

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

EXCMO. SR. DR.

D. Antonio Llombart Bosch

EXCMOS. E ILMOS SRS. ACADÉMICOS,
EXCMAS. E ILMAS. SRAS. ACADÉMICAS,
SEÑORAS Y SEÑORES,

SIEMPRE REPRESENTA UNA GRAN DISTINCIÓN y también un honor el ser elegido por un nuevo académico como responsable para pronunciar la contestación a su discurso de entrada en esta digna corporación.

En el día hoy esta consideración tiene un significado más particular ya que uno mi condición de académico a la de presidir esta institución a la que hoy se incorpora la profesora Ana Lluch en el sillón número 40 dando continuidad a la especialidad de Oncología.

Mis primeras palabras son de felicitación por el magnífico discurso que la nueva académica ha pronunciado y también a quienes patrocinaron su propuesta, los académicos de número Dr. Rafael Carmena, Dr. Fernando Bonilla y Dra. Carmen Leal. También quiero resaltar el carácter unánime que refrendó su elección por todos los miembros de la institución. Ello muestra el alto grado de respeto y admiración que todos tenemos hacia la personalidad científica y humana de la Dra. Ana Lluch.

El sillón que hoy ocupa la nueva académica tiene una tradición científica de primer nivel en la RAMCV por cuanto previamente fue ocupado por tan distinguidas personalidades como fueron los académicos profesores José Martí Mateu y Javier García-Conde Brú.

El Prof. José Martí Mateu sería continuador de la tradición familiar médica y universitaria ya que su padre el Prof. Jose Martí Pastor, Catedrático de Obstetricia y Ginecología de esta Facultad de Medicina fue también presidente de esta Real Academia de Medicina. Su hijo,

a quien nos referimos en esos momentos, ocuparía la Cátedra de Fisiología de esta misma Facultad de Medicina y desarrollaría una importante labor durante más de treinta años en nuestra institución ocupando en ella varios cargos de responsabilidad.

La personalidad del Prof. Javier García-Conde Bru, está viva en nuestra memoria más reciente por cuanto une una distinguida relación con la RAMCV en su condición de Académico honorífico a la de haber ocupado durante numerosos años la Cátedra de Oncología y dirigido el Servicio de Oncología y Hematología del Hospital Clínico Universitario de esta Universidad. Su paso por la RAMCV está acreditado con las importantes actividades y aportaciones científicas que han quedado impresas en los Anales de la institución. Él también pertenece a una distinguida estirpe de médicos y profesores de la Universidad y por ello quiero recordar en este momento a su padre el Prof. Javier García-Conde Gómez, quien presidió durante años esta RAMCV.

La profesora Ana Lluch es digna continuadora de la escuela de oncología valenciana que con tanta brillantez iniciara como especialidad su predecesor y maestro en los años 80 en esta Universidad, cuando nació este área de conocimiento desgranándose del tronco común de la medicina interna como una nueva especialidad clínica.

La Oncología es una adquisición reciente y sin embargo, se ha transformado en pocos años en una especialidad clave de la moderna medicina al tener que hacer frente a una enfermedad, que perdida durante años en las frondosas ramas de la medicina interna, se enfrenta hoy con muy numerosas manifestaciones clínicas de igual raíz patogénica pero con muy distintas aproximaciones diagnósticas, anatomoclínicas y terapéuticas que resultan extremadamente complejas. También se añaden a ella las perspectivas próximas y más futuras de una biología y genética molecular que aúnan las materias de conocimiento básicas de laboratorio con la clínica y la cama del enfermo. Es sin lugar a dudas el banco de ensayo de una nueva medicina multidisciplinaria que está orientada hacia la aproximación personalizada del diagnóstico, pronóstico y tratamiento

del cáncer tal y como la empezamos a vivir en estos momentos y que va a servir para construir el nuevo edificio de la medicina del siglo XXI también con otras especialidades.

Como van a tener la oportunidad de conocer a continuación el *Curriculum vitae* de la Dra. Ana Lluch es un ejemplo de lo que comentamos, habiéndose sabido formar, informar y ejercer una extraordinaria vida académica, profesional y universitaria de primer rango que la acreditan como una de las especialistas más destacadas de la moderna oncología en España.

Comentarios al CV de la Dra. Ana Lluch

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universitat de València. Obtuvo el Grado de licenciatura en 1978 y el de doctora en Medicina y Cirugía en 1985 en la misma Universitat valenciana habiendo defendido su tesis doctoral dirigida por el Prof., Javier García-Conde Bru con la calificación Apto *cum laude*. También fue Premio Extraordinario de Doctorado, del curso 1984-1985.

Obtuvo el título de Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia (MIR 1978-1982), concedido según Orden Ministerial de fecha 15 de noviembre de 1984, habiendo efectuado su formación en el Hospital Clínico de Valencia en su Servicio de Hematología y Oncología. Recibió el título ministerial de Médico Especialista en Oncología en 1987, que sería posteriormente ratificado por la European Certification on Medical Oncology de la European Society for Medical Oncology (ESMO) en Londres en 1989.

Desde el primer momento inició una brillante carrera universitaria con dedicación a tiempo completo desempeñando sucesivamente los cargos de Profesora Ayudante de clases prácticas, adscrita a Medicina en la Facultad de Medicina de la Universitat de València entre 1983 y 1986 para pasar a ocupar el puesto de Profesora Titular de Universidad, adscrita al mismo área de conocimiento. En el año 2012 fue nombrada Catedrática de Oncología en esta misma Universidad.

Complementariamente aúna su labor docente con la asistencial en el mismo Servicio que se formara como especialista ocupando sucesivamente los puestos de Médico Interno y Residente (Hematología y Hemoterapia), de Facultativo Especialista (Hematología y Hemoterapia) en 1985 y como Facultativo Especialista (Hematología/Oncología) hasta 1995, en que es nombrada Jefe de Sección (Hematología/Oncología) cargo que ocupa hasta 2006 en que alcanza el puesto de Jefe de Servicio (Hematología/Oncología) del Hospital Clínico Universitario de Valencia, que continua ocupando en la actualidad.

Su orientación científica y asistencial se dirige desde el principio al estudio de los factores hormonales relacionados con el cáncer y particularmente con el cáncer de mama responsabilizándose de la Coordinación del área de cáncer de mama tanto en su vertiente asistencial como investigadora desde 1985 y la puesta en marcha de la determinación de receptores hormonales en el HCUV en 1982, Durante varios años realizó la determinación de receptores hormonales para los hospitales públicos de la Comunidad Valenciana. Resumidamente podemos señalar que en su laboratorio se efectuarían un total de 5.676 determinaciones de receptores de estrógenos y de progesterona mediante técnicas bioquímicas con carbón dextrano. La introducción de nuevas metodologías en la detección de estos receptores como fue la inmunohistoquímica hizo que se orientase hacia otras facetas de la investigación del cáncer.

Dentro de ellas se encuentra la creación y coordinación de las actividades de oncología médica en los hospitales dependientes, como área de referencia, del Hospital Clínico Universitario de Valencia atendiendo a pacientes oncológicos en consultas externas, interconsultas de otras especialidades médicas, así como, creación y puesta en funcionamiento del Hospital de Día para administración de tratamientos oncológicos específicos.

Desarrolló desde junio de 2009 un programa piloto de “circuito rápido oncológico: CRO” de remisión de propuestas de pacientes con síntomas de sospecha de cáncer desde Atención Primaria a Oncología

para su distribución al especialista encargado de cada patología tumoral.

Fue nombrada experta de la Agencia Valenciana de Salud en Segunda Opinión Médica en Oncología y llevó la coordinación de las actividades del grupo “Oncología - Hospital Clínico” de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer.

Desde el año 1982 ha participado en el desarrollo de numerosos ensayos clínicos fase II y III en el Servicio de Hematología y Oncología Médica, en concreto sobre el cáncer de mama, dirigidos a establecer nuevas pautas de tratamiento de quimio/hormonoterapia, tanto en estadios iniciales como en cáncer avanzado, así como el desarrollo de nuevas moléculas biológicas (fármacos dirigidos a dianas específicas), y en estudios epidemiológicos y de quimioprevención. En los últimos años ha participado en el desarrollo de ensayos clínicos fase I que permiten valorar nuevos fármacos por primera vez en pacientes, así como estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos que permitirán ampliar las estrategias de tratamiento disponibles.

En este contexto ha emprendido varias líneas de investigación en oncología clínica que podemos resumir:

- Epidemiología del cáncer de mama.
- Desarrollo de estrategias de prevención.
- Biología del cáncer de mama hormonosensible.
- Desarrollo de estrategias en hormonoterapia.
- Desarrollo clínico y optimización de nuevos agentes citotóxicos.
- Estudio de biomarcadores en cáncer de mama.
- Factores pronósticos y modelos predictivos de respuesta a tratamiento.
- Tratamientos dirigidos a dianas moleculares.

Numerosas publicaciones atestiguan el valor y la eficacia de esta orientación científica.

Actualmente coordina y dirige la Unidad de Investigación en Biología del Cáncer de Mama, del Servicio de Oncología del Hospital Clínico Universitario, perteneciendo a la Fundación del Hospital Clínico (INCLIVA).

Las líneas de investigación que está desarrollando actualmente, van dirigidas a identificar y evaluar biomarcadores moleculares, que puedan servir como factores pronóstico y predictivos de respuesta terapéutica en el cáncer de mama. Estos factores biológicos nos permitirán estratificar a las pacientes en grupos pronósticos diferentes y que puedan ser tratadas de forma más individualizada.

Otra línea de investigación es la búsqueda de dianas terapéuticas, y nuevos tratamientos dirigidos frente a ellas. Las áreas de prioridad son la patología molecular, el desarrollo de nuevos medicamentos, farmacodinámica y farmacogenética, así como, estudios en pacientes, a través de ensayos clínicos, que prueben la eficacia y seguridad de dichos tratamientos, incluyendo en los mismos, estudios de biomarcadores moleculares.

Estas líneas de investigación están orientadas a la enfermedad y se intenta combinar el esfuerzo de investigadores y clínicos de diferentes áreas del conocimiento, (biólogos, patólogos, etc.) para mejorar la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer. Ello le ha llevado a colaborar con diversos grupos de trabajo de diferentes áreas de investigación y de diferentes instituciones, como son:

Colaboraciones nacionales

El grupo de Cáncer de mama del HCUV y el grupo del Dr. Albanell (IMIM-Hospital del Mar) han colaborado desde hace 10 años. En el año 1999 desarrollaron un proyecto FIS coordinado con resultados que sirvieron de base para estudios posteriores muy relevantes en el campo de HER2. En el año 2006 se otorgó un FIS coordinado de los dos grupos, enfocado al estudio de NF-kB en series amplias de cáncer de mama y su potencial valor clínico (PI061513-FIS-06).

Actualmente está en vigor un proyecto FIS coordinado (PS09/01700) de los dos grupos junto con el Dr. Rojo (Servicio de Patología de la Fundación Jiménez Díaz) sobre MKPs como factores predictivos y posible diana terapéutica.

El grupo de la Dra. Lluch también está colaborando con el grupo del Dr. Viña (Dpto. Bioquímica, Universidad de Valencia) en el estudio del óxido nítrico en la glándula mamaria y sus implicaciones en cáncer de mama. Actualmente está en vigencia un proyecto conjunto financiado por la Fundación Gent x Gent.

Colaboraciones internacionales

La Dra. Lluch colabora activamente desde hace años con grupos del MD. Anderson (Dr. Symmans y Dra. González-Angulo, Department of Breast Medical Oncology).

Actualmente existen varias líneas de investigación: estudios sobre el cambio del estatus de HER2 en la terapia neoadyuvante con Herceptin, determinación de mutaciones en cáncer de mama (PTEN, Ras, Raf, PI3K, Akt...) y validación de nomogramas predictivos de respuesta patológica completa y supervivencia libre de metástasis tras quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama.

También se ha establecido una colaboración con el grupo del Dr. Allan Balmain (UCSF Comprehensive Cancer Center, University of California), en estudios de perfiles genómicos para predicción de la respuesta al tratamiento quimioterápico en cáncer de mama y estudio del papel de la alteración de ritmos circadianos en la carcinogénesis mamaria y en la resistencia a hormonoterapia. Fruto de esta colaboración, una integrante de su grupo de investigación con un contrato para Formación Sanitaria Especializada Río Hortega (2009-2011) ha realizado una estancia de 8 meses en el mencionado centro para profundizar en la formación en investigación básica y traslacional.

Nos podemos preguntar, ¿cuál es el fruto objetivo de estas investigaciones?

Señalemos en primer lugar que ha dirigido un total de 21 tesis doctorales y todas fueron calificadas con apto o sobresaliente *cum laude*. Si se consideran lo doctorandos formados bajo su dirección encontramos que la mayoría de los oncólogos clínicos que actualmente desempeñan la labor asistencial en la Comunidad de Valencia son discípulos suyos.

Pero además la ANECA le ha reconocido 4 tramos de investigación.

Merece la pena detenerse en esta faceta investigadora de la nueva académica que posee un factor de impacto ISI (*Journal Citation Reports*) sumativo 2.378 citaciones por 104 artículos publicados en revistas internaciones de alto impacto como son: *New England Journal of Medicine*, *Journal of Clinical Oncology*, *Cancer Research*, *Annals of Oncology*, *Journal of the National Cancer Institut*, por no citar sino algunas de las más significativas. Todo ello alcanza una demostrativa valoración de F.I. (*JCR*) de 713,35.

Como ocurre reiteradamente en los publicaciones efectuadas en revistas nacionales en su gran mayoría carecen de factor de impacto reconocido a nivel de los índices bibliométricos internacionales Hay sin embargo que resaltar, que la Dra. Ana Lluch ha publicado también un total de 69 artículos científicos en revistas editadas en español bien de tipo divulgativo o también científico.

Otra importante faceta, que no podemos detenernos pero tampoco podemos olvidar, es su participación en numerosos “Documentos de Consenso” a nivel nacional así como en quince libros de la especialidad como responsable editora y en 50 como autora o coautora de diversos capítulos. Resulta materialmente imposible abarcar la extensa participación a congresos nacionales o internacionales en los que participa como ponente, conferenciante invitada o presentando comunicaciones en forma oral o de póster junto con el numeroso grupo de colaboradores que en la actualidad trabajan en su equipo clínico y de investigación básica.

Tampoco debemos cerrar esta rápida visión de la nueva académica sin señalar otros méritos científicos como son el ser editora-jefe de la *Revista de Senología y Patología Mamaria* y miembro del comité editorial de las siguientes revistas: *Cancer & Chemotherapy*, *Seminars in Oncology*, y la edición española *Revisiones en Cáncer, Oncología y Neoplasia*. También desde el año 2000 es miembro del Consejo Asesor de Oncología Española de la revista *The Oncologist*. Asesora editorial de la revista *Clinical & Translational Oncology* y editora de la *Revista Multidisciplinar de Cáncer de Mama*.

Indiquemos que además pertenece como miembro de número a las siguientes sociedades científicas: American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society of Medical Oncology (ESMO), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Internacional de Senología (SIS), Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM), y la Federación Española de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO).

También es requerida como evaluadora de artículos científicos de las revistas: *Annals of Oncology*, *Clinical & Translational Oncology*, y *Current Opinion in Oncology*.

Este rico acervo científico no sería más que una simple enumeración de datos si detrás de ellos no estuviera el espíritu humano que engrandece la figura profesional y del que podemos dar fe por nuestro prologado conocimiento de la nueva académica con quien hemos convivido durante nuestros años de actividad profesional en el mismo Hospital Universitario y Facultad de Medicina. La Dra. Ana Lluch no solo es grande por su labor asistencial y científica sino particularmente por la vertiente humana que la dignifica como uno de los valores más distinguidos de la medicina valenciana en el momento presente.

Comentarios al discurso

La medicina personalizada orientada al diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer se perfila como el último logro de la medici-

na del siglo XXI. Ella es especialmente válida cuando se refiere a procesos neoplásicos como es el cáncer de mama que afecta en nuestro país anualmente a más de 25.000 mujeres y sigue siendo no solo la primera causa de morbilidad femenina sino también la primera causa de mortalidad neoplásica. Los logros alcanzados con el rastreo poblacional y las mejoras diagnósticas y terapéuticas han hecho disminuir esta mortalidad que, sin embargo, persiste demasiado elevada para los estándares deseables de tasas de supervivencias poblacionales en cáncer.

Hoy la nueva académica nos ha dado a conocer las nuevas perspectivas de la biología y terapéutica del cáncer de mama, que resultan muy esperanzadoras y se perfilan como realidades a alcanzar ya como un logro cercano.

Así la medicina personalizada es el sueño de cualquier oncólogo y las expectativas legítimas de todos los pacientes de cáncer, en donde el tratamiento se adaptaría a las características específicas del cáncer de cada persona. La doctora Martine Piccart del Instituto Jules Bordet en Bruselas defiende que para materializarse este logro se precisa poner en marcha mayores esfuerzos de investigación colaborativa así como una revolución en la sociología de la investigación médica. Es preciso alejarse de los proyectos de investigación a pequeña escala, basados en metas específicas a corto plazo donde los datos son a menudo mantenidos en secreto, y entrar en una era de ciencia utilizando equipos de automatización y amplio intercambio de datos entre diversos equipos científicos.

Como hemos también aprendido esta tarde en boca de la Dra. Ana Lluch, existe una enorme brecha, entre el creciente conocimiento del complejo panorama de biología molecular del cáncer y la lentitud con la que se están encontrando indicadores clínicamente útiles, los llamados biomarcadores, que se necesitaría utilizar para atacar de modo aún más selectivo la enfermedad.

El Instituto Nacional de Salud (USA) define a un biomarcador como aquella técnica que permite medir y evaluar con objetividad un indicador de determinado proceso normal o patológico así como la res-

puesta ante una intervención terapéutica específica (De Gruttola, V.G., *et al.*, Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. summary of a National Institutes of Health workshop. *Control Clin. Trials*, 485-502, 2001) En orden de considerar un biomarcador útil en el contexto clínico, este debe proporcionar una neta ratio entre el riesgo/beneficio y servir para facilitar decisiones clínicas estando además disponible de modo eficiente y siendo económicamente costo/efectivo. También debe estar soportado por plataformas tecnológicas utilizando muestras biológicas que sean obtenibles fácilmente (Hodgson, D.R., *et al.*, Biomarkers in oncology drug development. *Mol. Oncol.*, 2009, 3(1) 24-32).

Técnicamente los biomarcadores pueden dividirse en diagnósticos, pronósticos y predictivos. Como hemos visto por el discurso de la Dra. Lluch la mayoría de los biomarcadores estudiados en el cáncer de mama tienen un carácter pronóstico proveyendo información sobre la posible evolución de la enfermedad en función de las terapéuticas standards hoy utilizadas pero todavía son escasos aquellos que ofrecen naturaleza predictiva en base a una terapéutica utilizable.

En consecuencia, en la actualidad nos encontramos con serios retos en la práctica clínica, incluyendo tanto sobre-tratamientos inadecuados por exceso con una alta toxicidad, como por el contrario la prescripción de terapias ineficaces. El caso que hemos oído del fármaco Trastuzumab es un ejemplo de esta circunstancia. Mientras que este agente es considerado como la 'estrella' de fármacos dirigidos a la vista de su impacto positivo en la supervivencia del cáncer de mama, los oncólogos saben que más del 50% de todas las pacientes con cáncer de mama carecen de expresión del receptor c-erB/2 lo que hace que la droga no beneficie a este gran grupo de enfermas. Tanto la Famotidina como los inhibidores de las aromatasas, bloqueando receptores y controlando la síntesis de estrógenos y progesterona continúan siendo el arma más eficaz en el otro grupo de pacientes RES positivos, es decir en los grupos luminal A y luminal B, si bien sus respuestas no siempre son las esperadas y deseables. Añadamos a ello el grupo, conocido como triple negativo para comprender que los nuevos ensayos en curso, tratados con detalle en su

exposición, son imprescindibles para un manejo más adecuado de la enfermedad.

Es cierto y muy esperanzador que en los últimos 15 años hemos sido testigos del desarrollo de diferentes pruebas moleculares detectando alteraciones génicas del cáncer de mama, varias de las cuales han mostrado capacidad robusta para predecir la evolución de la enfermedad. Es decir, sirven para identificar nuevos subgrupos de mujeres con ciertos tipos de carcinomas mamarios que es muy poco probable que experimentarían una recurrencia si se tratasen solamente con terapia hormonal. Dos de ellos, como hemos oído por la nueva académica, el Mammaprint y OncotypeDX, se están experimentando ya con carácter prospectivo buscando la confirmación de su eficacia clínica en los dos grandes ensayos, MINDACT, respaldado por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer, y TAILORx, respaldado por el Instituto Nacional del Cáncer con sede en USA. De esta forma se espera demostrar que no sería necesario dar quimioterapia a determinados subgrupos de pacientes con cáncer de mama. Aunque ya está muy avanzada, su validación definitiva se espera para los años 2015 y 2016.

Pero además los tratamientos contra el cáncer podrían cambiar radicalmente en los próximos años, si se logra controlar la tecnología que ciertas nuevas vías de aproximación perfilan como realistas en estos momentos:

La proteómica con técnicas de “Multiple reaction monitoring (MRM)” *monitoreo de reacciones múltiples*, es un modo de detección selectiva de proteínas plasmáticas o séricas mediante espectrometría de masas que nace a modo de puente entre los marcadores tumorales séricos considerados en la actualidad ya como clásicos (ACE, P120, ectra) y la posibilidad de cuantificar simultáneamente numerosas proteínas circulantes, secretadas por las células neoplásicas y validadas en la clínica de enfermos con metástasis o recidivados (Hunter JM, Paramithiotis E. Protein biomarker quantification by mass spectrometry. *Expert Opin. Med. Diagn.* 4 (1): 11-20, 2010).

En segundo lugar se pretende detectar la presencia de células tumorales circulantes (CTC) en sangre ya que la mayoría de los pacientes con cáncer mueren por las metástasis de las que estas CTC son responsables. Descubrir los fenotipos de estas CTC ofrece un potencial terapéutico aún no explotado. La presencia de otras células hemáticas contaminantes como los leucocitos, monocitos así como SC circulantes complican el problema.

A pesar de ello, por primera vez ya se han medido directamente la expresión de genes presentes en CTCs aisladas. Los niveles altos en sangre de proteínas de transcripción pertenecientes a genes relacionados por las metástasis como son los *NPTN*, *S100A4*, *S100A9*, y con la transición mesenquimal-epitelial: *VIM*, *TGFβ1*, *ZEB2*, *FOXC1*, *CXCR4* son hallazgos que permiten perfilar mejor las CTCs y puede facilitar la aplicación de ‘biopsias líquidas’ para el descubrimiento de fármacos mejor diseñados. (A.A. Powell *et al.*, *Plos-one* 2012. W. Herb *et al.* *Translational Oncology* 2013).

Es más, la llamada “biopsia líquida” frente a la biopsia tisular convencional de hoy en día o la muestra de citología, si se lograra hacer en tiempo real, permitiría abrir una nueva dinámica en el tratamiento del cáncer absolutamente individualizado para el enfermo en cuestión.

Pero también es preciso tener presente, como hemos oído, que no sólo las células tumorales requieren una mejor y más profunda caracterización, sino también su microambiente y el estroma vascular (mecanismos de neoangiogénesis) así como el fondo genético e inmune de cada paciente necesitan además ser considerados.

Este enfoque multidimensional puede beneficiarse de las modernas técnicas de imagen molecular, lo que también implica la necesidad de una colaboración mucho más estrecha con expertos en imagen. Coincidimos con la nueva académica que el control del cáncer de mama y del cáncer en general precisa de una aproximación multidisciplinaria con equipos altamente especializados y provistos de una potente tecnología.

Estos son algunos de los nuevos retos que ofrece la moderna oncología personalizada que hoy nos ha esbozado con su habitual claridad y brillantez la nueva académica Dra. Ana Lluch. La felicitamos sinceramente por su incorporación a esta RAMCV con la seguridad de que su presencia va a ofrecer un renovado impulso a la oncología en la misma.

Sea bienvenida a la RAMCV.