

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO: UNA PERSPECTIVA HISTÓRICA

Juan Esteban García-Robledo¹

Resumen

El cáncer de cabeza y cuello es una entidad cada vez más frecuente, caracterizada por relacionarse con desfiguración facial y generar en los pacientes que lo padecen, no sólo una alta tasa de morbilidad somática sino también psiquiátrica. La historia de este tipo de tumores data de algunos años antes de la era común (también conocida como antes de Cristo) y se extiende, con una evolución progresiva hasta nuestros días, con una aceleración mayor en las últimas 4 décadas. La historia nos muestra como el empirismo, el pensamiento crítico y la lógica de ensayo y error fueron fundamentales en los avances iniciales hacia el diagnóstico y tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, en épocas en las que los conocimientos de biología fundamental no eran sino esbozos, y donde incluso algunas teorías espirituales servían como explicación.

Palabras clave: *Cáncer de cabeza y cuello; historia del cáncer; inmunoterapia; terapia dirigida.*

HEAD AND NECK CANCER: A HISTORICAL PERSPECTIVE

Abstract

Head and Neck cancer is characterized for facial disfiguration and its related not only with high levels of somatic morbidity and mortality, but also with severe mental health disturbances. The history of this kind of tumors remotes to the time before the common era (also known as Before Christ) and extends to our times, with a special acceleration in the development of new technologies in the last 4-5 decades. History shows us how empiricism, critical thinking and the logic of trial and error were fundamental for the initial advancements towards diagnosis and treatment of head and neck cancer in time when fundamental biology knowledge was just initiating and when even spiritual theories served as explanations.

Keywords: *Head and neck cancer; history of cancer; immunotherapy; targeted therapy.*

1. M.D. Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

Introducción

El cáncer de cabeza y cuello (CCyC) corresponde a un grupo de neoplasias heterogéneas principalmente epiteliales que se desarrollan en diferentes regiones anatómicas que corresponden a la cabeza y el cuello. Típicamente este tipo de tumores se originan a partir de las mucosas que recubren los labios, la cavidad oral, la lengua, la cavidad nasal, los senos paranasales, la faringe, la laringe, la tráquea, además del tejido parenquimatoso que conforma órganos como las glándulas salivales mayores y menores (1).

De acuerdo con el observatorio global del cáncer (GLOBOCAN), en 2018 a nivel mundial se diagnosticaron 887.359 nuevos casos de CCyC, correspondiendo al 4,9% de todos los casos de cáncer durante ese año, siendo la séptima causa más común de cáncer y provocando un total de 453.307 muertes que conformaban el 4,7% de todas las muertes por cáncer (2). En Colombia, para ese mismo año se diagnosticaron 2.962 casos de CCyC, siendo la décima causa de cáncer y provocando aproximadamente 1.146 muertes que correspondieron al 2,5% de todas las muertes por cáncer en Colombia.

Evidencia del cáncer en la literatura antigua

Erwin H. Ackerknecht M.D deja claro en su escrito (1958) que, para la época, resultaba complicado realizar una evaluación histórica completamente detallada de la historia del cáncer, pues no existían registros epidemiológicos de estos, tampoco se entendía completamente la fisiopatología de la oncogénesis, y la historia disponible se limitaba a ciertas menciones de estos fenómenos en escritos antiguos de personajes famosos como Hipócrates (3). Así como la mayoría de las nociones iniciales que se desarrollaron con respecto a diferentes condiciones patológicas,

las primeras nociones del cáncer se registran en los escritos Hipocráticos (400 a. C.), donde se mencionaba la existencia de tumoraciones no inflamatorias y ulcerosas en órganos como la piel, la mama y los genitales, que comúnmente tendían a la recidiva y que en la mayoría de los casos resultaban fatales. Hipócrates los denominó como *karkinos* o *karkinoma*, palabras que más tarde se traducirían al latín como *cáncer*.

Con respecto al CCyC, existen algunos ejemplares de cráneos humanos encontrados en Egipto que datan del 3.400 a. C. que mostraban lesiones indicativas de tumores nasofaríngeos (3). Moodie *et al* encontraron también evidencia de la presencia de tumores de la mandíbula y el cráneo en restos de peruanos de la época precolombina (4). En 2006 Bernal *et al* publicaron un análisis interesante de los restos arqueológicos de alfarería que se encontraban en diferentes museos en Colombia y Ecuador, provenientes de la región Tumaco-La Tolita, una de estas figuras presentaba una gran masa facial con bordes que simulaban estar ulcerados, además de la presencia de desviación de la comisura labial que suponía compromiso del nervio facial, y sospechándose que se trataba de una representación de un tumor del seno maxilar (5).

Antes de Galeno, era común que el tratamiento de diferentes tumores se hiciera de forma local, es decir, utilizando métodos de resección de los tejidos, sin embargo, Galeno en el año 150 d. C. formuló la teoría de que el cáncer era el resultado de una perturbación en uno de los cuatro “*humores*”, que se consideraban como los pilares fundamentales de la teoría de los humores (humorismo o teoría humoral), la cual se deriva de la medicina hipocrática (6). Galeno creía que alteraciones de la “*bilis negra*” o “*melancolía*” eran el origen del cáncer y que, por ende, el enfoque de tratamiento debía sistémico y no solamente local (7,8).

Cientos de años después, con el descubrimiento del sistema linfático, el famoso filósofo René Descartes describió una teoría más avanzada del origen del cáncer, señalando al sistema linfático como una pieza clave (9) en el desarrollo tumoral y llevando al inicio de la resección linfática además del tumor (procedimiento que resulta clave incluso en la actualidad) (10).

Etiología del cáncer de cabeza y cuello de acuerdo con la historia

Con el paso del tiempo, nuevas teorías cada vez más fundamentadas en la biología, empezaron a tratar de explicar las causas del CCyC. Inicialmente, la infección por sífilis se supuso como una importante causa de CCyC, debido a que esta era muy frecuente (aproximadamente un tercio de los pacientes admitidos a los hospitales de Londres durante el siglo 19 tenían sífilis), sin embargo, Henry T. Butlin (11) (1845-1912) (cirujano de Cabeza y Cuello) reportó que de sus pacientes con cáncer de lengua muy pocos resultaron positivos para sífilis (12). Channing Simmons reportó además que de sus pacientes con cáncer oral, solamente el 14% fueron positivos para sífilis basado en el test de Wassermann (13).

Otro de los factores de riesgo para el CCyC que se sospechó siglos atrás fue el uso de tabaco, que para 1562 ya se utilizaba ampliamente en la corte de Francia (14). A pesar de que se pusieron muchos obstáculos gubernamentales al consumo del tabaco, para el año 1614 ya habían 7000 tiendas de tabaco distribuidas por Londres (15). El primer caso reportado que relacionaba el tabaco con cáncer fue publicado en el *New England Journal of Medicine* en 1761 (15), seguido por diferentes análisis epidemiológicos en varias regiones de Europa que encontraban siempre relación entre el CCyC y el consumo de tabaco, principalmente por medio del uso de pipas (16,17).

Evolución del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello

Era premoderna (1500-1900)

Es de esperarse que durante la época pre-moderna no existiera conocimiento alguno de los mecanismos biológicos del cáncer, y más aún de la farmacología que hoy en día conocemos con funciones antineoplásicas. Es lógico entonces que el control local de la enfermedad fuera prácticamente la única alternativa terapéutica, sin embargo, muchas limitaciones se presentaban a la hora de realizar estos procedimientos. Uno de los obstáculos más grandes correspondía claramente a la inexistencia de la anestesia, haciendo que los procedimientos fueran realmente una tortura para los pacientes, otro obstáculo mucho más importante desde el punto de vista de la letalidad correspondía al sangrado intraoperatorio (3). En la primera mitad de los 1700s, el doctor Marchetti, quien era profesor de cirugía de la universidad de Padua, Italia, realizó una de las primeras resecciones de cáncer de lengua utilizando un cauterio (18). Con respecto al sangrado, diferentes técnicas fueron utilizadas incluyendo al ligadura de los vasos, empaquetamiento con compresas, utilización de instrumentos de hierro a altas temperaturas, sustancias cáusticas y tintura de hierro (3). Louis introdujo en 1759 la costumbre de ligar el vaso que alimentaba el tumor antes de iniciar la resección de este (19). Diferentes técnicas para evitar el sangrado fueron desarrollándose, y en 1805, Home introdujo una técnica de estrangulamiento del tumor utilizando suturas, que luego evolucionarían al uso del écraseur, introducido por Bell hacia los 1850, un instrumento quirúrgico mecánico que permitía la estrangulación de un tejido (20) (Figura 1). Posteriormente en 1854, Middledorpf introdujo la posibilidad de adicionar una corriente galvánica al loop de metal del écraseur, haciendo que este aumentara su temperatura, brindándole características de un cauterio (21).



Figure 1. Écraseur clásico utilizado en la época premoderna

Las cirugías, que inicialmente se hacían por una vía intraoral, fueron evolucionando rápidamente hacia abordajes externos debido a que el espacio para maniobrar era reducido. Regnoli utilizó un enfoque submental en el piso de la lengua (3), Jaeger realizó disección de una maxila para facilitar el espacio quirúrgico (13), y Maisoneuve incluso decidió disecar ambas maxilas (22). Un paso más allá fue dado por Billroth, quien apreciaba el buen acceso al tumor, llegando al punto de realizar la resección de una porción de la mandíbula y reconectando el hueso al finalizar el procedimiento (23).

Resulta impresionante no sólo el avance en las técnicas quirúrgicas de la época teniendo en cuenta todas las limitaciones, sino también, las situaciones tan dolorosas por las que pasaban los pacientes. Es importante mencionar que este tipo de procedimientos no eran comunes y eran practicados sólo por algunos cirujanos con experiencia.

El éter y el cloroformo como anestésicos fueron introducidos en 1847 y 1849 respectivamente. A pesar

de esto, en muchos casos de cirugía oral o maxilofacial se prefería no utilizar anestesia, pues resultaba complicado tanto para el encargado de la anestesia como para el cirujano compartir el espacio alrededor de la vía aérea (24). Con la llegada de la traqueostomía y el uso de la cánula de Trendelenburg, el acceso a la vía aérea para el anestésista se hacía mucho más simple, y la restricción del tiempo operatorio para el cirujano también fue disminuyendo (13).

Con respecto a los tumores de la laringe, la situación era aún más complicada pues los reflejos laríngeos llevan al laringoespasma, que hacen casi completamente imposible la evaluación laríngea, de esta forma, los tumores laríngeos mantuvieron considerablemente subdiagnosticados durante varios siglos. Leveret fue el primero en lograr una evaluación decente de la laringe utilizando un espejo curvo acompañado de un lazo para pólipos. Posteriormente, para 1855, el músico y cantante Manuel García comunicó a la Real Sociedad de ciencia de Francia que había logrado realizar una evaluación de su laringe y sus cuerdas vocales utilizando un espejo dental y un espejo de mano (25). Diferentes cambios y mejoras fueron adaptados a esta técnica, conocida como laringoscopia indirecta, para hacerla más efectiva en la práctica quirúrgica.

El origen de la laringología en Europa derivó en parte gracias al doctor Morrel MacKenzie quién aprendió la técnica de laringoscopia indirecta en Vienna y la introdujo como una especialidad en Londres, fundando un hospital dedicado a esto (The Throat Hospital), poco tiempo después la cantidad de casos de tumores de la laringe identificados aumentaron considerablemente (26).

Diferentes técnicas quirúrgicas fueron desarrolladas durante el siglo 19. Una de ellas, la fisura laríngea, creada en 1810 durante las guerras napoleónicas para la extracción de cuerpos extraños²⁷ fue utiliza-

da posteriormente por Gordon Buck en 1851 en un hospital de Nueva York, USA para el tratamiento de tumores laríngeos (28,29). A pesar de esto, los resultados clínicos obtenidos con la fisura laríngea fueron pobres, pero fue un paso importante en la laringología pues gracias a este procedimiento se desarrolló la laringectomía, siendo Theodor Billroth (Figura 2) el primer cirujano en usarla efectivamente para el tratamiento del cáncer de laringe (30).



Figure 2. Theodor Billroth (1829-1894), Austrian surgeon.

Era moderna (1900-1990)

Entrando al siglo 20, diferentes descubrimientos científicos en los campos de la física y la química marcaron los fundamentos de la radioterapia. El 30 de noviembre de 1895 Roentgen descubrió los rayos X (31,32), y Becquerel describió el fenómeno de radiactividad atómica (33), seguidos por los Curies quienes descubrieron el radio en 1898.

El desarrollo de la radioterapia cursó cuatro fases, la primera de estas evaluaba la dosis de radiación de acuerdo al eritema cutáneo, la segunda fase se

concentró en el uso local, con un intento de preservación del tejido sano e introduciendo los términos de tiempo, tamaño del tumor y longitud de onda (dirigido por la escuela Francesa), La tercera fase, dirigida por la escuela inglesa se enfocó en la adecuada planeación de los campos anatómicas que se irradiarían y la dosimetría (34), y la cuarta fase es en cierto modo el tipo de radioterapia que se ofrece en la actualidad (13).

La forma de proveer de radioterapia en el CCyC fue empírica con respecto a número de dosis, duración y fraccionamiento, persistiendo este enfoque por aproximadamente 3 décadas hasta que Coutard desarrolló un plan más uniforme de tratamiento basado en el tamaño del tumor (35). Los tumores pequeños se trataban por 15 días, los de tamaño intermedio por 20-25 días y los tumores de grandes dimensiones durante 35-40 días.

En los inicios del siglo 20 también se promovió el uso de la terapia de radio o terapia Curie donde se utilizaba bromuro de radio tóxico, aplicado comúnmente por dermatólogos, encontrando poco o ningún beneficio y procediéndose al desarrollo de nuevas alternativas para proveer los radiofármacos (que para la época no eran más que sales de elementos radiactivos) (36,37).

Lo siguientes avances en la terapia del CCyC se basaron en la terapia concurrente de cirugía y radioterapia, al mismo tiempo que ambas disciplinas iban avanzando. En siglo XX, uno de los principales exponentes en cirugía de cabeza y cuello del cáncer fue Henry Butlin (Figura 3), cuyos aportes a la práctica quirúrgica lo llevaron a ser nombrado caballero de Inglaterra. En sus manos, la sobrevida de los pacientes con diferentes tipos de CCyC llegó a alcanzar cifras tan altas como 28%, teniendo en cuenta que décadas atrás sólo se alcanzaba un 5% de tasa de curación (38).

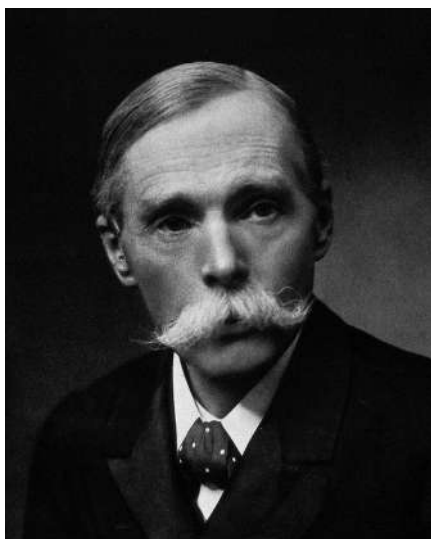


Figura 3. Sir Henry Butlin (1845-1912), cirujano de cabeza y cuello británico

Fue también uno de los primeros en notar que de sus pacientes que lograban una curación “total”, 30-40% recaían a nivel nodal, proponiendo entonces la disección del triángulo anterior de ganglios linfáticos del cuello en todas sus cirugías (39).

Los pasos dados por Butlin fueron continuados en Estados Unidos por George Crile quién se encargó de promover en su entorno académico la realización de disección nodal, siendo uno de los principales promotores de esta técnica en el área de cabeza y cuello (40), y también cofundador de la famosa Cleveland Clinic (anteriormente ya se había propuesto la disección ganglionar en tumores de mama).

Quimioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello

Durante gran parte del siglo 20, la cirugía y la radioterapia eran considerados los pilares del tratamiento del CCyC, siendo la quimioterapia una opción utilizado sólo en escenarios paliativos en tumores avanzados. La quimioterapia sólo empezó a utilizarse

formalmente en este tipo de tumores hacia los años 70s. Un artículo de la revista *Cancer* publicado en 1984 resume claramente que tipo de quimioterapias se solían utilizar y en qué escenarios clínicos (41). Para esa época, el metotrexate era el fármaco más estudiado, utilizado principalmente en CCyC de tipo escamoso recurrente (42). Se utilizaba a dosis de 40-60 mg/m² de superficie de área corporal, intravenoso, semanal (diferentes esquemas con dosis mucho más altas fueron también estudiados pero no se encontró mayor efectividad pero si una mayor toxicidad) (43). Otros medicamentos también utilizados en el siglo pasado eran la bleomicina, el cisplatino, la ciclofosfamida y la hidroxiurea. También para esta época se introducía el concepto de quimioterapia de inducción o quimioterapia neoadyuvante previa al tratamiento quirúrgico (44). Además de la terapia neoadyuvante, la quimioterapia adyuvante también fue estudiada en diferentes escenarios, algunas veces precedida de radioterapia, pero sin encontrar ningún beneficio en cuanto a desenlaces de sobrevida (45).

Hasta este punto de la historia, parecía que el uso de quimioterapia no tuviera un rol significativo en el tratamiento del CCyC, pues los resultados de su uso en los escenarios pre y posquirúrgicos no mostraban beneficios mejores que aquellos proporcionados por la radioterapia. Con el aumento del conocimiento en la biología tumoral, y extrapolando de hallazgos encontrados en el tratamiento de otros tumores, en los 90s diferentes estudios evaluaron el rol de la quimioradioterapia concurrente, pues ya se sabía que algunos agentes quimioterapéuticos permitían una radiosensibilización de las células tumorales (46).

De acuerdo con lo anterior, y posterior a la realización de diversos ensayos clínicos, varios meta-análisis fueron publicados, en los cuales se encontró un beneficio estadísticamente significativo del uso de quimioradioterapia concurrente sobre el uso de radioterapia sola, principalmente en los escenarios de

enfermedad locoregional resecable, pero también en otros estadios de la enfermedad (47,48).

Nacimiento de la terapia dirigida en el cáncer de cabeza y cuello

En diferentes cánceres de origen epitelial, las mutaciones driver en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico han mostrado ser críticas en el desarrollo de la malignidad, además de muchas veces asociarse con una enfermedad más agresiva y de peor pronóstico. Esto se ha evidenciado no sólo en el CCyC, sino también en tumores como el cáncer de colon y recto y el cáncer de pulmón de célula no pequeña (49,50). Mendelsohn *et al* fueron pioneros en considerar el bloqueo de este receptor como una posible alternativa terapéutica. Hasta la fecha, cetuximab, un anticuerpo monoclonal tipo IgG1 quimérico dirigido contra EGFR es el único agente que ha demostrado una mejor sobrevida en pacientes con CCyC de tipo escamocelular, en combinación con radioterapia vs radioterapia sola (51) y combinación con quimioterapia a base de platinos (52). Panitumumab, un anticuerpo monoclonal totalmente humano dirigido contra EGFR no demostró mejoría en la sobrevida de los pacientes con CCyC, al igual que otros agentes dirigidos como los inhibidores de tirosina quinasa gefitinib, erlotinib y afatinib (53).

A pesar de los resultados positivos con cetuximab, la tasa de respuesta total en el escenario clínico de CCyC resistente o metastásico es de solo el 13% con una mediana de sobrevida libre de progresión (PFS) de 2,3 meses como agente único, y de 2,8 meses en combinación con quimioterapia (52,54). Diferentes estrategias se han utilizado para estudiar la presencia de biomarcadores genéticos y moleculares que pudieran predecir la respuesta a cetuximab, o marcadores de resistencia que de ser bloqueados mejoraran los resultados con este medicamento. Algunas de las mutaciones susceptibles de inhibición del EGFR en

tumores como el cáncer de pulmón de célula no pequeña han sido evaluados también en el CCyC, sin embargo, este tipo de alteraciones no fueron encontradas (55). Diferentes estrategias se encuentran en estudio actualmente para evaluar agentes que puedan generar un bypass de los mecanismos de resistencia existentes, sin embargo, a la fecha ninguno ha demostrado algún tipo de beneficio (56).

Gracias al proyecto del “*The Cancer Genome Atlas*”⁵⁵, múltiples vías de señalización alteradas se pudieron evidenciar en las muestras de pacientes con CCyC. Estas alteraciones obedecen a 6 principales vías de señalización: 1. Vías mediadas por receptores de tirosina quinasa, 2. Vía de las MAPK, 3. Vía PI3K/AKT/mTOR, 4. Vía del ciclo celular, 5. Vía de la reparación del DNA y 6. Vías epigenéticas (56). Dentro de estas alteraciones se encuentran genes como: FGF1-3, HER2, IGF-1R, HRAS, PIK3CA, PTEN, CDKN2A, CCND1, CDK6, PARP, ATR, KMT2C, KMT2D, ARID1A y NSD1.

Inhibición del checkpoint inmunológico en el cáncer de cabeza y cuello

El premio Nobel del 2018 fue otorgado a los doctores Jim Allison y Tasuku Honjo por sus descubrimientos relacionados con el checkpoint inmunológico y su papel en la evasión al sistema inmune mediada por algunos tumores. CTLA-4 y PD1 son receptores en los linfocitos T que cuando son estimulados inducen una inactivación de estos. Basado en lo anterior, aquellos tumores con altos niveles de expresión de las moléculas PD-L1 (ligando para PD1) y B7-1/B7-2 (ligando para CTLA4) parecieran depender de la evasión tumoral como principal hallmark en su proceso de oncogénesis, lo que hipotéticamente los haría más susceptibles a la inhibición de esta vía. Un esquema de la vía de señalización de la interacción PD1/PD-L1 se detalla en la figura 4.

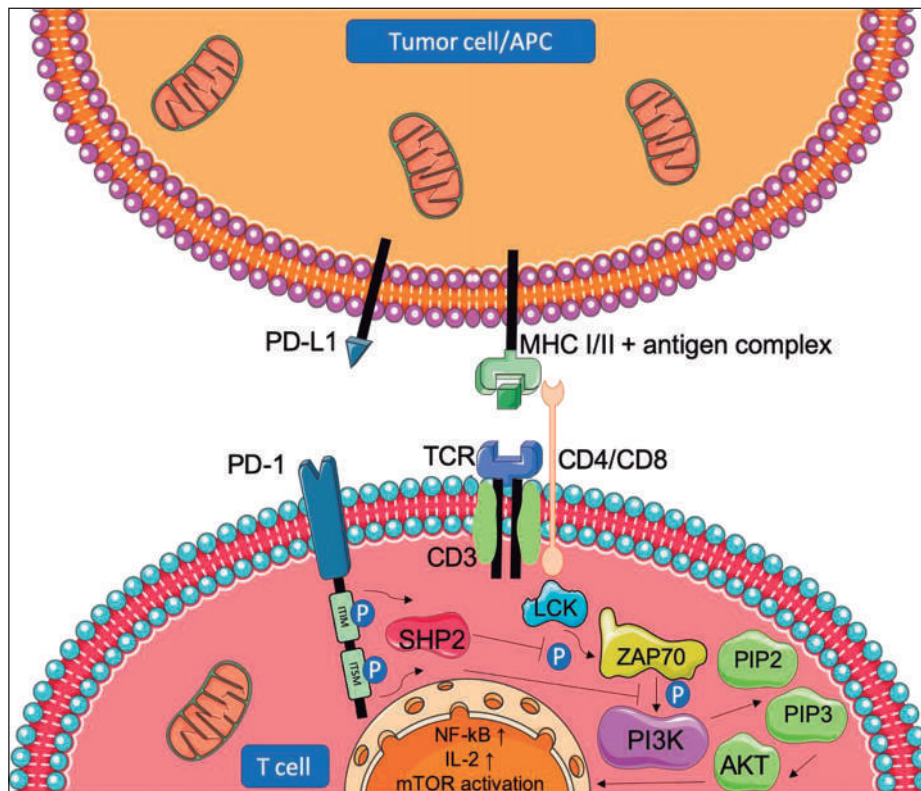


Figure 4. Ilustración que retrata la vía de señalización asociada a la interacción entre PD-1 en el linfocito T y PD-L1 en la célula tumoral.

Esta hipótesis fue rápidamente confirmada en múltiples estudios realizados en diversos tumores incluyendo cáncer de pulmón, el melanoma y el cáncer de células renales (57). Un meta-análisis publicado en la revista *Oral Oncology*, evaluó la eficacia de la inhibición del checkpoint inmunológico en el tratamiento del CCyC de tipo escamoso. Los autores encontraron 8 estudios diferentes, de los cuales dos correspondían a ensayos clínicos aleatorizados, en los cuales se demostró que el uso de nivolumab (anti-PD1) y pembrolizumab (anti-PD1) mostró una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia con respecto a la terapia estándar en los pacientes con enfermedad avanzada (58).

El estudio KEYNOTE-048, un ensayo clínico de fase III que evaluó la eficacia del uso de pembrolizumab

como monoterapia vs pembrolizumab + quimioterapia vs quimioterapia + cetuximab en el escenario de CCyC escamocelular recurrente o metastásico. El brazo de pacientes que recibieron pembrolizumab en monoterapia, tuvo una mediana de supervivencia de 14,9 meses vs 10,7 meses de los pacientes que recibieron quimioterapia + cetuximab ($p = 0.0007$) (59).

El estudio CheckMate 141 encontró también beneficios con el uso de Nivolumab en el escenario de enfermedad resistente a primera línea de quimioterapia basada en platinos. Los autores compararon la supervivencia global de pacientes con CCyC que recibieron nivolumab como monoterapia vs pacientes que recibieron una de las siguientes: metotrexato, docetaxel o cetuximab. La mediana de supervivencia en el grupo de Nivolumab fue de 7,5 meses, mientras que

la de los grupos que recibieron terapia estándar fue de 5,1 meses ($p = 0,01$) (60).

El estudio KEYNOTE-040 que evaluó la eficacia del uso de pembrolizumab como monoterapia vs uno de los siguientes: metotrexate, docetaxel y cetuximab, en el escenario de enfermedad resistente o metastásica. Los investigadores encontraron una mediana de supervivencia en el grupo de pembrolizumab de 8,4 meses, y de 6,9 meses en el grupo de cuidado estándar ($p = 0,0161$) (61).

Nuevas terapias en desarrollo

En las últimas tres décadas, la biología molecular ha avanzado a pasos agigantados, logrando el desarrollo de herramientas tales como CRISPR/Cas9 (62), la reprogramación celular y la modificación genética de células autólogas de pacientes con cáncer para usarse como terapia celular, además de otros enfoques terapéuticos del cáncer como la nanomedicina y las “vacunas” del cáncer. En el caso de CRISPR/Cas y otros mecanismos de edición genética (terapia génica), diferentes estudios *in vitro* y ensayos clínicos en fases iniciales se han realizado para evaluar la restauración de genes supresores tumorales (63) (principalmente TP53) que se encuentren truncados o que hayan sufrido delección durante la oncogénesis (64,65).

El uso de células T con receptor quimérico para el antígeno (células CAR-T) fue un descubrimiento revolucionario para el tratamiento de malignidades hematológicas refractarias a varias líneas de tratamiento, incluyendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos, en el manejo de linfoma difuso de células B grandes y de la leucemia linfoblástica aguda. Sus resultados demostraron indiscutiblemente su efectividad en el tratamiento de estos pacientes (66,67). Las células CAR-T tienen la capacidad de dirigir toda una respuesta inmune adaptativa celu-

lar tanto de linfocitos T CD8+ como de linfocitos T CD4+, dirigida contra aquellas células que expresen en su membrana alguna molécula particular, en el caso de los linfomas y las leucemias, es CD19, antígeno exclusivo de los linfocitos B. Este enfoque en los tumores sólidos es mucho más complejo de aplicar, pues muchas veces no existen antígenos restringidos al tumor, o cuando estos existen suelen ser intracelular y no expresados en la membrana de la célula. Algunos antígenos candidatos a este tipo de terapia son: MUC1 y ligandos promiscuos del tipo ErbB (68-70).

Conclusión

La historia del CCyC resulta fascinante, al igual que la de los diferentes tipos de tumores. Es de resaltar la persistencia a lo largo de miles de años, en que los académicos han permanecido curiosos e inquietos por entender mejor estas enfermedades y encontrar una solución. La mayoría de los avances históricos en el tratamiento del CCyC se realizaron en los últimos trescientos años, pero los incrementos más sustanciales en la supervivencia de los pacientes sin duda se han logrado tan sólo en las últimas 4-5 décadas, todo gracias a los avances en biología molecular, al descubrimiento de la estructura del DNA, al proyecto genoma humano y por supuesto al Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA). En los años por venir se esperan muchos avances, cada vez más fundamentados en terapias moleculares, que se caracterizan por ser más específicas, más efectivas y con menos eventos adversos.

Agradecimientos

Quisiera agradecer especialmente a los doctores Henry Idrobo y Andrés Felipe Cardona, quienes, desde su experiencia en la oncología y la investigación, han servido como guías y mentores, aportando significativamente al futuro talento humano en on-

colografía del país, dejando un legado en todos los que hemos tenido la oportunidad de aprender de ellos.

Referencias

1. Chow LQM. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:60–72.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394–424.
3. ACKERKNECHT EH. Historical notes on cancer. *Med Hist*. 1958;2:114–119.
4. Moodie RL. Tumors of the head among the pre-Columbian Peruvians. *Ann Med Hist*. 1926;8:394–412.
5. Bernal JE, Briceno I. Genetic and other diseases in the pottery of Tumaco-La Tolita culture in Colombia-Ecuador. *Clin Genet*. 2006;70:188–191.
6. Bhikha R, Glynn J. The theory of humours revisited. *Int J Dev Res*. 2017;7:15029–15034.
7. Hajdu SI. A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*. 2011;117:1097–1102.
8. di Lonardo A, Nasi S, Pulciani S. Cancer: We should not forget the past. *J. Cancer*. 2015;6:29–39.
9. Lukong KE. Understanding breast cancer – The long and winding road. *BBA Clin*. 2017;7:64–77.
10. Natale G, Bocci G, Ribatti D. Scholars and scientists in the history of the lymphatic system. *J. Anat*. 2017;231:417–429.
11. Shedd DP. The Work of Henry T. Butlin, an Early Head and Neck Surgeon. *Am J Surg*. 1997;173:234–236.
12. Inchingolo F, Santacroce L, Ballini A, Topi S, Dipalma G, Haxhirexha K et al. Oral Cancer: A Historical Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:3168.
13. McGurk M, Goodger NM. Head and neck cancer and its treatment: historical review. *Br J Oral Maxillofac Surg* . 2000;38:209–220.
14. Martin HE. The history of lingual cancer. *Am J Surg*. 1940;48:703–716.
15. Redmond DE. Tobacco and Cancer: The First Clinical Report, 1761. *N Engl J Med*. 1970;282:18–23.
16. von Soemmerring ST. *De Morbis vasorum absorbentium corporis humani...* Varrentrapp et Wenneri, 1795.
17. Pott P. *The chirurgical works of Percivall Pott, F.R.S., surgeon to St. Bartholomew's Hospital, a new edition, with his last corrections.* 1808. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;4–10.
18. Marchetti P. *Observationum medico-chirurgicarum rariorum sylloge.* Cadorninis, 1737.
19. Louis A. *Memoire physiologique et pathologique sur la langue.* 1770.
20. Absolon KB, Rogers W, Aust JB. Some historical developments of the surgical therapy of tongue cancer from the seventeenth to the nineteenth century. *Am J Surg*. 1962;104:686–691.
21. Middeldorpf AT. *Die Galvano caustik ein Beitrag zur operativen Medicin.* Josef Max & Comp., 1854.
22. Maisoneuve M. Sur un cas d'extirpation presque totale de la langue au moyen de la cauterisation en flesches. *J Compt Rend Acad Sc*. 1863;57: 831.
23. Billroth T. Osteoplastische Resectionen des Unterkiefers nach Eigener Methode. *Arch Klin Chir* . 1862;2:651–657.
24. Stell PM. *History of surgery of the upper jaw. Tumours Up jaw* Edinburgh Ed Churchill Livingstone 1993;:1–15.
25. Garcia M. IV. Observations on the human voice. *Proc R Soc London* 1856;:399–410.
26. Sir Morell Mackenzie (1837–1892). *Nature*. 1937;140:16.
27. Stevenson RS, Guthrie D. *A history of oto-laryngology.* E. & S. Livingstone, 1949.
28. Thomson SC. Cancer of the Larynx. *Laryngoscope*. 1921;31:522–527.
29. Thomson S. The history of cancer of the larynx. *J Laryngol Otol* . 1939;54:61–87.
30. Stell PM. The first laryngectomy. *J Laryngol Otol* . 1975;89:353–358.
31. Röntgen WC. Über eine neue Art von Strahlen. *Sitzungsberichte der Physik.-Med. Gesellschaft zu Würzburg* . 1895;137:132–141.
32. Dunn PM. Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923), the discovery of x rays and perinatal diagnosis. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 2001;84(2):F138-9.
33. Radvanyi P, Villain J. La découverte de la radioactivité. *Comptes Rendus Phys*. 2017;18:544–550.
34. Paterson R, Parker HM. A Dosage System for Gamma Ray Therapy. *Br J Radiol* 1934;7:592–632.
35. Coutard H. Roentgentherapie des epitheliomas de la region amygdalienne, de l'hypopharynx et du larynx au cours des annees 1920 a 1926. *Radiophys et radiothérapie* . 1932;2:11–27.
36. Duane W. Methods of preparing and using radioactive substances in the treatment of malignant disease, and of estimating suitable dosages. *Bost Med Surg J*. 1917;177:787–799.
37. Dominici H. Du traitement des tumeurs malignes par le rayonnement ultrapénétrant du radium. *Bull Cancer*. 1908;1:124–156.
38. Butlin HT. The hunterian lecture on what operation can do for cancer of the tongue. *Br Med J*. 1898;1:541–544.

39. Butlin HT. On the Early Diagnosis of Cancer of the Tongue, and on the Results of Operations in Such Cases. *Br Med J*. 1909;1:462–463.
40. Crile G. Excision of cancer of the head and neck: With special reference to the plan of dissection based on one hundred and thirty-two operations. *J Am Med Assoc*. 1906;XLVII:1780–1786.
41. Watne AL. Treatment alternatives: Head and neck cancers. *Cancer*. 1984;54:2673–2681.
42. Hong WK, Bromer R. Chemotherapy in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 1983;308:75–79.
43. Levitt M, Mosher MB, DeConti RC, Farber LR, Skeel RT, Marsh JC et al. Improved therapeutic index of methotrexate with 'leucovorin rescue'. *Cancer Res*. 1973;33:1729–1734.
44. Baker SR, Makuch RW, Wolf GT. Preoperative Cisplatin and Bleomycin Therapy in Head and Neck Squamous Carcinoma: Prognostic Factors for Tumor Response. *Arch Otolaryngol*. 1981;107:683–689.
45. Laramore GE, Scott CB, Al-Sarraf M, Haselow RE, Ervin TJ, Wheeler R et al. Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: Report of intergroup study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23:705–713.
46. Cognetti DM, Weber RS, Lai SY. Head and neck Cancer an evolving treatment paradigm. *Cancer*. 2008;113:1911–1932.
47. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*. 2000;355:949–955.
48. Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan ATC, Onat H, Chua DTT et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:47–56.
49. Krasinskas AM. EGFR Signaling in Colorectal Carcinoma. *Patholog Res Int*. 2011;2011:1–6.
50. Fernández-Trujillo L, García-Robledo JE, Zúñiga-Restrepo V, Sua LF. Clinical characteristics and PD-L1 expression in primary lung squamous cell carcinoma: A case series. *Respir Med Case Reports*. 2020;30:101114.
51. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354:567–78.
52. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecaki A, Rottey S et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:1116–1127.
53. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, Hidalgo M, Agarvala SS, Siu LL. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2004;22:77–85.
54. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol*. 2007;25:2171–2177.
55. Lawrence MS, Sougnez C, Lichtenstein L, Cibulskis K, Lander E, Gabriel SB et al. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature*. 2015;517:576–582.
56. Gougis P, Bachelard CM, Kamal M, Gan HK, Borcman E, Torossian N et al. Clinical development of molecular targeted therapy in head and neck squamous cell carcinoma. *JNCI Cancer Spectr*. 2019;3(4):pkz055
57. Beltran E, Garcia-Robledo JE, Rodríguez-Rojas LX, Rengifo M, Perez B, Pachajoa H et al. Clear cell renal carcinoma synchronous with dedifferentiated liposarcoma: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2020;14(1):4.
58. Ghanizada M, Jakobsen KK, Grønhøj C, von Buchwald C. The effects of checkpoint inhibition on head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review. *Oral Oncol*. 2019;90:67–73.
59. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy vs. cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394:1915–1928.
60. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016;375:1856–1867.
61. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ et al. Pembrolizumab vs. methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;393:156–167.
62. Garcia-Robledo JE, Barrera MC, Tobón GJ. CRISPR/Cas: from adaptive immune system in prokaryotes to therapeutic weapon against immune-related diseases. *Int Rev Immunol*. 2020;39:11–20.

63. Birkeland A, Ludwig ML, Spector ME, Brenner JC. The potential for tumor suppressor gene therapy in head and neck cancer. *Discov Med* 2016;21:41.
64. Liu S, Chen P, Hu M, Tao Y, Chen L, Liu H et al. Randomized, controlled phase II study of post-surgery radiotherapy combined with recombinant adenoviral human p53 gene therapy in treatment of oral cancer. *Cancer Gene Ther*. 2013;20:375–378.
65. Yoo GH, Moon J, LeBlanc M, Lonardo F, Urba S, Kim H et al. A phase 2 trial of surgery with perioperative INGN 201 (Ad5CMV-p53) gene therapy followed by chemoradiotherapy for advanced, resectable squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, hypopharynx, and larynx: Report of the southwest oncology group. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2009;135:869–874.
66. Anagnostou T, Riaz IB, Hashmi SK, Murad MH, Kenderian SS. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in acute lymphocytic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* . 2020;7:e816–e826.
67. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA et al. Axicabtagene Ciloleucef CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:2531–2544.
68. Mei Z, Zhang K, Lam AKY, Huang J, Qiu F, Qiao B et al. MUC1 as a target for CAR-T therapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Med*. 2020;9:640–652.
69. Wang S, Zhu Z. Enhanced chimeric antigen receptor T-cell therapy: A novel approach for head and neck cancers. *Oral Dis*. 2019;25:355–356.
70. Papa S, Adami A, Metoudi M, Achkova D, van Schaikwyk M, Parente Pereira A et al. A phase I trial of T4 CAR T-cell immunotherapy in head and neck squamous cancer (HNSCC). *J Clin Oncol* . 2018;36:3046–3046.

Recibido: Noviembre 10, 2020

Aceptado: Diciembre 02, 2020

Correspondencia:

Juan Esteban Garcia-Robledo
juanesmd23@gmail.com