2174.
- Chinchilla LM, Montero JC, Corchete LA, et al. "Differentially Expressed Genes Involved in Primary Resistance to Immunotherapy in Patients with Advanced-Stage Pulmonary Cancer". *Int. J. Mol. Sci.* 2024. 25(4), 2048; <<https://doi.org/10.3390/ijms25042048>>.
- Compton CC, RobbJA, Anderrson MW, et al. "Pre-analytic and precisión pathology: Pathology practices to ensure molecular integrity of cancer patient biospecimens for precisión medicine". *Arch Pathol Lab Med.* 2019. 143(11): 1346-1363.
- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins *Patología Estructural y Funcional*. 4º Ed. Interamericana. McGraw-Hill. 1990.
- Hamperl Herwig. *Tratado de patología General y Anatomía Patológica*. Editorial Labor, SA. Barcelona. 1967.
- Isla D, Lozano MD, Paz Ares L, Salas C, et al. Nueva actualización de las guías del Consenso Nacional de España para la determinación de biomarcadores predictivos en el cáncer de pulmón no microcítico. *Clinical and Translational Oncology*. 2022. <<https://doi.org/10.1007/s12094-022-03046-9>>.

Judith Cruz Velásquez, Diana M Arcos Fonseca, María S Chávez Jacal, María de la Paz Sánchez Hernández, Diana Margarita Sánchez Martínez, Sol Galicia Guerrero, José Ramiro Espinoza Zamora, Eduardo E. Cervera Ceballos. "Diagnóstico citogenético y seguimiento molecular en la leucemia mieloide crónica". *Rev. Esp. Med. Quir.* 2013. 18: 253-259

López-Malpartida AV, Ludeña MD, Varela G, et al. "Differential ErbB receptor expression and intracellular signaling activity in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas". *Lung Cancer.* 2009. 65: 25-33.

López Piñero JM, Bujosa F and Terrada ML. *Clásicos Españoles de la Anatomía Patológica anteriores a Cajal*. Cuadernos Valencianos de Historia de la Medicina y de la Ciencia XXI. Serie B (textos clásicos).

Lynette M, Sholl MD, Wendy A, et al. *Atlas de Pruebas Moleculares para Terapias Dirigidas en Cáncer de Pulmón de la IASLC*. IASLC, 999 17th Street, Suite 200, Denver, Colorado 80202, USA. 2023. www.iaslc.org ISBN: 979-8-8978292-0-2

Mata DA, Harries L, Williams EA et al. "Method of tissue acquisition affect success of comprehensive

genomic profiling in lung cancer". *Arch Pathol lab med.* 2022. Doi: 105858/arpa.2021-0313-OA

Melosky B, Sliwkowski MX, Hantschel M, et al. "Worldwide prevalence of epidermal grow factor receptor mutations in non-small cell lung cancer: a metaanalysis". *Mol Diagn Ther.* 2022:7-18. Doi: 1º.1007/s40291-021-00563-1

Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. "Osimertinib or Platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer". *N Engl J Med.* 2017. 376(7): 629-640. Doi:10.1056/NEJMMoa1612674.

Olivares-Hernández A, del Barco Morillo E, Miramontes-González J, et al. "Immunohistochemical assessment of the P53 protein as a predictor of non-small cell lung cancer response to immunotherapy". *Front. Biosci. (Landmark Ed)* 2022. 27 (3):88. <[https:// doi.org/10.31083/](https://doi.org/10.31083/)>.

Olivares-Hernández A, García Hernández JL, Miramontes-González JP, et al. "Detection of Predictive Biomarkers of Resistance to Immunotherapy by Whole Exome Sequencing ctDNA Obtained by Liquid Biopsy of Non-Small-Cell Lung Cancer". *Cancer.* 2023. 15. Pg1-16.

Pérez Tamayo Ruy. *Principios de Patología*, 2ª edición. La prensa Médica Mexicana. México 1965.

- Pollán M, Varela G, Torres A, Ludeña D, et al. "Clinical value of p53, c-erbB-2, CEA and CA125 regarding relapse, metastasis and death in resectable non-small cell lung cancer". *Int. J. Cancer*. 2003. 107, 781-790.
- Roldán J, Fuentes M, Chinchilla L, et al. Liquid Biopsy Impact In Overall Survival In Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Pathology and Molecular Diagnostics. Section of Diagnostics (ISSN 2075-4418) Manuscript ID: diagnostics 2378715. <<https://doi.org/10.3390/diagnostics13142347>>.
- Russo A, De Miguel Pérez D, Gunasekaran M, et al. "Liquid biopsy trackin of lung tumor evolutions over time". *Expert Rev. Mol Diagn.* 2019. 19 (12): 1099-1108.
- Sánchez-Fernández A, Re-Louhau, MF, Rodríguez-Núñez, P, et al. "Clinical, genetic and pharmacological data support targeting the MEK5/ERK5 module in lung cancer" *NPJPRECISIONONCOLOGY-00738R1*. 2021. 5-78, pp.1-13.
- Sánchez-Fernández A, Ortiz-Ruiz MJ, Florencia RL et al. "MEK5 promotes lung adenocarcinoma". *Eur Respir J*. 2019. Nov 15. pii: 1801327. doi: 10.1183/13993003.01327-2018. PMID: 30442718.

- Santos E, Crespo P. "The RAS-ERK pathway: A route for couples". *Sci Signal* 2018. 11(554)eaav0917 .
- Santos-Briz A, Cañueto J, del Carmen S, et al. "Value of PD-L1, PD-1, and CTLA-4 Expression in the Clinical Practice as Predictors of Response to Nivolumab and Ipilimumab in Monotherapy in Patients With Advanced Stage Melanoma". *Am J Dermatopathol* 2021. 43:423–428.
- Sopng P, Wu CC, Yan YH, et al. "Limitations and oportunities of technologies for the análisis of cell free DNA in cáncer diagnostic". *Nat Biomed Eng.* 2022. 6(3): 232-245. Doi:10.1038/s41551-021-00837-3.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN
DEL
ILMO. DR. D. JUAN JESÚS CRUZ HERNÁNDEZ

Excmo. Sr. Presidente de Real Academia
de Medicina;
Excmas. e Ilmas. Sras. y Sres. Académicos;
Ilmas. Autoridades;
Sras. y Sres.

En primer lugar, quiero agradecer a la Profesora **María Dolores Ludeña de la Cruz** el haberme elegido para dar contestar a su discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de Salamanca, por la colaboración docente, asistencial e investigadora entre nuestras especialidades durante muchos años y sobre todo por su amistad.

Así mismo, quiero felicitar a nuestra Academia por incorporarla a nuestra institución, pues como se habrán dado cuenta ya ustedes, por su discurso, es una persona de la máxima valía científica. Por otra parte, era algo imperativo, cubrir el sillón de Anatomía Patológica que estaba vacante desde la muerte del **Prof. Agustín Bullón Sopenana**; al que desde aquí quiero expresar mi más cariñoso recuerdo. La

Anatomía Patológica ha sido uno de los sillones claves de las Reales Academias desde sus inicios en el siglo XVIII. Como ya se ha comentado por la **Prof.^a Ludeña**, la Anatomía Patológica ha sido y es piedra angular del desarrollo científico de la Medicina. En nuestra academia fue uno de los sillones fundacionales que ocupó el **Prof. D. Luis Zamorano Sanabria**.

Voy a comenzar mi discurso, poniendo de manifiesto los méritos que concurren en **María Dolores Ludeña de la Cruz**, para ocupar el sillón de **Anatomía Patológica** de nuestra Academia y sustituir a tan ilustres predecesores

Estudió Medicina en la Universidad Complutense de Madrid con un magnífico expediente académico, que culminó con la realización de su tesis doctoral, calificada con Sobresaliente cum laude y obtuvo el premio extraordinario de Doctorado en la misma universidad.

Su vocación por la **Anatomía Patológica** surge en los primeros cursos de la Licenciatura, como ella ha explicado y desde tercero es alumno interno por oposición de **Anatomía Patológica**. Tiene la suerte de coincidir con excelentes maestros, (que ella supo aprovechar) como los **Profs. D. Agustín Bullón Ramírez** y **D. Jaime Merchán Cifuentes**, que eran discípulos de **D. Fernando de Castro** que a la

vez lo fue de **Ramón y Cajal**, por tanto estuvo con los herederos directos de uno de los genios de la ciencia española y mundial.

Su formación posgraduada clínica, la adquiere, haciendo la Especialidad de Anatomía Patológica vía MIR por concurso oposición a nivel nacional, consiguiendo plaza en el Hospital San Carlos de Madrid, con los anteriormente mencionados maestros; dicho hospital contaba en aquellos momentos con los mejores medios técnicos y humanos y por tanto tiene la oportunidad de conseguir una excelente preparación. Durante tres cursos es profesora ayudante de Anatomía Patológica en la Universidad Complutense de Madrid.

Completo su formación con estancias en centros extranjeros del máximo nivel en su especialidad en Alemania, EEUU y Reino Unido.

A finales de 1981 se traslada a nuestra facultad, primero como Prof. Ayudante, y posteriormente como profesora Adjunta Interina y consigue ser Profesora Adjunta Numeraria por oposición nacional en 1983 de Anatomía Patológica y Jefe de Sección, en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Clínico en el mismo año. El Servicio de Anatomía Patológica lo dirigía en aquellos momentos el Prof. Agustín Bullón Sopelana. Finalmente, en 2012 obtuvo la cátedra de Anatomía Patológica por

oposición, y en el 2018 la Jefatura de Servicio, cargos que desempeña en la actualidad.

En este periodo ha dirigido más de 20 tesis doctorales, ha participado y liderado numerosos proyectos de investigación competitivos nacionales e internacionales (16 de ellos como investigadora principal) y ha publicado más de 120 trabajos científicos en revistas del máximo nivel, aparte de participaciones y ponencias en congresos de su especialidad. Su labor investigadora ha sido enorme y fructífera y está reconocida por 6 sexenios de investigación.

Su llegada a nuestro hospital permitió actualizar técnicas y procedimientos. Ha liderado la vía clínica en cáncer de pulmón y ha sido presidenta de la Comisión hospitalaria de Mortalidad y Tumores durante 20 años. En los últimos 25 años hemos coincidido profesionalmente en muchos proyectos y estudios. Quiero manifestar mi admiración por su trabajo bien hecho y su saber estar. En estos años ha dirigido y desarrollado la Anatomía Patológica en Salamanca. Ha conseguido, junto con sus compañeros de servicio, que dicha especialidad en nuestro hospital esté al máximo nivel, permitiendo que especialidades como la Oncología, hayamos podido contar con todos los medios para desarrollar nuestros proyectos y tratar a nuestros enfermos como en los hospitales punteros de nuestro país. No quiero

acabar esta parte, sin señalar, que ha conseguido que el Hospital de Salamanca este entre los grandes de España en la determinación de los nuevos biomarcadores moleculares de tumores y que hayamos podido detectar estas mutaciones incluso por biopsia líquida, lo que permite, como ya ha comentado ella en su discurso, un diagnóstico precoz de recaídas, un seguimiento más sensible y específico y una posible terapéutica más precisa. Uno de los últimos logros, ha sido poner en marcha, como ya ha dicho, junto con el Servicio de Oncología Médica, el Comité de Molecular de Tumores que es y ha sido pionero en Castilla y León y de los primeros de España, base y fundamento de la Oncología de Precisión. Por tanto, tiene méritos más que sobrados para ocupar el sillón de Anatomía Patológica de nuestra Academia.

Si me permiten haré unos comentarios sobre la **plaza de Anatomía Patológica** y su brillante discurso.

Ha hecho un recorrido histórico sobre el desarrollo de la Anatomía Patológica, que evidentemente, como ya se ha comentado es la base de los avances en Medicina y va íntimamente ligada a los de la Oncología. Haré referencia a los logros en el progreso del conocimiento de la Oncología, al hilo de su discurso sobre el desarrollo de la Anatomía Patológica.

La Anatomía Patológica, o simplemente Patología, como se la conoce en la mayoría de los países de habla inglesa, es la rama de la medicina que se dedica al estudio de las alteraciones estructurales que se producen en el cuerpo humano como resultado de las enfermedades, ha dicho la nueva académica.

Hoy sabemos que el cáncer se produce por un crecimiento incontrolado de células debido a alteraciones en los genes que controlan la proliferación, la diferenciación y la muerte celular.

El conocimiento del origen del cáncer y sus mecanismos no ha surgido por generación espontánea en los últimos años, sino que es el resultado del acúmulo de conocimientos que han ido aportando las generaciones anteriores en diversas ramas del saber, fundamentalmente de la Anatomía Patológica.

En el siglo XII, **John de Salisbury** ponía en boca de **Bernardo de Chartres** que *somos enanos a hombros de gigantes (Dicebat Bernardus Carnotensis nos esse quasi nanos, gigantium humeris incidentes)*.

Ha dividido su discurso en dos partes los antecedentes de su especialidad y su situación actual

Entre los antecedentes mencionó la etapa mágico-religiosa y posteriormente comentó la etapa humorística. Esta última surge en siglos V y IV a.C. en Grecia, donde aparecen médicos filósofos, que mez-

clan medicina y filosofía pero también otros que la separan y entre ellos está **Hipócrates de Cos**, su obra es recopilada y se publica en una especie de enciclopedia, el **Canon Hipocrático** donde se integran algo más de 50 trabajos de diferentes autores entre ellos algunos atribuidos al mismo **Hipócrates** y donde la enfermedad no es considerada como algo sobrenatural o mágico y si como un desequilibrio entre los humores corporales como ya sabemos.

Las primeras referencias al posible origen del cáncer están en el **Corpus Hipocrático**, basándose en la teoría de los 4 humores, considera esta dolencia como una mala mezcla de la bilis negra y se le asigna por primera vez un nombre, *karkinos*, (cáncer), al que describe como “un cangrejo en movimiento”. Posteriormente **Galeno de Pergamo**, en el siglo II d. C., aportará una diferenciación que se mantendrá durante siglos. Las afecciones de la bilis amarilla, que generan pústulas, tubérculos y ulceraciones, son diferentes del cáncer, un “estado maligno sistémico”, consecuencia de una bilis negra atrapada y acumulada, donde el tumor es la manifestación local de aquella que pugna por salir.

Aunque se habían hecho algunas autopsias como ha comentado la **Doctora Ludeña**, en estas primeras etapas, tanto mágica, como humoral, no existen una

constancia de una relación entre los hallazgos autopsicos y la enfermedad o la normalidad.

Durante la Edad Media, se mantiene la teoría humoral. En este periodo, tanto en la Europa Cristiana, como en el mundo Islámico, está prohibido hacer autopsias, por el concepto del cuerpo como algo propiedad del Creador y la posibilidad de la resurrección, se consideraba el cuerpo humano como algo sagrado y había que evitar su profanación. Por tanto, tampoco hubo grandes aportaciones al conocimiento de la medicina, ni de los tumores, fueron *los mil años de silencio*.

En su discurso, ha señalado el Renacimiento como punto de partida de la **etapa orgánica**. En el siglo XV, al florentino **Antonio Benivieni** (1440-1502) en su libro *De Abditis Nonnullis Ac Mirandis Morborum Et Sanationum Causis*, describe las primeras alteraciones morfológicas de los órganos en relación con enfermedades. Con **Benivieni** se inicia el uso del método anatómico-clínico, clave y fundamento para el avance científico de la medicina. En dicho texto hace referencia a 15 autopsias de pacientes y en uno de los casos describe un paciente con vómitos y debilidad extrema y en la autopsia encuentra una masa induración en el píloro, que claramente corresponde a un cáncer gástrico, aunque el autor no lo reconoció como tal.

La **doctora Ludeña**, ha destacado como uno de los padres de la Anatomía y base de la Anatomía Patológica y del desarrollo de la Medicina, a la figura enorme de **Andrea Vesalio** (uno de los gigantes en los que nos apoyamos), que en su libro de *Humani Corpori Fabrica*, además de la descripción anatómica, señala algunas alteraciones como fracturas, heridas, infecciones, Por tanto, la Anatomía no solo es descriptiva, si no que se asoma a las funciones y disfunciones del cuerpo humano y por tanto a la patología. Como decía **Michael Foucault**, *el cuerpo humano se hizo transparente a la mirada del médico mediante la autopsia. Y tanto verá que dejara de ver la bilis negra.*

Ha subrayado en su discurso, que el verdadero punto de partida de la Patología como ciencia, y por tanto la que conocemos como “Patología Anatómico-clínica” moderna, es sin duda el trabajo del italiano **Giovanni Batista Morgagni** (1682-1771). En su obra *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis* publica los resultados del estudio de 700 autopsias con correlación anatómico-clínica. Entre ellas describe 17 casos de cánceres con sus correlaciones clínicas. En esa época, lo mismo que hasta hace 50 años en España, el cáncer gástrico era el más frecuente, refiere 5 casos, describiendo en alguno de ellos metástasis hepáticas o el ganglio que posteriormente se

llamó de **Virchow**, además de 2 casos de cáncer de mama, uno con linfaedema, un tumor testicular, que describe con sorpresa que tiene masas también en retroperitoneo, 2 casos de cáncer de colon, 2 de cervix uterino, 3 de garganta sin especificar más, uno de páncreas, un posible linfoma y otro sin definir origen.

En el discurso, **la profesora Ludeña**, nos ha ido metiendo paulatinamente de lo macroscópico, primero normal, después describiendo las patologías de los diferentes órganos, hasta llegar a lo microscópico en la etapa que ha **denominado tisular**. A esta se accede por la tecnología, es el microscopio (**Robert Hooke 1635**) y las tinciones (**Antony van Leeuwenhoek**), lo que permiten las observaciones de **Malpighi**, que culminan **con Bichat**. Este último genera y desarrolla la **etapa tisular** describiendo hasta 21 tipos de tejidos, y correlacionado sus alteraciones con la patología. En relación con el cáncer, propuso que los tejidos cancerosos están compuestos por estroma (tejido conectivo) y parénquima. (tejido epitelial) e inició la teoría de que todos los cánceres se originan en el tejido conectivo y describe tres tipos de cánceres: escirros (firme), encefaloide (suave) y melanoide (pigmentado). **Bichat** además concibió la idea de que la red de estas estructuras y fibras filamentosas produce una vía para que los cánceres lle-

guen a los tejidos circundantes (local invasión y propagación).

Estamos ya de lleno en la medicina científica basada en los hallazgos anatomopatológicos.

La doctora ha descrito, por último, en esta primera parte, **la etapa celular** que surge con el avance de las técnicas del microscopio y las nuevas tinciones... prácticamente esta etapa llega a nuestros días y ha sido la base de la medicina que conocemos ahora. Si decía al inicio que somos enanos a hombros de gigantes, uno de esos gigantes ha sido **Rudolph Virchow**, que publica en 1858, *Cellularpathologie*, donde expone el nuevo paradigma biológico (*Omnis cellula a cellula*) según el cual la célula es la unidad biológica de la normalidad y de la enfermedad. Con él se llega a la cumbre de la Anatomía Patológica como ha subrayado la **Prof.^a Ludeña**, que ha permitido todo su desarrollo posterior, haciendo mención a D. Santiago **Ramón y Cajal** y sus enormes aportaciones al conocimiento del SNC

En relación con el cáncer, fue **Muller** el primero que describió que estaba constituido por células, pero es **Virchow**, que publica en 1863 *Die krankhaften Geschwulste* (los tumores patológicos), el que sienta las bases del origen celular del cáncer, responsable de todos los avances en su conocimiento, determinando el origen de los diferentes tumores basándose en su

descripción celular tanto para determinar su malignidad, como para describir su procedencia, propagación e historia natural. Los progresos posteriores sobre la estructura celular, como en 1914, cuando **Theodor Boveri** y su esposa **Marcella O'Grady** señalarán a la distribución cromosómica normal como clave para un desarrollo embrionario normal, hipotetizando que la célula normal se transforma en cáncer cuando sus cromosomas se distribuyen mal durante la división celular. Todos estos hallazgos, entre otros, permitieron los avances que han surgido en esta patología durante los 2 primeros tercios del siglo XX, que han sido la clave del desarrollo diagnóstico de los tumores y del tratamiento de los pacientes que los sufren.

Ha abordado por último la situación actual de la AP, dividiéndola en Etapa molecular, biomarcadores, biopsia Líquida y patología digital.

Como comenté hace un momento, hemos pasado de lo macroscópico a lo microscópico, de los tejidos a las células y a partir de la segunda mitad del siglo XX a las alteraciones moleculares. Son los descubrimientos de **Watson y Crick** en 1953, sobre la estructura del ADN los que sientan las bases de todo el desarrollo de la Anatomía Patológica molecular, ha señalado la nueva académica. Ha destacado también, las aportaciones de **Nowell y Hungerford**

(1960), que con el descubrimiento del cromosoma Filadelfia, relacionaron la malignidad con alteraciones moleculares en la Leucemia mieloide crónica.

Como ha subrayado en su discurso, la Biología Molecular y las llamadas ciencias “ómicas”: genómica, proteómica, transcriptómica, epigenómica, farmacogenómica etc., han permitido generar lo que hoy es conocida como Anatomía Patológica de precisión.

Ha hecho énfasis, en el enfoque clínico que puede y debe utilizar esta información genómica, molecular y celular para personalizar el diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades, en función de las características específicas de cada paciente.

Además, ha señalado, algo que es absolutamente imprescindible, el desarrollo tecnológico que nos permite asomarnos a las entrañas de la vida y adquirir conocimientos. En la actualidad las técnicas de análisis molecular utilizadas en Anatomía Patológica para el diagnóstico, son muy diversas, desde la Inmunohistoquímica (IHQ) a la secuenciación masiva o ultrasecuenciación, denominada NGS, pasando por la hibridación in situ con fluorescencia (FISH), PCR a tiempo real, PCR digital y secuenciación Sanger.

La medicina de precisión, con la Anatomía Patológica de precisión a la cabeza, ha supuesto un cambio en la concepción de la enfermedad y del tratamiento de muchas enfermedades, sobre todo del cáncer.

Efectivamente, en 1982, **Robert A. Weinberg** descubre el primer oncogen humano. Los grupos de investigación de **Volgelstein**, o del español **Mariano Barbacid**, con el que trabajaba nuestro académico **Eugenio Santos**, llegan también a los mismos hallazgos, Estos tres grupos entre otros hicieron enormes aportaciones a las mutaciones de genes que podrían estar implicados en la carcinogénesis (Parada 1982).

M.J. Bishop y H.E. Varmus, (Premio Nobel de Medicina 1989), son los padres de la teoría de **las mutaciones somáticas**, como responsables de la transformación de los llamados “protooncogenes” en oncogenes que lograron aislar los grupos anteriormente mencionados. Definen el cáncer como: *es una enfermedad genética por alteraciones de los genes que controlan la proliferación, diferenciación y muerte celular.*

Los estudios moleculares han permitido, conocer subtipos de tumores dentro de ciertos cánceres, como pueden ser los de mama, así **Perou** en el año 2000, describe cuatro subtipos de adenocarcinoma

de mama, los luminales A y B, los Her 2 enriquecidos y los Basales, que tienen diferente pronóstico y diferente tratamiento. O sabemos que el cáncer de pulmón con mutaciones el EGFR, no suele tener relación con el tabaco y además tiene un tratamiento específico. O aquellos tumores con alteraciones en los genes reparadores, tienen unas características clínicas similares y muchos de ellos presentan predisposición hereditaria, como ocurre en los tumores de colon, pero además, sus características moleculares son similares a tumores de otras localizaciones, como por ejemplo adenocarcinomas de endometrio y tienen comportamientos clínicos parecidos.

Pero el principal objetivo de estos estudios es un mejor conocimiento de la carcinogénesis de los diferentes tumores para intentar prevenirlos y sobre todo tratarlos. Pero se encontraron grandes problemas. Uno de los principales fue el hallazgo de miles de mutaciones en cada tumor. Esto, como comprenderán, haría imposible encontrar tratamientos específicos para cada tumor o mutación. Sin embargo, se sabe que solo una pequeña proporción de ellas son las mutaciones **cáncer drivers** (conductoras), que se seleccionan a lo largo de la progresión del cáncer y contribuyen a la patogenia de los tumores. La separación de estas alteraciones conductoras de las

meramente espectadoras es el desafío actual. En palabras del **Dr. Røslund**, se trata de “quitar el ruido”.

Son la base de los **biomarcadores** que comentaba la **Prof.^a Ludeña**. En los últimos 25 años se ha logrado conocer las dianas moleculares de muchos tumores y determinarlos en la clínica diaria mediante los biomarcadores, y diseñar fármacos contra ellos, es la Oncología de precisión, basada en la Anatomía Patológica.

Así, en pacientes con **cáncer de mama**, un 20% de ellas tienen amplificación de un receptor de membrana, el HER2, que se identificó en 1987, la sobreexpresión HER2 está asociada con un fenotipo clínico agresivo. En 1997 se diseñó el Trastuzumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado, contra el dominio extracelular del receptor HER2. Su aplicación junto con quimioterapia, aumentó de forma clara la supervivencia en pacientes con tumores metastásicos respecto a solo quimioterapia (**Slamon, D. J. 2001**). Pero donde quizás la terapia anti-HER2 ha conseguido resultados más importantes ha sido en las mujeres con cáncer de mama en fase inicial, que después de cirugía, recibían tratamiento con Trastuzumab y quimioterapia para erradicar las micrometástasis. Presentaron una reducción de recaída de casi el 50%. La terapia de precisión aumentaba el número de curaciones. Hoy,

hay muchos más fármacos contra esta diana para vencer las resistencias primarias o adquiridas.

En pacientes con **cáncer de pulmón** también encontramos claros ejemplos del impacto de la terapia de precisión. En el año 2004 se descubrió que hasta en un 17% de los cánceres de pulmón había mutaciones del gen EGFR (**Lynch 2004**). Estas mutaciones confieren una sensibilidad extraordinaria a fármacos inhibidores de tirosina-cinasa (ITK) del EGFR, como el Erlotinib, y el Gefitinib. Hoy se han diseñado nuevos fármacos que vencen resistencias y se han introducido también en enfermedad locorregional, disminuyendo las recaídas y aumentando las curaciones.

En el año 2007 se informó de la translocación ALK-ML4 en cáncer de pulmón y en agosto de 2011 se aprobó el uso de Crizotinib para el tratamiento de cáncer de pulmón avanzado con activación de esta vía. El Crizotinib ha demostrado una eficacia superior a la quimioterapia clásica.

Por lo que respecta a otro tipo de tumor muy frecuente, como es el **cáncer de colon**, desde el año 2008 es obligada la realización del estudio de mutaciones del gen KRAS (**Messersmith 2008**), ya que se sabe que los fármacos anti-EGFR (Cetuximab y Panitumumab) solo son activos cuando el gen KRAS no está mutado (wild type). Posteriormente se

añadieron otras mutaciones que también interferían en su acción como las de NRAS y otros exones de KRAS (**Douillard 2013**). Son un ejemplo de biomarcador negativo: la mutación predice quién no va a responder.

La Oncología de precisión se puede hacer porque hay una AP de precisión, sino no existiría.

En estos momentos se están describiendo mutaciones conductoras y determinando biomarcadores en casi todos los tumores, que permiten terapias específicas, con mayor o menor éxito que no es el momento de comentar. Tratamos a quien tenemos que tratar y evitamos tratar al que no va a responder.

Otro de los grandes problemas de la oncología de precisión es que el tumor es heterogéneo y dinámico y que las mutaciones que al inicio son conductoras, pueden cambiar a lo largo de la evolución, bien por el microambiente o por la presión del tratamiento o que sean diferentes dependiendo del lugar donde se tome la biopsia. Por esto ha surgido la Biopsia líquida uno de los últimos capítulos que ha abordado la **Dra. Ludeña**.

En estos momentos los Servicios de AP, pueden determinar en muestras de sangre DNA tumoral circulante y saber que mutaciones tiene y si estas han cambiado por el tratamiento o han desaparecido...

es como ya se ha señalado, uno de los grandes retos del futuro inmediato, poder detectar la enfermedad mínima residual, como en los tumores hematológicos, así como determinar la eficacia del tratamiento y poder saber que mutación es la predominante en cada momento.

Es ya una realidad clínica en adenocarcinoma de pulmón metastásico con mutación M 790 en EGFR. Dicha mutación aparece en pacientes tratados con ITK de primera o segunda generación y que hacen resistencias, su detección mediante cDNA en sangre permite cambiar a los ITK de tercera generación y aumentar claramente la supervivencia de estos pacientes.

Por último, se ha referido a la Inteligencia artificial y su aplicación a la anatomía patológica. Aunque decía **Stephen Hawking** *que el éxito en la inteligencia artificial es lo peor que le podría ocurrir a la humanidad*. La **Prof.^a Ludeña**, es muy optimista en que las aportaciones que esta, hará al diagnóstico anatómico patológico, yo estoy con ella, pues los datos que acabaremos teniendo de los distintos tumores y de las personas que los padecen son tantos que será imprescindible la ayuda de la IA. Pero sin perder nunca la perspectiva del paciente como ser humano que sufre una enfermedad y eso solo lo podrá hacer

otra persona que se implique en su proceso, el Médico.

Ortega y Gasset afirmaba: *cada generación y sus asuntos lleva consigo a todas las anteriores y es un escorzo de la historia universal, donde el presente está hecho de la entraña del pasado.*

Creo que después del discurso que nos ha dictado la **Prof.^a Ludeña**, no cabe duda, que para que avancemos en cualquier campo de la ciencia es imprescindible basarse en lo que han hecho las generaciones anteriores y en este caso concreto, se tiene que apoyar en lo previo y en lo que están haciendo sus colegas de otras especialidades, pero quizás ejemplo más paradigmático, sea la relación y dependencia de la Oncología con la Anatomía Patológica.

Para finalizar, quiero dirigirme a **Miguel** su marido y a sus hijos **Miguel y Jaime** y cómo no a su nieta **Marina** para expresarles mi más cordial enhorabuena, no solo, como sus familiares más allegados, sino porque estoy convencido que los éxitos profesionales de **Loli**, no hubieran sido posible sin ellos, pues sin su apoyo y cariño no habría llegado a ser lo que es, una gran profesional y una gran persona.

Únicamente me resta reiterar mi más sincero agradecimiento al nuevo académico, por elegirme para contestar a su discurso de ingreso en la RAM,

algo que me hecho mucha ilusión y ha sido un auténtico privilegio.

Enhorabuena por tu trayectoria profesional, por tu discurso y por tu entrada en nuestra academia, de lo cual también nos felicitamos nosotros.

He dicho.

BIBLIOGRAFÍA

- Baselga J., Cortés, J., Kim, S., et al. for CLEOPATRA Study Group 2012: "Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer". *N Engl J Med*; 366: 109-119.
- Cruz Hernández JJ. 2017 *Tratamiento Médico del Cáncer. Hitos a través del conocimiento*. Ediciones Universidad de Salamanca.
- Etapé, J. 2009 : " Antecedentes de la Oncología Médica: La Cancerología". En : SEOM. *Historia de la Oncología Médica en España*. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)
- Hajdu, S. I. 2004: "Greco-Roman thought about cancer". *Cancer*. 100: 2048-2051.
- Hajdu S. I. 2011: " A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 2". *Cancer*. 117:2811-20.
- Hajdu, S. I. 2012: " A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 4". *Cancer*. 118: 1155-68.

- Hajdu, S. I. 2013: "A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 6". *Cancer*. 119: 4058-82
- Hanahan, D. and Weinberg, R. 2011: "Hallmarks of Cancer: The Next Generation". *Cell* 144: 647-674.
- Hudziak, R. M., Schlessinger, J., Ullrich, A. 1987: "Increased expression of the putative growth factor receptor p185HER2 causes transformation and tumorigenesis of NIH 3T3 cells". *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 84: 7159-7163.
- Jänne, P. A., Yang, J. C., Kim, D. W. et al. 2015: "AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer". *N Engl J Med*. 372: 1689-1699.
- Kwak, E. L., Bang, Y.-J., Camidge, R., et al. 2010: "Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer". *N Engl J Med* 363: 1693-1703.
- Le DT, Durham, J. N., Smith, K. N. et al. 2017: "Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade". *Science*. Jun 8. pii: eaan6733. doi: 10.1126/science.aan 6733. [Epub ahead of print]
- Lynch, T., Bell, D., Sordella, R. et al. 2004: "Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung

- McDermott, U, Settleman, J. 2009: "Personalized cancer therapy with selective kinase inhibitors: an emerging paradigm in medical oncology". *J Clin Oncol*. Nov 20; 27(33): 5650-9.
- Parada, L. F., Tabin, C. J., Shih. C., Weinberg, R. A.1982: "Human EJ bladder carcinoma oncogene is homologue of Harvey sarcoma virus ras gene". *Nature*. 297: 474-8.
- Perou, C. M., Sørlie, T., Eisen, M. B. et al. 2000: "Molecular portraits of human breast tumours". *Nature*. Aug 17; 406(6797): 747-52.
- Romond, E. H., Pérez, E. A., Bryant, J. et al. 2005: "Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer". *N Engl J Med*, 353;16: 1673-1684.
- Røsland, G. V., Engelsen, A. S. 2015: "Novel points of attack for targeted cancer therapy". *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. Jan;116(1): 9-18.
- Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S. et al. 2001: "Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2". *N Engl J Med*. Mar 15; 344(11): 783-92.
- Solomon, B., Mok, T., Kim, D. et al. for the PROFILE 1014 Investigators 2014: "First-Line Crizotinib

versus Chemotherapy in *ALK*-Positive Lung Cancer". *N Engl J Med* 371: 2167-2177.

Stehelin, D., Varmus, H. E., Bishop, J. M., Vogt, P. K. 1976: "DNA related to the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA". *Nature* 260: 170-3.

Vatne Røsland, G., Svendsen, A., Engelsen, T. 2015: "Novel Points of Attack for Targeted Cancer Therapy". *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 116. 9-18.

Virchow, R. 1858: *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*. Berlin: A. Hirschwald.

Virchow R. 1863: *Die krankhaften Geschwulste. Vol 1-3*. Berlin: A. Hirschwald.

Watson, J. D., Crick, F. H. C. 1953: "Molecular structure of nucleic acids: structure for deoxyribose nucleic acid". *Nature* 171: 737-8.

