

PERSPECTIVA HISTÓRICA DE LA ONCOLOGÍA GASTROINTESTINAL

Leonardo Rojas¹

“Las gentes que nunca se preocupan por sus antepasados jamás mirarán hacia la posteridad”. (Edmund Burke)

Resumen

La historia de la oncología gastrointestinal está atada a la de la oncología en general. Desde los primeros conocimientos sobre la enfermedad, pasando por los desarrollos de las técnicas quirúrgicas hasta el conocimiento de la fisiopatología celular y molecular, la oncología gastrointestinal muestra el desarrollo que han tenido las distintas disciplinas para el entendimiento y control del cáncer. Las mejoras en la detección temprana han tenido de igual forma impacto trascendental no solo en los resultados sino en el entendimiento y el abordaje la patología gastrointestinal oncológica. La historia de la oncología gastrointestinal está muy influenciada por el desarrollo del conocimiento y tratamiento de dos enfermedades: el cáncer colorrectal y el cáncer gástrico, varios de sus avances son la base del abordaje de las distintas neoplasias del tracto gastrointestinal e incluso de otros tumores de distinto origen.

Palabras clave: *Tumor; neoplasia; gastrointestinal; historia.*

HISTORICAL PERSPECTIVE OF GASTROINTESTINAL ONCOLOGY

Abstract

The history of gastrointestinal oncology is tied to that of oncology in general. From the first knowledge about the disease, through the developments of surgical techniques to understand cellular and molecular pathophysiology, gastrointestinal oncology shows the growth that different disciplines have had to understand and control cancer. Improvements in early detection have also had an intangible impact not only on the results but also on the understanding and approach to gastrointestinal oncological pathology. The history of gastrointestinal oncology is highly influenced by the development of knowledge and treatment of two diseases: colorectal cancer and gastric cancer. Several of its advances are based on the approach to the different neoplasms of the gastrointestinal tract and even other tumors of different origin.

Keywords: *Tumor; neoplasia; gastrointestinal; history.*

¹ Departamento de oncología clínica. Clínica Colsanitas. Bogotá, Colombia.

Introducción

La oncología gastrointestinal tiene sus orígenes en la misma oncología. Dos neoplasias gastrointestinales han marcado el desarrollo de la oncología gastrointestinal: el cáncer colorrectal y el cáncer gástrico, sin desconocer la contribución relevante que han hecho los avances en la cirugía pancreatobiliar o hepática al desarrollo de la oncología moderna. Esta somera revisión de los aspectos históricos más importantes de la oncología gastrointestinal refleja el enorme progreso que han tenido las disciplinas oncológicas desde sus abordajes quirúrgicos hasta la oncología de precisión. Sin duda es una visión parcial sobre la historia, toda vez que está enfocada hacia la oncología occidental, dejando por fuera sin intención del autor, algunas de las contribuciones que han hecho los países asiáticos al desarrollo de la oncología gastrointestinal, en especial en el cáncer gástrico. Se realizará una breve descripción general de la historia y desarrollo de la oncología, dado que no es posible desligar las bases de la oncología gastrointestinal de la oncología en general.

Civilizaciones antiguas

Existe evidencia sobre la existencia del cáncer desde la prehistoria. Se han demostrado lo que parecieran ser vestigios de afectaciones de tumores en restos pertenecientes a *Homo erectus* y a un *Australopithecus* de hace 4 millones de años, sin embargo, la descripción más próxima a la enfermedad está contenida en el Código de Hammurabi (1700 a.C), con la presencia de tumoraciones en restos óseos de momias del antiguo Egipto (1,2). De igual manera en el papiro de Edwin Smith (siglo XVII a.C) y el papiro de Ebers (siglo XVI a.C) se realizan descripciones de úlceras en la mama que fueron tratadas con cauterización y en las que se advertía una dura realidad que no deja de estar presente hasta nuestros días, y es que para esta enfermedad, en algunos casos, no existe tratamiento efectivo alguno (2,3).

La antigua Grecia con Hipócrates sentaría las bases de la medicina en occidente y su teoría de los humores atribuiría a uno de ellos, quizás al más enigmático, la bilis negra, el origen del cáncer, además de introducir los términos carcinoma y carcino relacionados con la presencia de ulceración de las lesiones (1,2). Celso y Galeno en Roma introducirían los términos *cáncer* y *oncología* respectivamente, aunque más allá de los términos, sus contribuciones fueron conceptuales y describían brillantemente la enfermedad (1,2). Maimónides (1135-1204) describió que el tratamiento contra el cáncer implicaba la extirpación hasta el tejido sano, sentando las bases de la cirugía oncológica (2,4).

Edad Media, Renacimiento e Ilustración

Como en diversas disciplinas, la edad media supuso un estancamiento en el desarrollo de la medicina. La cirugía fue considerada una actividad impropia del médico lo cual mermó sus avances (2). Dentro de los más significativos relacionados con la oncología se encuentra la diferenciación entre la hipertrofia mamaria y el cáncer de mama atribuido a Lanfranco de Milan (1250-1315). De igual forma las contribuciones de Leonardo Da Vinci (1452-1519) con las descripciones y diagramas realizados a partir de la disección de cadáveres, algunos de ellos fallecidos a consecuencia del cáncer (2,5).

Durante la época del renacimiento se destacan las contribuciones de Andrea Vesalio (1514-1564) considerado el padre de la anatomía moderna. La teoría galénica empieza a cuestionarse y aparecen aproximaciones como la de Stahl (1660-1734) en las cuales se postulaba que el cáncer era el resultado de la fermentación y degeneración de la linfa (4). Morgagni (1682-1771) describiría tumores del esófago, estómago, recto, páncreas y ovario bajo el precepto de que la anatomía daría respuestas a las causas de

la enfermedad, y Albertini (1662-1738) describiría la lesión anatómica como el fundamento de toda la patología sentando así las bases científicas de la oncología (2,5).

John Hunter (1728-1793) considerado como el padre de la cirugía moderna, establecería el vínculo estrecho entre la anatomía y la fisiología, postulando que para los tumores se podría operar solamente en determinadas circunstancias, específicamente “siempre y cuando no se hubiesen invadido los tejidos vecinos” (6). A partir de los conceptos de Hunter y Morgagni se produjeron los primeros avances de la cirugía rectal oncológica: Jean Faget realizaría la primera resección de recto por un tumor rectal; Henry Pillore de Rouen en 1776 realizará la primera colostomía/cecostomía, Jacques LisFranc realizaría con éxito la primera escisión rectal como tratamiento de un cáncer y recto, Maurin y Herbert Mayo –de manera simultánea a LisFranc– comunicarán los primeros casos de resecciones exitosas de cáncer rectal. En 1883 Reybard de Lyon realizaría la primera colectomía en un paciente que presentó un absceso por una perforación de un tumor del colon. Estos éxitos tempranos fueron mermados por la presencia de hemorragia e infección que presentaban los pacientes que finalmente llevaban a la muerte de quienes fueron sometidos a estas intervenciones (7-9).

Posteriormente Rudolf Virchow (1821-1902), con su concepto “*Omnis cellula e cellula*” propondría la teoría de la célula como la unidad funcional primaria y se iniciaría la oncología científica con el empleo de la microscopía y el establecimiento de los fundamentos científicos modernos para el estudio del cáncer (2,4,10). Karlh Thiersch (1822-1895) demostraría que el cáncer metastatizaba por la diseminación de células malignas y no por el esparcimiento de un supuesto líquido cancerígeno y Steven Paget en 1889, describiría los patrones de las metástasis, estableciendo que las células tumorales tendrían una

afinidad específica por determinados órganos y no simplemente una distribución al azar (2,4).

El desarrollo de la anestesia y de las técnicas asépticas, estas últimas basadas en los principios de Joseph Lister trajeron consigo un enorme desarrollo de la cirugía oncológica y de la cirugía en general. A finales del siglo XIX se incrementaron las intervenciones quirúrgicas. Theodor Billroth llevaría a cabo la primera gastrectomía distal por cáncer gástrico en 1881, realizando una reconstrucción Billroth I en un paciente que sobrevivió 115 días. De igual forma intervendría a un número importante de pacientes con cáncer de colon y recto modificando las técnicas propuestas por LisFranc, permitiendo mayor radicalidad. Schalatter y cols., realizarían la primera gastrectomía total en 1897, mientras que Mikulicz reportaría la primera cardiectomía exitosa. Estas primeras intervenciones en el cáncer gástrico permitirían hacer la descripción del patrón de invasión del cáncer gástrico y su opción de tratamiento quirúrgico: infiltración directa a la submucosa y muscularis mucosa (operable), diseminación a los linfáticos (operable), diseminación transperitoneal con lesiones que envuelven toda la pared gástrica (inoperable) y diseminación a través del torrente sanguíneo a órganos distantes (inoperable) (11).

En el campo de la cirugía colorrectal, Theodor Kocher en 1874 introduciría la vía quirúrgica transsacra con resección coccígea, técnica perfeccionada por Paul Kraske en 1885. Vincent Czerny describiría la primera intervención de un tumor rectal por vía abdominal. Carl Gussenbauer utilizaría esta vía abdominal para abordar un cáncer de recto y además realizaría un cierre distal del recto, técnica perfeccionada y potenciada por Henry Hartman, procedimientos que aún hoy se mantienen vigentes (7-9). Estos avances en la cirugía colorrectal permitieron no solamente mejores resultados en los pacientes, sino el conocimiento sobre los patrones de recurrencia de

los tumores, lo cual llevó a plantear cirugías más radicales que incluyeran el mesorrecto y la disección de ganglios linfáticos laterales. De igual forma se introdujo el concepto de la preservación de estructuras nerviosas y del aparato esfinteriano (7-9).

El desarrollo de la cirugía oncológica estaría entonces enmarcado no solamente en todo lo que el cirujano podría extirpar, lo cual se podría analizar y asignarle un diagnóstico preciso, sino que además el patólogo podría decirle al cirujano si la intervención quirúrgica había erradicado completamente el tumor (2).

Edad Moderna

Cirugía

A inicios del siglo XX se realizaría las primeras revisiones de la casuística de las intervenciones en el cáncer colorrectal. Krenlein en 1900 revisaría 881 casos reportando una mortalidad operatoria de 19,4% y una tasa de supervivencia a 3 años del 14,8%, considerándose a la recurrencia como el factor pronóstico más importante, factor confirmado por Vogel al revisar 1.500 casos de los cirujanos más importantes de la época Kocher, Billroth, Kraske, Czerny y Allighmam entre otros, describiéndose una mortalidad operatoria del 20,9% y una tasa de recurrencia del 80%. A partir de 1906 con el inicio del abordaje abdominal para los tumores rectales, la mortalidad postoperatoria descendería al 6% y la supervivencia ascendería hasta el 65% a 5 años (1,7).

En el campo de la cirugía del cáncer gástrico se resaltan las contribuciones de Groves con la primera omentobursectomía en 1910, Cattell con la primera resección de estómago y colon transversal en 1946, Brunschwing con la primera gastrectomía y pancreatoduodenectomía por un cáncer distal gástrico que invadía la cabeza del páncreas (12-14). Laurence re-

portaría una de las primeras series de casos en cáncer gástrico operados desde 1931 hasta 1950 con una mortalidad perioperatoria del 21,6% y del 23,3% en el periodo de 1951 a 1954. Sin embargo no fue sino hasta 1985 cuando aparecieron los primeros estudios controlados aleatorios que permitieron establecer recomendaciones basadas en evidencia sobre la cirugía en cáncer gástrico (6,15).

Quimioterapia y terapias sistémicas

En los inicios del siglo XX el químico alemán Paul Ehrlich acuñaría el término *quimioterapia* durante su trabajo sobre el uso de agentes químicos para el tratamiento de las enfermedades infecciosas (16). Sin embargo, no sería sino hasta 1946 cuando Louis Goodman establecería el nacimiento de la oncología clínica con el empleo de mostazas nitrogenadas para el tratamiento de linfomas Hodgkin, linfosarcomas y leucemias, bases fundamentadas en el empleo bélico de estas sustancias y sus observaciones audaces (2). Posteriormente, en 1948 Sidney Farber y Louis Diamond describirían el uso de la aminopterina y amethopterina (metrotexate) los primeros análogos del ácido fólico con propiedad antitumoral utilizados en leucemias infantiles (17). Este hallazgo de Farber marca un parteaguas para el desarrollo de la oncología clínica gastrointestinal considerando que, a partir de sus observaciones, los agentes antitumorales basados en los análogos de folatos posibilitan su empleo en diversos tipos de tumores. Así, en 1957 se inicia el uso de un análogo del ácido fólico el 5-fluoracilo (5-FU) para el tratamiento del cáncer colorrectal por Charles Heidelberger y colaboradores en la Universidad de Wisconsin (18). Posteriormente Ullman y colaboradores describirían el efecto potenciador del leucovorin sobre el 5-FU en cultivos celulares, lo cual sentaría las bases para su empleo clínico. En 1989 Michael Poon y colaboradores describirían los resultados de la combinación de 5FU y leucovorin en cáncer colorrectal metastásico con ta-

sas de respuesta del 23% con una tendencia al incremento en la supervivencia global con una mediana de 12,2 meses, y Machover y Madajewicz realizarían diversas modificaciones de esta combinación para el tratamiento del cáncer colorrectal (19-21). Las modificaciones posteriores introducidas por los regímenes de Mayo Clinic, Roswell Park y de Gramont establecieron los esquemas tradicionales del uso del 5FU-Leucovorin para el tratamiento del cáncer colorrectal, además de su introducción en el escenario de la quimioterapia adyuvante (22-24).

Durante las décadas de los años 70 y 80 ocurrieron eventos fundamentales en el desarrollo de la terapéutica de los tumores gastrointestinales con el descubrimiento en Japón, en la Universidad de Nagoya por Yoshinori Kidani del Oxaliplatino en 1976 y, posteriormente en el mismo país, por Yakult Honsha Ltd en 1983 con el descubrimiento del inhibidor de topoisomerasa irinotecan (25,26). Estos dos medicamentos son –junto a los fluorinados– la base del tratamiento quimioterapéutico de la mayoría de los tumores gastrointestinales.

La idea del bloqueo de la angiogénesis para el tratamiento oncológico fue introducida por Judah Folkman y colaboradores en 1971, sin embargo, no fue sino hasta el 2004 cuando se evaluó el uso del bevacizumab para el tratamiento del cáncer colorrectal (27,28). De igual manera en 1983 y 1984, John Mendelson y Gordon Sato propusieron al receptor para el factor de crecimiento derivado del epitelio (EGFR) como un blanco terapéutico oncológico a partir de sus observaciones de la sobreexpresión de estos receptores en distintos tumores, pero solo décadas posteriores se estableció su uso en el cáncer colorrectal (29-31).

El desarrollo de la inmunoterapia revolucionó la oncología en el siglo XXI. Desde 1891 cuando William Bradley Coley conocido como el padre de la immuno-

terapia describió la regresión de tumores óseos posterior a infecciones de erisipela, una infección cutánea por *Streptococcus pyogenes* (32-34). Sus observaciones lo llevaron a administrar diferentes mezclas de *Streptococcus pyogenes* y *Serratia marcescens* directamente a los tumores de varios pacientes, y en mayo de 1893 reportó sus primeros resultados logrando la regresión de varios tipos de tumores como sarcomas, linfomas y tumores testiculares (32-34). A pesar de este éxito aparente, la sociedad médica desestimó su descubrimiento al considerarlo demasiado arriesgado para ser usado en pacientes oncológicos. Tuvo que pasar más de medio siglo para que este concepto volviera a tomarse y en 1945 se inicia la administración de interferón para el control tumoral (32,35). Finalmente el desarrollo de esta estrategia ha generado enormes progresos, especialmente en la última década. El premio Nobel de Medicina del 2018, otorgado a James Allison y Tasuku Hondo, da cuenta de la importancia de esta nueva estrategia de tratamiento antitumoral, en la cual los tumores gastrointestinales, especialmente el cáncer de esófago, el cáncer gástrico, el colangiocarcinoma, el cáncer de canal anal y algunos subtipos de cáncer colorrectal han mostrado los resultados más prometedores (32).

Radioterapia

Desde el descubrimiento de los rayos X por Wilhelm Conrad Roentgen en noviembre de 1895 enormes progresos en esta área han permitido un mejor y más efectivo tratamiento del cáncer (36). Solo 7 meses después de la publicación de Roentgen, Victor Despeignes en Francia describiría el uso de la radioterapia en un paciente con cáncer gástrico (36). A partir de entonces el avance en esta área ha sido constante, pasando por los primeros tumores de cabeza y cuello curados con tratamiento de rayos X fraccionados en 1928, luego con la cobal-terapia en 1961, los inicios de la IMRT en 1978 hasta las técnicas más modernas de radiocirugía esterotáxica corporal (SBRT) y tera-

pia con protones que han contribuido y continuarán contribuyendo al tratamiento de los tumores gastrointestinales. Timmerman y colaboradores reportaron por primera vez los resultados del tratamiento con SBRT en pacientes con cáncer de pulmón que no eran susceptibles de tratamiento quirúrgico (37). De forma similar, esta técnica ha ganado aceptación en otros tumores como el cáncer colorrectal y las metástasis hepáticas (38,39).

Avances en otras disciplinas

Si bien durante el siglo XX se produjeron enormes avances en el tratamiento del cáncer como los mencionados, estos guardan una estrecha relación con lo que se considera el descubrimiento del siglo XX en la oncología: la estructura química del ácido desoxirribonucleico (ADN) por Francis Harry Compton Crick y James Dewey Watson en 1953. Su caracterización permitió establecer la relación de los carcinógenos con los cambios ocasionados sobre el ADN, y de igual forma el desarrollo de tratamientos dirigidos contra el ADN tumoral (40,41). A partir de estos descubrimientos vinieron otros fundamentales para el desarrollo de la oncología, en 1976 se describió el primer oncogen *src* por parte de Harold E. Varmus y Michael Bishop, una década más tarde Stephen H. Friend aislaría el gen supresor *Rb*, uno de los primeros genes asociados a una forma de cáncer familiar (41).

Henry Lynch en 1966, ampliaría los hallazgos hechos por Aldred Scott Warthin, un médico patólogo que padecía una forma de cáncer colorrectal hereditario y describiría el Síndrome de Lynch I y II y su relación con las alteraciones de algunos genes, alteraciones que podían heredar (40).

En el campo del diagnóstico del cáncer gastrointestinal se podría mencionar algunos avances trascendentales durante el siglo XX como el desarrollo de

la prueba de sangre oculta en heces por David Gregor en 1967, la primera colonoscopia en 1969 por William Wolf, la tomografía axial computarizada desarrollada por Godfrey Hounsfield en 1972, la resonancia magnética nuclear un año más tarde por Paul Lauterbur y Peter Mansfield y la tomografía por emisión de positrones por Michael Phelps y Ed Hoffman en 1974 (2,40). Estos importantes avances en el campo diagnóstico permitieron no solamente un diagnóstico más temprano de la enfermedad oncológica gastrointestinal, sino una mejor evaluación del compromiso tumoral y de la respuesta a los tratamientos. Su contribución al desarrollo de la oncología es innegable.

Conclusiones

Los tumores gastrointestinales continúan siendo una causa frecuente de morbi-mortalidad en el mundo y en nuestro país. Los avances en el conocimiento de la enfermedad, desde sus bases, la genómica y la fisiopatología celular han permitido alcanzar importantes logros en el diagnóstico y en el tratamiento de estos tumores. Desde los pocos días que sobrevivió el paciente operado por LisFranc de cáncer rectal localizado hasta la posibilidad de supervivencia del 50% a 5 años, incluyendo la posibilidad de curación para los pacientes con cáncer colorrectal metastásico, dan cuenta que el esfuerzo iniciado por muchos ha resultado en los logros del trabajo mancomunado de las distintas disciplinas que atienden estas enfermedades. Aunque los avances son mencionados por separado para cada disciplina su interrelación existe desde sus inicios.

Referencias

1. Mulcahy HE, Hyland J, O'Donoghue DP. From dinosaurs to DNA: a history of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18(3):210-215.
2. Menendez P, Padilla D, Villarejo P, Menendez JM, Rodriguez Montes JA, Martin J. [Historical aspects of

- neoplastic diseases: colorectal cancer]. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(7):541-546.
3. Vargas A, López M, Lillo C, Vargas MJ. [The Edwin Smith papyrus in the history of medicine]. *Rev Med Chil.* 2012;140(10):1357-1362.
 4. Sánchez Gonzales MA. *Historia, teoría y método de la medicina: introducción al pensamiento médico.* Barcelona 1998.
 5. Gallucci BB. Selected concepts of cancer as a disease: from 1900 to oncogenes. *Oncol Nurs Forum.* 1985;12(5):69-78.
 6. Tan SY, Yeow ME. John Hunter (1728 - 1793): founder of scientific surgery. *Singapore Med J.* 2004;45(5):196-198.
 7. Galler AS, Petrelli NJ, Shakamuri SP. Rectal cancer surgery: a brief history. *Surg Oncol.* 2011;20(4):223-230.
 8. Lange MM, Rutten HJ, van de Velde CJ. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908-2008. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(5):456-463.
 9. Cotlar AM. Historical landmarks in operations on the colon--surgeons courageous. *Curr Surg.* 2002;59(1):91-95.
 10. Hajdu SI. A note from history: Rudolph Virchow, pathologist, armed revolutionist, politician, and anthropologist. *Ann Clin Lab Sci.* 2005;35(2):203-205.
 11. Zhang CD, Yamashita H, Seto Y. Gastric cancer surgery: historical background and perspective in Western countries versus Japan. *Ann Transl Med.* 2019;7(18):493.
 12. Groves EW. On the Radical Operation for Cancer of the Pylorus: With Especial Reference to the Advantages of the Two-Stage Operation and to the Question of the Removal of the Associated Lymphatics. *Br Med J.* 1910;1(2563):366-370.
 13. Cattell RB, Mosely CH. Combined resection of the stomach and transverse colon for carcinoma; report of two cases. *Lahey Clin Bull.* 1946;4(8):238-241.
 14. Brunschwig A. Pancreato-total gastrectomy and splenectomy for advanced carcinoma of the stomach. *Cancer.* 1948;1(3):427-430.
 15. Lawrence W, Jr., McNeer G. An analysis of the role of radical surgery for gastric cancer. *Surg Gynecol Obstet.* 1960;111:691-696.
 16. DeVita VT, Jr., Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 2008;68(21):8643-8653.
 17. Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med.* 1948;238(23):787-793.
 18. Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P, et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature.* 1957;179(4561):663-666.
 19. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 1989;7(10):1407-1418.
 20. Machover D, Schwarzenberg L, Goldschmidt E, et al. Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-FU combined with high-dose folinic acid: a pilot study. *Cancer Treat Rep.* 1982;66(10):1803-1807.
 21. Madajewicz S, Petrelli N, Rustum YM, et al. Phase I-II trial of high-dose calcium leucovorin and 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer. *Cancer Res.* 1984;44(10):4667-4669.
 22. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol.* 1993;11(10):1879-1887.
 23. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet.* 1995;345(8955):939-944.
 24. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):808-815.
 25. Kidani Y, Noji M, Tashiro T. Antitumor activity of platinum(II) complexes of 1,2-diamino-cyclohexane isomers. *Gan.* 1980;71(5):637-643.
 26. Kunimoto T, Nitta K, Tanaka T, et al. Antitumor activity of 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] carbonyloxy-camptothecin, a novel water-soluble derivative of camptothecin, against murine tumors. *Cancer Res.* 1987;47(22):5944-5947.
 27. Folkman J, Merler E, Abernathy C, Williams G. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med.* 1971;133(2):275-288.
 28. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335-2342.
 29. Kawamoto T, Sato JD, Le A, Polikoff J, Sato GH, Mendelsohn J. Growth stimulation of A431 cells by epidermal growth factor: identification of high-affinity receptors for epidermal growth factor by an anti-receptor monoclonal antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983;80(5):1337-1341.
 30. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2006;66(8):3992-3995.

31. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1408-1417.
32. Dobosz P, Dzieciatkowski T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2019;10:2965.
33. Decker WK, da Silva RF, Sanabria MH, et al. Cancer Immunotherapy: Historical Perspective of a Clinical Revolution and Emerging Preclinical Animal Models. *Front Immunol*. 2017;8:829.
34. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J*. 2006;26:154-158.
35. Isaacs A, Lindenmann J, Valentine RC. Virus interference. II. Some properties of interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1957;147(927):268-273.
36. Connell PP, Hellman S. Advances in radiotherapy and implications for the next century: a historical perspective. *Cancer Res*. 2009;69(2):383-392.
37. McGarry RC, Papiez L, Williams M, Whitford T, Timmerman RD. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(4):1010-1015.
38. Schefter TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, Cardenes HR, Baron A, Gaspar LE. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(5):1371-1378.
39. Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol*. 2006;45(7):823-830.
40. Kardinal CG, Yarbrow JW. A conceptual history of cancer. *Semin Oncol*. 1979;6(4):396-408.
41. Gomez P, Rosado A. History of cancer investigation. *Arch Invest Med (Mex)*. 1981;12(3):361-375.

Recibido: Noviembre 17, 2020

Aceptado: Noviembre 20, 2020

Correspondencia:

Leonardo Rojas

lrojas@colsanitas.com