



LA MALDICIÓN DEL CANGREJO

HACIA DÓNDE VA
LA ONCOLOGÍA

AUTORES:

DR. MAURICIO KOTLIAR
DR. MANUEL VILANOVA

EDICIONES

Fundación  Sanatorio Güemes

La Maldición del Cangrejo

Hacia dónde va la oncología

Dr. Mauricio Kotliar

Dr. Manuel Vilanova

“La enfermedad es el lado oscuro de la vida, una ciudadanía más onerosa. Todos, al nacer, somos ciudadanos de dos reinos, el de los sanos y el de los enfermos. Y aunque todos prefiramos usar solo el buen pasaporte, tarde o temprano cada uno de nosotros se ve obligado, al menos por un tiempo, a identificarse como ciudadano de aquel otro lugar.

Dos enfermedades conllevan, por igual y con la misma aparatosidad, el peso agobiador de la metáfora: la tuberculosis y el cáncer.”

Susan Sontag

“La enfermedad y sus metáforas. El sida y sus metáforas”,

Madrid, Taurus, 2003.

A Manuel, el campesino gallego, que pese al tiempo pasado lo sigo recordando.

Manuel Vilanova

Mauricio Leonardo Kotliar

ÍNDICE

Prólogo

Introducción

Radioterapia

Wilhelm C. Röntgen.

Marie Curie

Cirugía

Ephraim McDowell

William S. Halsted

Carolina Hampton

Bernard Fisher

Ganglio centinela

Prometeo

Miles

Hormonoterapia

Tamoxifeno

Charles Brenton Huggins

John Hunter

Quimioterapia

Paul Ehrlich

Casi por casualidad

Memorial Sloan Kettering

Cierta relación entre el MSK y la Argentina

Algunas ovejas negras

Células HeLa

Las nuevas drogas

Los antifolatos

Lucy Wills

Sidney Farber

El término leucemia

Rudolf Karl Virchow

Los primeros pasos

Yellapragada Subbarow

Selman Waksman

La primera victoria

La década del 60

Linfoma no Hodgkin & Linfoma Hodgkin.

Los taxanos

Camptotecinas

Agentes basados en platino

Los años '70: la era de la quimioterapia adyuvante

Lawrence Einhorn / Cáncer de testículo

La era del cisplatino

Acta contra el cáncer

La guerra contra el cáncer

Un período de tranquilidad

Donnall Thomas

Bezwoda

Carl Sagan

Los anticuerpos monoclonales

César Milstein

El descubrimiento

Otro ladrillo en la pared

Los nib

Arthur Conan Doyle. (Edimburgo, 1859 – 1930).

Imatinib

El campesino gallego

Algunas deudas

El tabaco

Otro Rodrigo

La revolución industrial en el tabaco -una revolución en la cantidad de muertos.

Las deudas

Las batallas ganadas

El futuro

Atención médica

¿Habrá más casos de cáncer?

Georgios Papanicolaou (Kymi, 1883-1962)

¿Cómo serán los pacientes en el futuro?

¿Cuál será el rol del médico en el futuro?

¿Cómo serán los tratamientos?

Protocolos de tratamiento versus medicina personalizada

Biopsia líquida

Norte versus Sur. La equidad.

Todo cambia

El tratamiento del millón de dólares

¿Quién debe pagar la terapia?

***Nihil novum sub sole* (¿No hay nada nuevo bajo el sol?)**

El jardín de los senderos que se bifurcan

Galectinas

Funciones

¿Cuál es su implicancia en el cáncer?

Conclusiones

Bibliografía

Prólogo

No pretendo escribir sobre oncología en este prólogo, si bien el libro aborda esa temática.

Con mis disculpas al Dr. Manuel Vilanova, quiero referirme específicamente a uno de los autores de esta obra. Sí, como estás pensando, quiero hablarles del Dr. Mauricio Kotliar. Mauri.

Mauri, con quien nos conocemos desde hace más de 40 años, y con quien hemos compartido horas de nuestra vida en esta institución, y emprendido juntos distintos proyectos, es para mí la figura central de este libro.

Creo que todos saben lo que le sucedió. Él tuvo un ACV, parece que “arriba” no lo quisieron y, gracias al Dr. Pedro Lylyc y, por sobre todas las cosas, a su férrea voluntad de vivir, Mauri hoy está con nosotros. Con algunas dificultades, pero está acompañándonos. Y, lo que es más importante, haciendo actividades relacionadas con la profesión.

Mauri es una de las personas que uno debe de imitar. Un ejemplo de resiliencia. Una persona que ama la vida. Tuvimos muchas charlas con él para ver en que podía volcar toda su experiencia.

En una de ellas, le pedí que consagrara su conocimiento en el ejercicio de la oncología a la enseñanza, sobre todo a las nuevas generaciones.

Me miró con una expresión de asombro por el pedido, pero yo lo hacía sabiendo que ya había escrito un libro que habla sobre el tema desde su doble condición de médico y paciente: Cáncer. Guía amable para entenderlo sin miedo. Era sólo cuestión de insistir y de confiar en él.

Espero que este libro, además de todos los aportes que realiza al campo específico de la oncología, actúe como un recordatorio respecto a no bajar nunca los brazos.

No hay que ceder, no hay que rendirse. Hay que amar la vida, la profesión, poner mucha energía en lo que uno hace.

Mauri, creo que sos un ejemplo para todos nosotros. Mereces mi admiración y mi más profundo agradecimiento por todo lo que das.

Muchas gracias.

Introducción

Pese a los avances, los descubrimientos y la disminución de la mortalidad de algunos tipos, el cáncer sigue siendo una enfermedad que escondemos, como lo era la tuberculosis a principios del siglo veinte y la lepra en épocas bíblicas. Todavía leemos o escuchamos que alguien murió después de una larga enfermedad, sin que se cite la palabra cáncer. La seguimos escondiendo debajo de la alfombra, no la enfrentamos. Es difícil hacerlo, por lo que provoca en el paciente y en su entorno familiar: uno tiene que aprender a convivir con el cáncer, comer con el cáncer, despertarse con el cáncer y vivir el resto de la vida con esta enfermedad.

En un excelente ensayo sobre la enfermedad y sus metáforas, Susan Sontag [*La enfermedad y sus metáforas. El sida y sus metáforas*. Editorial Taurus. Buenos Aires, 2003], describe –a mediados de los ochenta– estas enfermedades de esta forma:

“Las fantasías inspiradas por la tuberculosis en el siglo XIX y por el cáncer hoy, son reacciones ante enfermedades consideradas intratables y caprichosas –es decir, enfermedades incomprendidas–, precisamente en una época en que la premisa básica de la medicina es que todas las enfermedades pueden curarse. Las enfermedades de ese tipo son, por definición, misteriosas. Porque mientras no se comprendieron las causas de la tuberculosis y las atenciones médicas fueron tan ineficaces, esta enfermedad se presentaba como el robo insidioso e implacable de una vida. Ahora es el cáncer la enfermedad que entra sin llamar, la enfermedad vivida como invasión despiadada y secreta, papel que hará hasta el día en que se aclare su etiología y su tratamiento sea tan eficaz como ha llegado a serlo el de la tuberculosis.” [Sontag]

Si bien es una enfermedad que se conoce desde hace centurias, las primeras referencias se encuentran en tumores fosilizados del hueso de momias en el antiguo Egipto y estas se encontraron en manuscritos antiguos. La más vieja descripción es de 3.000 A.C., el papiro de Edwin Smith, quien fue un notable egiptólogo. En este papiro se demuestra que los egipcios tenían bastante conocimiento de los órganos humanos tales como el corazón, hígado, bazo, riñones y los uréteres.

Según la leyenda, Smith compró o “robó” un papiro de cuatro metros y medio de largo, que estaba en una situación calamitosa. Uno de los puntos más sorprendentes de este papiro es la aparición de la primera descripción escrita de la enfermedad, donde se describen ocho casos de cáncer de mama, que son tratados con cauterización. En el mismo escrito, se dice que la enfermedad no tenía tratamiento. Y, lamentablemente, ha pasado mucho tiempo –milenios– para tratar de revertir este concepto. Pero eso será un tema para discutir más adelante.

Se estima que este tiene una recopilación de enseñanzas de Imhotep, médico egipcio que vivió en el 2.600 A.C., siendo uno de los pocos individuos que sin ser de la realeza conocemos de ese período.

En una descripción de un caso, Imhotep dice:

“Si examinas un caso con masas abultadas en el pecho y compruebas que se han diseminado por él, si pones la mano en los pechos y los sientes fríos, sin fiebre alguna en ellos cuando los tocas; no tienen granulaciones, no contienen fluidos y no producen ninguna descarga líquida, pero aparecen protuberantes al tacto, debes decir al respecto:.. tengo que enfrentar aquí con un caso de masas abultadas. Los tumores abultados del pecho implican la existencia de hinchazones en él, grandes, extendidas y duras, tocarlas es como tocar una bola de vendas o bien puede comparárselas a un fruto sanguíneo no maduro, duro y frío al tacto.” [Mukherjee]

Según cuenta la historia, el término cáncer fue acuñado por Hipócrates (Cos, 460 – 370 AC), médico griego considerado el padre de la medicina. Esta palabra viene del latín e impresiona el estar relacionada con la palabra griega *karkinos* = cangrejo. Hipócrates señaló el grave pronóstico que conlleva. En sus documentos trató de explicar su naturaleza invasiva comparándolo con la acción destructora que produce un cangrejo en los tejidos blandos de su víctima. Otras hipótesis para explicar esta relación podrían referirse a la dureza del caparazón del cangrejo, la invasión linfática que puede remedar las patas y pinzas del cangrejo, o bien al ahínco y tenacidad con que el cangrejo no suelta su presa. También se ha pensado en los dolores muy agudos que sufre el paciente terminal, comparables a los que harían las pinzas de un cangrejo que nos devorase por dentro.

Aunque, quizás, nunca sabremos verdaderamente el origen de la palabra.

Hipócrates creía que el cuerpo estaba compuesto por cuatro fluidos: sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra. Pensaba que el exceso de bilis negra en cualquier lugar del organismo es la causa del cáncer. Este concepto perduró durante los siguientes 1.400 años.

Otra palabra que heredamos de los griegos fue *onkos*, que se utilizaba ocasionalmente para describir tumores y de la cual tomamos el nombre oncología. *Onkos* designaba en griego a una masa, una carga o, más comúnmente, un peso, el cáncer se imaginaba como un peso llevado por el cuerpo.

Otro famoso médico, Galeno (Pérgamo, 130 – 200 DC), quien asistió al emperador romano Marco Aurelio, continuó con la teoría de los humores, sugiriendo que el lugar de producción de la bilis negra era el estómago y el bazo. Además, postuló que debía dejarse al paciente sin tratamiento. Su pensamiento “*la naturaleza no hace nada en vano*” permaneció arraigado en las mentes de la Edad Media por lo que su legado tuvo gran influencia durante siglos. Clasificó a los tumores en dos grandes categorías: los que obedecen a la naturaleza, como las mamas lactantes y el útero grávido; y los que sobrepasan a la naturaleza, como los callos óseos y el cáncer. Aparte, también afirmó que el cáncer se presenta en mujeres melancólicas y emotivas, mientras que no en otras.

En la Edad Media, Petroncello (Escuela de Salerno) recomendaba que el cáncer avanzado no se tocara ni quemara.

En 1600, Wiseman (Siglo XVI) cirujano del Rey Carlos II de Inglaterra, cuestionó los conceptos de Galeno e investigó nuevas posibilidades de tratamiento. Su mayor aporte fue formular y llevar a la práctica indicaciones concretas para lograr la curación, según el tamaño del tumor.

En el siglo XVIII, Le Dian confirmó la idea de Wiseman a través de la necropsia -práctica que estuvo prohibida durante años- y según esta teoría, el cáncer es al principio una lesión local, curable con cirugía, pero que luego se extiende a través de los vasos linfáticos y tiende a recidivar.

En 1713, Bernardino Ramazzini (Carpi, 1633-1714) introdujo el concepto de factor de riesgo. En su trabajo observó que el cáncer de mama tenía mayor incidencia entre las religiosas, respecto al resto de las mujeres, señalando una diferencia en el estilo de vida.

Lustros más tarde, John Hill (1716-1775) advirtió que la inhalación del tabaco podía provocar cáncer en la cavidad oral y nasal.

En 1775, Sir Percival Pott (Londres, 1714-1788) describió el “cáncer ocupacional” en los deshollinadores de Inglaterra. En su trabajo, vinculaba la intensa exposición al hollín de las chimeneas, con el desarrollo del cáncer de escroto. Este cirujano, en pocas páginas, describe que estos trabajadores inician su actividad laboral en la adolescencia y que el cáncer que padecen, escroto, se debe a que el hollín se recoge y deposita en los pliegues del escroto.

Un discípulo de Pott, Howard instó a las autoridades del *London General Hospital* para que habilitaran una sala aireada en la que los pacientes cancerosos pudieran permanecer hasta que el arte médico solucionara el problema, o hasta su muerte. Esto se reconoce como el primer intento moderno de organizar los cuidados del enfermo canceroso y de la paliación.

Hacia el final del Siglo XVIII, Giovanni Battista Morgagni (Forlì, 1791-1771), el fundador de la “*anatomía patológica*”, al que siguió Antonio Scarpa (Motta de Livenza, 1747-1832) y otros grandes cultores de la necropsia, dieron gran impulso al conocimiento del cáncer.

Ya entre 1802 y 1806, se creó en Inglaterra un comité multidisciplinario integrado por tres clínicos y cuatro cirujanos (*Society for Investigating the Nature and Cure of Cancer*), un incipiente comité de tumores.

En el año 1838, Johannes Muller (Coblenza, 1801-1858) es el primero en demostrar, utilizando el microscopio, que los tumores están constituidos por células y, simultáneamente, Matthias Schleiden (Hamburgo, 1804-1881) y Friedrich T. Schwann (Neuss, 1810-1882) convencieron a las comunidades científicas de que la célula es la unidad estructural elemental de la vida.

En 1849, Bennet sugirió que la sobrealimentación podía desempeñar algún papel en el desarrollo de algunos tipos de tumores. La importancia de la alimentación en la carcinogénesis fue observada por varios investigadores: en 1908 William destacó la baja incidencia de cáncer en las personas vegetarianas. A partir de entonces se estableció la asociación entre cáncer y civilización. En 1926 se divulgó el concepto de que una dieta rica en carnes y con conservantes podía contribuir al desarrollo de cáncer.

El patólogo alemán Rudolf Virchow (Pomerania, 1821-1902) ubicó al cáncer como una enfermedad de la célula. En 1858 difundió el aforismo “*omnis cellula e cellula*” y de acuerdo con esto, el cáncer debía surgir de una proliferación anormal de las células. Según Virchow, la irritación que siempre existe antes de toda transformación cancerosa convierte al tejido conectivo en una especie de “*blastoma embrionario*” con alta potencialidad de crecimiento y desarrollo.

En 1889, Sir James Paget (Great Yarmouth, 1814-1899) postuló la hipótesis de “*la semilla y el terreno*” para explicar la distribución sistémica de las metástasis. Desde su punto de vista, las metástasis aparecían cuando se daban ciertas condiciones de afinidad en el microambiente de los diferentes tejidos.

En 1895, se señaló la relación existente entre el cáncer de vejiga y los trabajadores de las anilinas, así como de otros cánceres ocupacionales, como leucemias y linfomas luego de la exposición al benceno, el cáncer de los senos paranasales en la industria del barniz, las neumopatías, el cáncer de pulmón y el mesotelioma por asbestos. Ese mismo año, Wilhelm Conrad Röntgen (Lennep, 1845-1923) introdujo el uso de los rayos X en la medicina. Luego del descubrimiento de Röntgen, se observaron alteraciones (radiodermatitis, ulceraciones y cáncer) en las áreas expuestas a las radiaciones. Este punto lo desarrollaremos más en extenso cuando hablemos de radioterapia.

Otros importantes estudios fueron los de Marie Curie (Varsovia, 1867-1934) y Pierre Curie (París, 1859-1906). Junto con Antoine Becquerel (París, 1852-1908), recibieron el Premio Nobel de Medicina en 1903, por los estudios sobre radioactividad espontánea. En 1911, Marie Curie recibió el Premio Nobel por el descubrimiento y aislamiento del *Radium*.

En los inicios de Siglo XX, en 1914, el biólogo alemán Theodor Boveri (Bambert, 1862-1915) explicó que las causas de las neoplasias eran los “*errores mitóticos*”. Este concepto fue el centro de las principales investigaciones que tuvieron lugar en los últimos veinte años.

En 1918, el trabajo de Potter fue retomado por los investigadores japoneses Yamigawa e Ichikawa, quienes lograron reproducir experimentalmente la acción carcinogénica del alquitrán.

En 1928, el patólogo neoyorquino James Ewing (Pittsburg, 1866-1943) señaló que la distribución de las metástasis era la resultante de factores anatómicos, y fisicoquímicos tales como las características del lecho vascular y la velocidad del flujo sanguíneo. En la década de los treinta, el panorama terapéutico del cáncer se enfocó en la acción de la radioterapia.

En los años cuarenta se produjeron importantes adelantos como el desarrollo de técnicas en anestesia y hemotransfusión, la introducción de los antibióticos, la primera clasificación TNM para unas pocas localizaciones (Pierre Denoix, 1944) y la quimioterapia (1944). La era de la quimioterapia antineoplásica comenzó a mediados de la década de los '40, cuando se comprobó la acción citostática de la mostaza nitrogenada. Este compuesto se obtuvo sustituyendo el azufre del “*gas mostaza*” por un átomo de nitrógeno. Las mostazas sulfuradas ya habían sido sintetizadas en 1854; luego se las utilizó como “*gas de guerra*” o “*iperita*” (sulfuro de dicloroetilo) durante la Primera Guerra Mundial. Los efectos tóxicos fueron descritos en 1919, entre ellos se destaca-

ba la formación de ampollas epidérmicas, ulceraciones digestivas, leucopenia, aplasia medular e importante afectación del tejido linfático.

Los primeros ensayos con las mostazas nitrogenadas fueron con el linfosarcoma trasplantado del ratón. Luego se pudo extender la aplicación clínica para el tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin. En 1951 se logró el primer cultivo de células tumorales (células HeLa). En 1953, Alma Howard y Stephen Pelc describieron el “*ciclo celular*” y sus fases, por lo que se pudo ampliar el conocimiento del mecanismo de acción de las drogas citostáticas. Estos aportes fueron decisivos porque permitieron explicar que en la vida de una población celular hay momentos de mayor o menor quimiosensibilidad a las drogas citotóxicas. A partir de entonces, se constituyó una importante plataforma de despegue para la investigación y obtención de nuevas moléculas con acción antineoplásica.

En los años sesenta se avanzó en la metodología para estadificar el cáncer, se desarrollaron investigaciones sobre el efecto de las drogas citostáticas en las distintas etapas del ciclo celular, y se intentó organizar el manejo hospitalario y multidisciplinario del enfermo oncológico, conformando un Comité Central de Cáncer.

En los años setenta apareció en escena la tomografía axial computada y se obtuvieron anticuerpos monoclonales a partir de la técnica del hibridoma.

Los importantes trabajos de Skipper y Greenspan fueron las bases farmacológicas del tratamiento anticanceroso, clasificando los agentes citostáticos según el momento de acción durante el ciclo celular.

En los años ochenta, se inició la era de la “*inmunoterapia*” del cáncer y se proyectaron importantes investigaciones en distintas áreas: oncogenes, virus oncogénicos, regulación del crecimiento celular y señales intercelulares, modificadores de la respuesta inmunológica, carcinogénesis química, biología de las metástasis.

La ficción se volvió realidad en 2003, coincidiendo con el 50° aniversario de la descripción fundamental del ADN por James Watson (Chicago, 1928) y Francis Crick (Weston Fawell, 1916-2004): la comunidad científica dio a conocer la primera base de datos genética: el Proyecto Genoma Humano, con más de 100.000 genes identificados y sus secuencias casi completas y exactas. Poco después, se lanzó la noticia de una nueva base de datos: el Proyecto Genoma del Cáncer (*Cancer Genome Anatomy Project*) que logró identificar más de 40.500 genes involucrados directa o indirectamente con el cáncer.

Trataremos de hacer algunas descripciones sobre los hitos más importantes de la oncología, en los campos de la radioterapia, cirugía y terapia antineoplásica.

Radioterapia

Wilhelm C. Röntgen.



Litografía. Jacob van 't Hoff Collection. The Sheridan Libraries. The Johns Hopkins University

En 1896 un profesor alemán de Física, Wilhelm Conrad Röntgen, produjo y detectó una radiación electromagnética en una longitud de onda que todavía se conoce como rayos X o rayos Röntgen. Por este descubrimiento recibió el premio Nobel de física en 1901, siendo el primero en obtenerlo.

Röntgen tuvo una destacada carrera, siendo estudiante de las más importantes universidades de su época (*Federal Polytechnic Institute* en Zurich, la Universidad de Estrasburgo, Universidad de Munich, son algunas de ellas). Como dato curioso, Röntgen tenía familia en Iowa, USA y en alguna ocasión planeó emigrar. Hasta aceptó un cargo en la Universidad de Columbia en Nueva York. El estallido de la Primera Guerra Mundial cambió sus planes y permaneció en Munich por el resto de su carrera.

Durante 1895, Röntgen investigó los efectos de una descarga eléctrica en equipos de tubos al vacío. De uno de sus tantos experimentos, describió varias propiedades de unos nuevos rayos, a los que denominó rayos X. Dos semanas después del descubrimiento, tomó la primera placa utilizándolos en la mano de su mujer Anna Bertha. Murió el 10 de febrero de 1923 por un carcinoma de intestino. Su muerte no se atribuye a las radiaciones, habida cuenta de que el tiempo de exposición a estas fue breve, además del uso de material de protección (plomo) mientras realizaba sus experimentos.

Röntgen no patentó sus descubrimientos (de la misma manera que no lo hicieron Pierre Curie y César Milstein) y donó el dinero del premio Nobel a la Universidad de Würzburg. Es considerado el padre de la radiología diagnóstica, que es de tanta importancia en la estadificación y diagnóstico de la patología oncológica.

Marie Curie



Otro personaje fundamental en la radioterapia es Marie Curie, una química y física polaca, nacionalizada francesa. Pionera en el campo de la radiactividad, fue, entre otros méritos, la primera persona en recibir dos Premios Nobel en distintas especialidades, Física y Química, y la primera mujer en ser profesora en la Universidad de París.

Como se cita párrafos arriba, en 1895 se descubrieron los rayos X y en 1896, la radiactividad natural. Marie Curie hizo su tesis doctoral sobre este último descubrimiento. Para este punto, decidió centrarse en los trabajos del físico Henri Becquerel, quien había descubierto que las sales de uranio transmitían unos rayos de naturaleza desconocida. Dirigida por el propio Becquerel, Marie Curie defendió su tesis doctoral titulada “*Investigaciones sobre las sustancias radiactivas*”. Estudió la sustancia radioactiva, en particular el uranio en forma de *pechblenda*, el cual tenía la curiosa propiedad de ser más radiactiva que el uranio que se extraía de ella. Como explicación a este fenómeno se supone que la *pechblenda* contenía trozos de algún elemento mucho más radioactivo que el uranio.

También se descubrió que el *torio* podía producir radiactividad. Tras varios años de trabajo constante, aislaron dos nuevos elementos químicos. El primero, en 1898, fue nombrado *Polonio* en referencia a su país nativo. El *Polonio* fue el primer elemento químico que recibió su nombre por razones políticas. El otro elemento fue llamado *Radio* (Ra) debido a su intensa radiactividad. Durante estos años siempre trabajaron en un cobertizo y Pierre (esposo de Marie) era el encargado de suministrar todos los medios y artilugios para que ella trabajara. Pierre tenía temporadas de una gran fatiga, que incluso le obligaban a reposar en cama, además de que los dos sufrían quemaduras y llagas producidas por sus peligrosos trabajos radiactivos.

Junto con Henri Becquerel y Pierre Curie, Marie fue galardonada con el Premio Nobel de Física en 1903. Fue la primera mujer que obtuvo tal galardón.

En 1911, Marie Curie recibió en solitario el premio Nobel de Química, “*en reconocimiento por sus servicios en el avance de la Química por el descubrimiento de los elementos radio y polonio, el aislamiento del radio y el estudio de la naturaleza y compuestos de este elemento*” (Real Academia Sueca de las Ciencias). No patentó el proceso de aislamiento del radio. Durante la Primera Guerra Mundial, propuso el uso de la radiografía móvil para el tratamiento de soldados heridos.

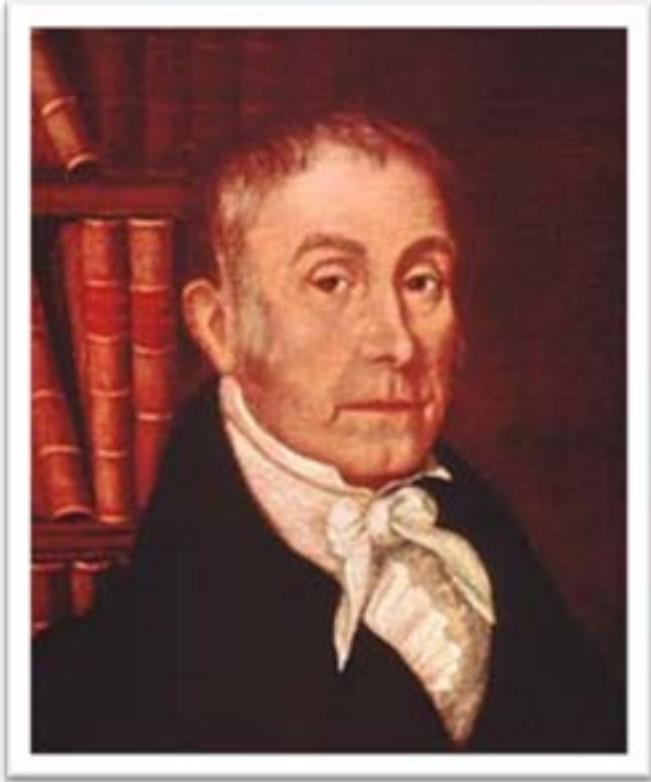
Solo unos meses después de su última visita a Polonia en 1934, Marie Curie, ya ciega, murió el 4 de julio, a causa de una anemia aplásica, probablemente debida a las radiaciones a las que estuvo expuesta en sus trabajos y cuyos nocivos efectos eran aún desconocidos.

La historia reciente es más conocida. La radioterapia es uno de los pilares más importantes en el tratamiento de la enfermedad oncológica.

Cirugía

Desde épocas antiguas, la cirugía ocupa un sitio muy importante en el tratamiento de la enfermedad oncológica. El médico romano Celsus (Galia Narbonense, 25 a.C.-50 d.C.) observó que, pese a la cirugía, el cáncer puede recidivar. Galeno describió técnicas quirúrgicas, aunque en su gran mayoría fallaban, sobre todo por las complicaciones, con las infecciones en primer lugar. La cirugía oncológica remonta vuela a fines del siglo XIX y principio del siglo XX, especialmente después del gran avance que fue la anestesia para los pacientes. En 1809, Ephraim McDowell (Rockbridge County, 1771-1830) removió un tumor de ovario sin el uso de anestesia. Esta fue la primera cirugía abdominal realizada en los EE.UU. y evidenció que los tumores podrían ser curados con la cirugía.

Ephraim McDowell



E. McDowell nació en Virginia pero luego se mudó con su familia a Kentucky. Concurrió a la Universidad de Edimburgo (1793-1794). Nunca recibió el diploma de Médico, pero en 1825 la Universidad de Maryland le confirió un grado honorífico de Médico. Cuando volvió de Escocia (1795), inició su práctica como cirujano en Kentucky.

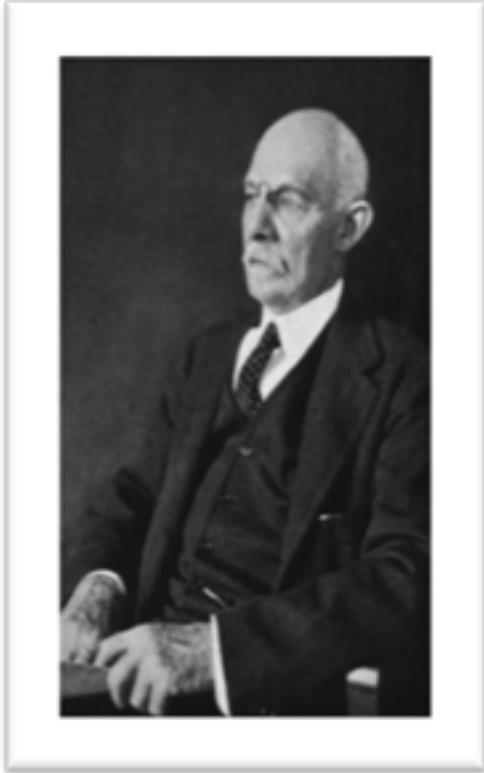
Ejerciendo la cirugía en Kentucky, fue llamado en consulta para ver a la Sra. Jane Todd Crawford, quien estaba a 97 kilómetros de su domicilio. Los médicos tratantes pensaban que la paciente estaba embarazada. McDowell le diagnosticó un cáncer de ovario. La operación se realizó en Danville en la Navidad de 1809, sin los beneficios de la anestesia o antisepsia (ninguna de las dos conocidas para ese entonces). El tumor, que pesaba 10.2 kilogramos, pudo removerse. El procedimiento llevó 25 minutos. La paciente permaneció internada durante 25 días y luego volvió a su pueblo. Vivió 32 años luego de la cirugía. Esta fue la primera cirugía donde se extrajo, en forma exitosa, un tumor de ovario.

McDowell realizó otras dos operaciones de características similares. Publicó estas experiencias en 1817, siendo muy criticado por ellas. Existe evidencia de que llevó a cabo por lo menos 12 de estas intervenciones. En junio de 1830, presentó un cuadro abdominal con dolor, náuseas y fiebre. Falleció el 25 de junio, probablemente de una apendicitis.

El primer uso de la anestesia, que revolucionó la medicina, fue en 1846 por John Collins Warren (Boston, 1778-1856) y la introducción de la antisepsia se debe a Joseph Lister (Upton, 1827-1912).

Se puede considerar como padres de la Cirugía Oncológica a Christian Biltroth (Bergen en Rügen, 1894-894), en Alemania, William Handley (Loughborough, 1872-1962), en Londres y William Halsted (New York, 1852-1922) en Baltimore, siendo este último quizá el más importante.

William S. Halsted



W. Halsted pertenece a la época gloriosa de la cirugía, período que denominamos “*revolución quirúrgica*”, en la que se superaron las tres barreras: dolor, hemorragia e infección.

Fue un cirujano americano que enfatizó un estricto seguimiento de las técnicas de asepsia durante los procedimientos quirúrgicos. Entusiasta de la anestesia, que describió en varias cirugías, entre las que la mastectomía radical, quizá la primera cirugía con criterio oncológico, produjo la cura en algunas pacientes. Nacido en una familia acomodada de Nueva York (su padre fue un hombre de negocios), inició sus estudios en Massachusetts. En 1870 entró en Yale hasta su graduación que fue 4 años más tarde. En 1874, cursó estudios en la Universidad de Columbia, donde se graduó en 1877 con el grado de Doctor en Medicina. Luego de su graduación, asistió al *New York Hospital*, donde introduce a la historia clínica de los pacientes la temperatura, pulso y respiración. Halsted viajó luego a Europa para estudiar bajo el tutelaje de prominentes cirujanos y científicos. Tras su perfeccionamiento, regresó a los E.E.U.U., donde trabajó en forma intensa durante 6 años. Durante estos años, realizó cirugías que podrían considerarse fuera de toda normalidad, pero con un toque heroico. Fue uno de los primeros cirujanos estadounidenses que realizó una colecistectomía (en 1882, a su madre, en la cocina, a los 2 de la mañana). Además, fue uno de los primeros médicos en hacer una transfusión de sangre. En cierta oportunidad fue llamado a ver a su hermana, que recién había dado a luz. La encontró con una importante pérdida de sangre, moribunda. Ante esta situación, le transfundió su propia sangre y luego la operó. En 1884, Halsted leyó un reporte de Karl Koller (Schüttenhofen, 1857-1944), que describía el poder anestésico de la cocaína cuando era instilada en el ojo. Teniendo experiencia en el uso de la cocaína durante su estadía en Europa, Halsted, junto con sus estudiantes, experimentó el uso de la misma inyectándose unos a otros en los nervios, lo cual producía una anestesia local segura y efectiva. Además de amplificar su sensación de infatigable, Halsted se volvió adicto. Incluso fue enviado al *Butler Sanatorium* en *Rhode Island*, donde se lo intentó curar cambiando su adicción por la cocaína por morfina. El resultado final de esta intervención fue su dependencia de ambas drogas por el resto de sus días (estas sustancias, en esa época, no eran ilegales). Sin embargo, esta adicción no le impidió seguir ejerciendo su actividad profesional. Una vez dado de alta en 1886, se mudó a Baltimore, donde pronto abriría sus puertas el *Johns Hopkins Hospital*.

Este hospital se inauguró en mayo de 1889, siendo Halsted el primer jefe del departamento de cirugía. En 1892 se creó la Escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins. Halsted creó en esta institución la primera residencia quirúrgica en los EE.UU. Sin embargo, el sistema de residencia era un tanto distinto al que conocemos en nuestros días. La duración de este internado era incierta, los residentes avanzaban en su carrera cuando Halsted creía que estaban preparados para el próximo nivel.

Halsted realizó la primera mastectomía radical en los EE.UU., cirugía que ya se había realizado en Francia años atrás (Bernard Peyrilhe, 1735-1804). Este tipo de cirugía consistía en la extirpación en bloque de la mama, los ganglios linfáticos axilares y los músculos pectorales mayor y menor en una intervención reglada que persistió hasta más allá de la primera mitad del siglo XX. En 1883 la utilizó en casi todos los casos de cáncer de mama, y en 1894 publicó la técnica de la operación que desarrolló y los resultados de la casuística de sus primeros 50 pacientes. En 1898, publicó su segundo trabajo sobre cáncer de mama con 133 pacientes, pacientes que para 1903 eran 232. Su última comunicación fue en 1921, un año antes de su muerte y se refería al edema de brazo consecutivo a la operación.

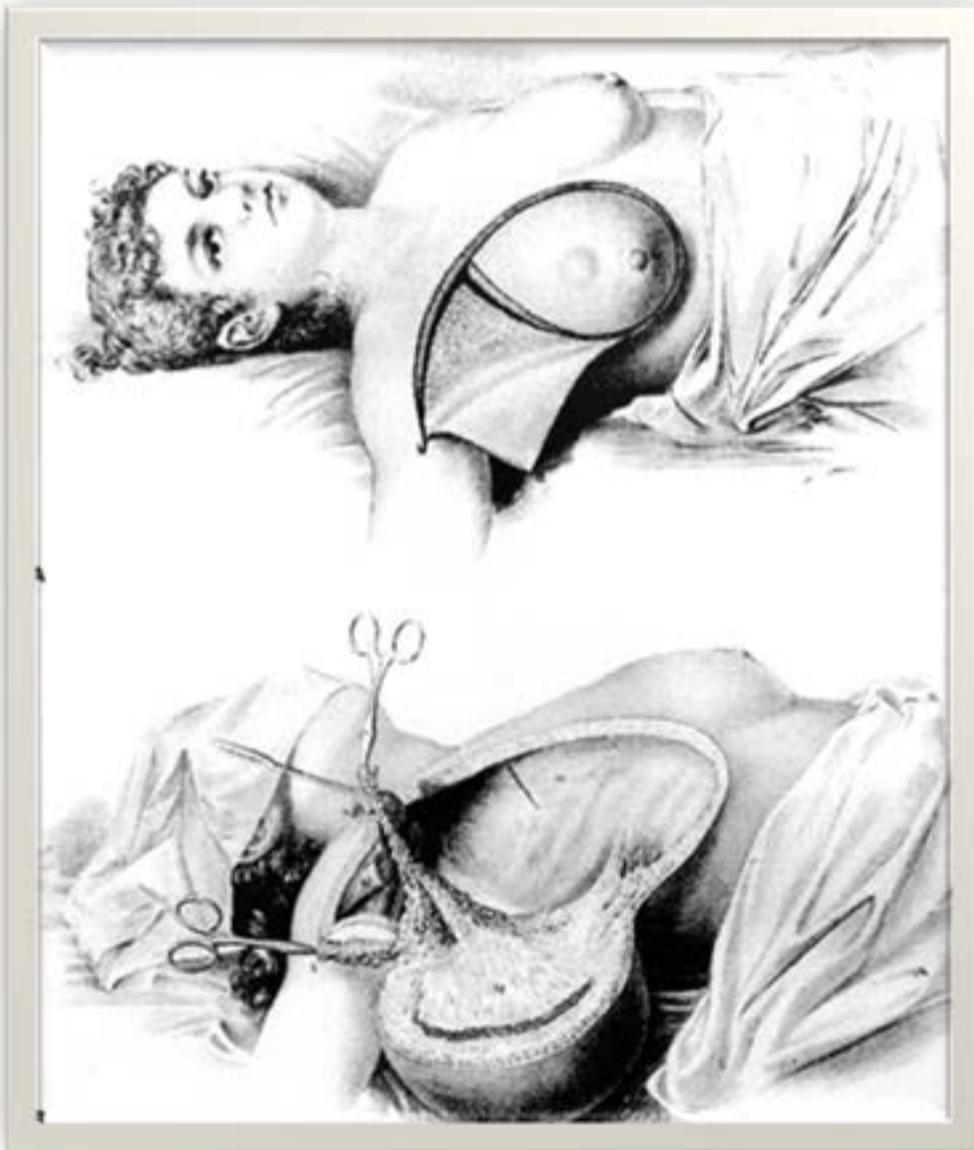
THE RESULTS OF OPERATIONS FOR THE CURE OF
CANCER OF THE BREAST PERFORMED AT
THE JOHNS HOPKINS HOSPITAL
FROM JUNE, 1889, TO JANU-
ARY, 1894.

By WILLIAM¹ S. HALSTED, M.D.,

OF BALTIMORE,

PROFESSOR OF SURGERY IN JOHNS HOPKINS UNIVERSITY.

En la cirugía propuesta por Halsted, la mujer tenía solamente una opción: la extirpación de la mama y tejidos circundantes, la cual era deformante. Halsted tenía la hipótesis de que el cáncer de mama crecía lentamente y de manera organizada, diseminándose desde la mama hacia los ganglios linfáticos y finalmente hacia otras partes del cuerpo.

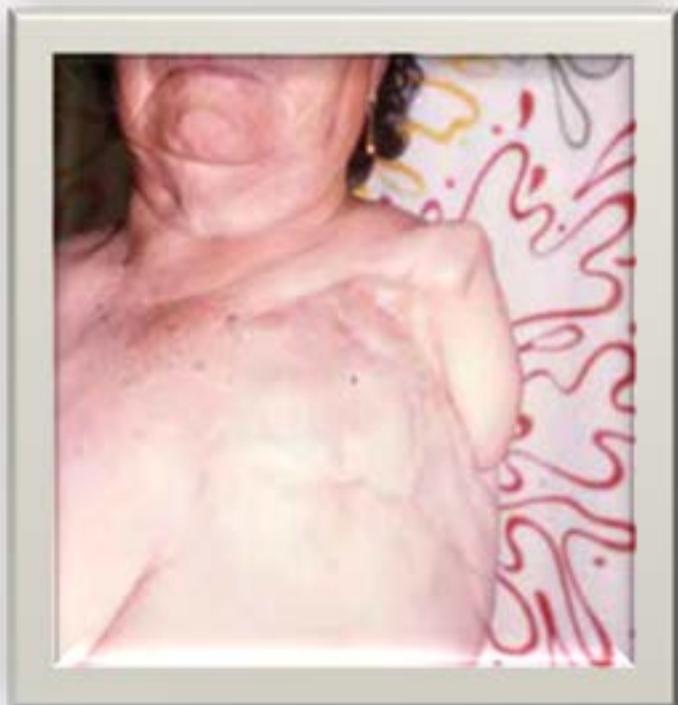


Mastectomía radical - Halsted



Halsted logró una tasa de curación a cinco años del 40%.

Si bien la mastectomía radical de Halsted era una cirugía agresiva, en la década de los '50 se practicaron cirugías que eran aún más agresivas, sin encontrar beneficio en la supervivencia, como la *mastectomía radical ampliada de Urban* (1952), en donde además de la remoción en bloque de la mama, vaciamiento axilar ganglionar y resección del pectoral mayor y menor, se disecaban en bloque los ganglios de la cadena mamaria interna, pared torácica y pleura parietal subyacente. Este procedimiento se desarrolló tras observar que más del 70% de las recaídas en la pared torácica después de la mastectomía radical ocurrían en el área paraesternal media. Luego le siguió la *mastectomía radical de Prudente*, cuyo apellido va en sentido contrario a la cirugía descripta. Este médico brasileño proponía la mastectomía radical, más disección supraclavicular, más desarticulación del miembro superior homolateral. La idea era correr al cáncer con el bisturí.



Intervención de Prudente

Entre 1919 y 1964, cerca del 90% de las cirugías mamarias practicadas en los E.E.U.U. fueron mastectomías tipo Halsted, a la que se sumó luego el tratamiento radiante. La mastectomía radical fue abandonada a mediados de los '70, luego de que trabajos aleatorios demostraran que la cirugía de Halsted no mostraba mejoría en las tasas de supervivencia contra las cirugías modificadas.

Luego vinieron una serie de modificaciones, con una clara tendencia a ser cirugías menos mutilantes, hasta llegar a la conservación de la glándula mamaria. Como por ejemplo, la cirugía de Madden (John Madden, EE. UU. 1913-1999), quien describió una técnica quirúrgica que consistía en una mastectomía radical con extir-

pación del complejo areola pezón y aponeurosis del músculo pectoral mayor, dejando *in situ* los músculos pectorales, si no estaban infiltrados por el tumor, y vaciamiento axilar ganglionar (tres niveles). En reportes posteriores, los resultados de Madden fueron compatibles con la mastectomía radical estándar. Sin embargo, se considera a Madden un pionero en la cirugía vascular.

Por último, uno de los pioneros de la actual cirugía de la mama fue el Dr. Umberto Veronesi (Milán, 1925), que describió la cuadrantectomía, donde se reseca una porción del cuadrante mamario, incluida la piel y la fascia pectoral superficial. El objetivo es lograr una resección radical del tumor primario y toda posible infiltración circundante, acompañada del vaciamiento axilar en sus dos niveles, a través de una amplia incisión en el cuadrante supero externo de la mama.

En la actualidad, para la mayoría de las mujeres con cáncer de mama, la opción más utilizada es la cirugía conservadora –lumpectomía, que es la extirpación de un tumor de la mama y parte del tejido normal que lo rodea–, seguida de radioterapia en volumen mamario.

Carolina Hampton



Uno de los legados de Halsted fueron los guantes de látex (1889). La historia es bastante conocida. Una de las enfermeras del *Johns Hopkins* – Carolina Hampton –, sufría de eczemas en las manos por los líquidos utilizados para desinfectar el material quirúrgico. Halsted, enamorado de ella, se puso a pensar en una solución para este problema. Y le encargó a la empresa *Goodyear Rubber Company* la fabricación de unos guantes esterilizados que fueran resistentes al calor y los químicos.

Halsted murió el 7 de septiembre de 1922, poca antes de cumplir los 70 años, por una bronconeumonía, complicación de una coledocolitiasis y colangitis.

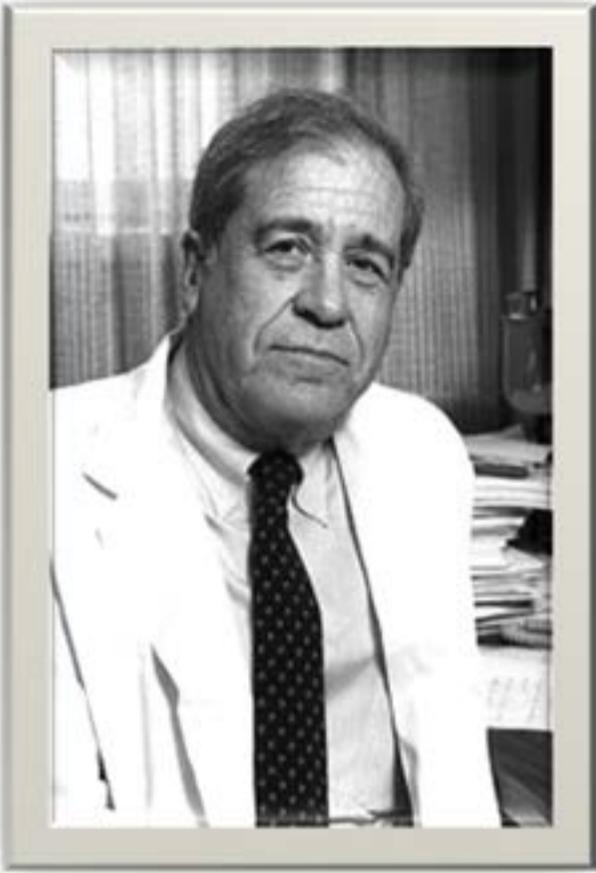
El concepto de *cirugía radical* estuvo arraigado durante años. Se consideraba la cirugía estándar, pese a la mutilación que sufrían las mujeres y aunque en ocasiones, y no pocas, se producía la recurrencia del tumor, tanto a nivel local como a distancia. La discusión se zanjó décadas después con los trabajos de Bernard Fisher, los cuales trataremos párrafos *vide infra*.

Unos de los primeros en oponerse al concepto de Halsted fue un cirujano canadiense, Ian MacDonald (1951), que argumentaba que la agresividad del cáncer de mama estaba biológicamente determinado y no necesariamente cumplía con el precepto de una talla para todos. Por esto, la mastectomía radical no sería necesaria para todas las mujeres, especialmente para aquellas con tumores de crecimiento lento.

Relativamente pocos cirujanos eran adeptos a la Teoría de MacDonald. Uno de ellos fue George Crile (EE. UU., 1907-1992), cuyo padre, también cirujano, describió en forma descarnada las complicaciones de esta cirugía. Crile fue el primer cirujano estadounidense que les ofrecía a las pacientes la elección entre mastectomía radical vs mastectomía simple. Esta práctica fue considerada por sus colegas, simplemente, equivalente a una mala práctica.

En los '60 había varios cirujanos que estaban en contra de la mastectomía radical, publicando casos aislados de pacientes con buena evolución. Al mismo tiempo, las pacientes preguntaban sobre la eficacia de la cirugía de Halsted. Por este motivo, una de las soluciones que se planteó fue determinar la efectividad de la mastectomía radical en un ensayo clínico, un concepto relativamente nuevo por ese entonces (el primer ensayo clínico fue realizado en 1948 para evaluar el uso de la estreptomina en la tuberculosis). Muchos médicos no aceptaron esta propuesta de asignar a los pacientes a un procedimiento quirúrgico u otro.

Bernard Fisher

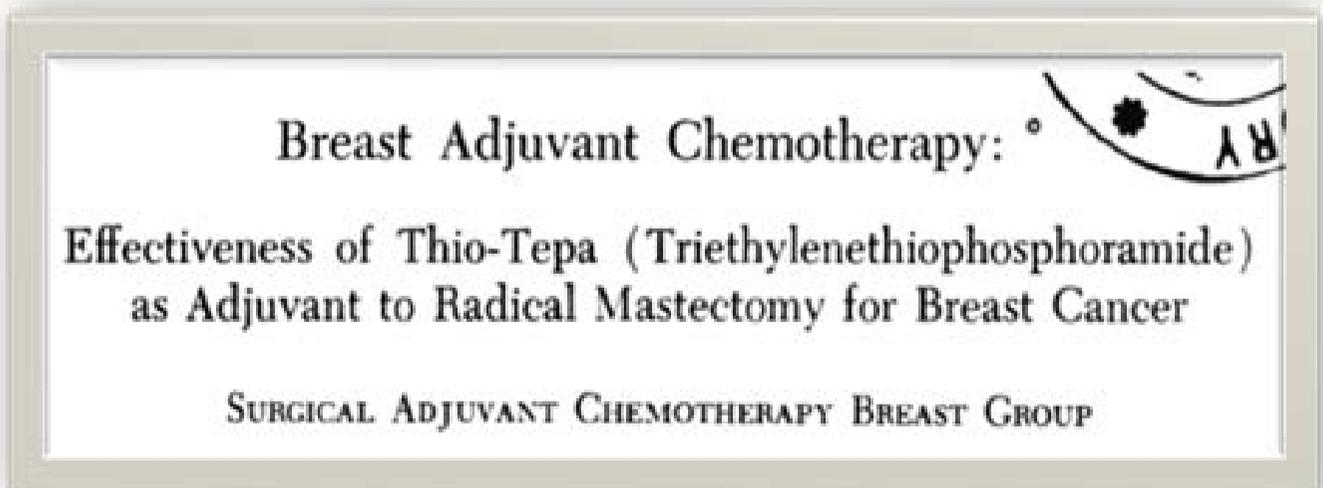


Bernard Fisher (Pittsburgh, 1918), un prominente cirujano. Comenzó en 1958 estudiando el cáncer de mama tanto desde el punto de vista de laboratorio como de la clínica. Los estudios de laboratorio *teorizaron* que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica y aquellas mujeres asociadas con pobre supervivencia podrían tener células tumorales que no se pueden detectar y que se diseminan hacia órganos distantes al momento del diagnóstico. De ser esto cierto, la mastectomía radical no mejoraría la supervivencia sobre la mastectomía simple.

Luego de un periplo por varias universidades (entre ellas la Universidad de Pensilvania), regresó a la Universidad de Pittsburgh, donde uno de sus mentores, I. S. Ravdin (Evansville, 1912-1972), invitó a Fisher y otros 22 jóvenes cirujanos a una conferencia en el NIH (Instituto Nacional de Salud de los EE.UU.) para discutir el proyecto del *Surgical Adjuvant Chemotherapy Breast Project* (NSABP).

Según algunos comentarios, Fisher tenía poco interés en el cáncer de mama. El esquema jerárquico de esta nueva repartición, que dependía directamente del presidente Eisenhower, y la posibilidad de responder preguntas importantes a través de ensayos clínicos más la hipótesis de dar terapia luego de la cirugía, fueron quizás las situaciones que despertaron el interés en Fisher, como así también el misterio de la metástasis. Fisher, luego de la conferencia, se sorprendió ante la poca información que había sobre la biología del cáncer de mama y la falta de interés que había sobre el tema.

En 1958, fue parte del primer ensayo clínico aleatorio que examinaba los resultados de la terapia sistémica luego de la mastectomía radical en el cáncer de mama. En este estudio participaron más de 800 mujeres. Este trabajo concluyó reportando que las mujeres premenopáusicas que recibieron “*tiotepa*” tuvieron mejores resultados en cuanto a la tasa de supervivencia. Por tal motivo, los médicos comenzaron a indicar el uso de quimioterapia adyuvante.



Alford, C y colaboradores. Annals of Surgery, 1961

Ansioso de aplicar los principios de su hipótesis, en 1967 Fisher fue el primer director del *National Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP). Bajo su liderazgo se lanzó el NSABP-04 en 1971, el primer ensayo aleatorio

que comparó la mastectomía radical vs la mastectomía simple, seguida de terapia radiante. Fue publicado en 1974, y sus resultados tempranos basados en 1.700 pacientes enrolados en 34 instituciones mostraron que la supervivencia de estos pacientes fue la misma independientemente del tipo de terapia que se hubiera realizado.

A pesar de la gran evidencia, muchos cirujanos continuaron realizando la cirugía de Halsted. Pero los resultados finales del NSABP-04 y otros ensayos clínicos fueron de tanto peso que alteraron el tratamiento estándar de las pacientes con cáncer de mama. En 1983 se practicaron 5.000 mastectomías radicales, mientras que en 1974 fueron 46.000.

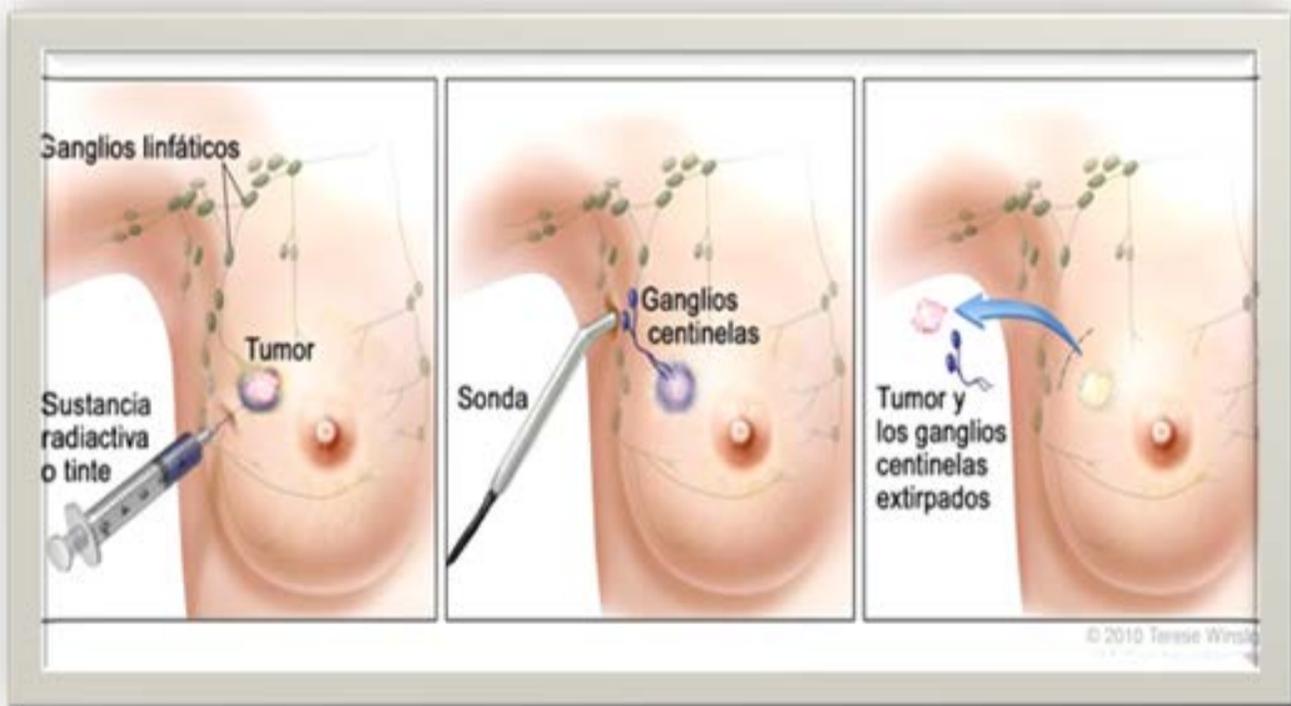
Fisher fue el primer médico en demostrar que procedimientos menos invasivos, como la lumpectomía, son igual de efectivos y claramente menos agresivos que la mastectomía radical. También demostró que la quimioterapia sistémica y la terapia hormonal post cirugía son terapias beneficiosas en el tratamiento del cáncer de mama. Postuló la idea de que es posible la prevención del cáncer de mama en mujeres con alto riesgo de la enfermedad. Esto dio origen al estudio de prevención de cáncer de mama con tamoxifeno, que demostró, unos cuantos años después, una disminución cercana al 50% en la incidencia de la enfermedad en mujeres de alto riesgo.

Algunas situaciones pueden opacar los resultados y la evolución de ciertos grupos o estudios. Tal es el caso de Poisson. En 1990, uno de los estadistas del grupo de investigación de Fisher descubrió cierta discrepancia en un paciente tratado en un hospital de Montreal. El Dr. R. Poisson, el investigador a cargo del Hospital de St. Luc, admitió que se habían falsificado los datos durante años. Estos se reevaluaron, sin tener en cuenta a los pacientes que se habían incluido del Hospital de St. Luc. Se llegó a la conclusión de que los datos eran aún válidos. Sin embargo, la prensa reportó que en 1994 Poisson falsificó los datos de 99 pacientes, y que tanto Fisher como el NCI, bajo cuyo auspicio se había realizado la investigación, habían ocultado la información al público. Los ataques continuaron, incluso de pacientes que habían participado en los ensayos clínicos. En medio de acusaciones de mala conducta científica, el NCI y la Universidad de Pittsburgh, lo remueven como jefe de NSABP. Al momento de su expulsión fue contratado para un ensayo clínico donde se iba a estudiar si el tamoxifeno podría prevenir el cáncer de mama.

Fisher tomó acciones legales. En 1997, luego de tres años de investigación, una dependencia oficial (*Federal Office of Research Integrity*) dictaminó que el Dr. Fisher era inocente de cualquier fraude. En el otoño de 1997, Fisher aceptó las disculpas de la universidad. Además, recibió 2.750.000 dólares en concepto de daños, además de 300.000 dólares de parte de NCI con la finalidad de cubrir sus expensas legales.

Ganglio centinela

Otro hito en la cirugía, sobre todo del cáncer de mama, fue la descripción de la técnica del ganglio centinela. Con esta técnica la agresividad en la cirugía del cáncer de mama va disminuyendo. El tejido que se remueve es menor.



Técnica del ganglio centinela

Sin embargo, dado que la disección axilar (niveles I y II) no mostró beneficio sobre la supervivencia, sigue siendo controversial. Por otro lado, ha surgido una búsqueda de un método apropiado para la estadificación axilar, con menos morbilidad y que brinde la misma información: el mapeo linfático intraoperatorio, la extirpación del ganglio linfático centinela y el estudio anatomo-patológico del mismo.

Ganglio centinela

El *ganglio centinela* es el primer ganglio o grupo de ganglios en recibir el drenaje linfático del tumor primario y reflejo de la condición del resto de los ganglios de la axila. Esto permite que aquellos pacientes con ganglios linfáticos centinela negativos eviten la morbilidad de la disección axilar, mientras que los pacientes con ganglios centinelas positivos deben ir a una disección axilar.

El concepto de *ganglio centinela* fue introducido en 1977 por Cabaña, quien aportó la primera descripción fisiológica del ganglio centinela, refiriendo un centro linfático específico de drenaje en pacientes con carcinoma de pene, estableciendo que no sólo era el primer sitio de metástasis, sino que podría ser el único ganglio involucrado. La descripción del trabajo fue en el cáncer de pene. Morgan (Richwood, 1934-2014), en 1992, lo utilizó en pacientes con melanoma cutáneo.

No se pueden negar los cambios fundamentales que aportó la cirugía en la evolución del tratamiento de los pacientes con cáncer, siendo uno de los pilares fundamentales y, en ocasiones, el más importante en el tratamiento de los pacientes oncológicos, por lo que interacción con los servicios quirúrgicos es de capital importancia para definir la estrategia terapéutica de los pacientes.

Hicimos cierto hincapié en el tratamiento del cáncer de mama, el tumor más frecuente en nuestro país. Sin embargo, las situaciones donde la cirugía cambió la evolución de los pacientes, son al menos decenas. Por el solo hecho de mencionar algunas localizaciones tumorales, deberíamos mencionar la conservación de ciertos órganos y funciones, la franca disminución de la cirugía de Miles (intervención claramente mutilante) y procedimientos que permiten la conservación de la función del esfínter anal, los procedimientos de laparoscopia que brindan, en equipos entrenados, resultados similares a la cirugía convencional, la cirugía robótica y la cirugía hepática.

Prometeo

A todo esto, como simple curiosidad, a veces me (Manuel) preguntaba cómo sabían los griegos que el hígado se podía regenerar. En la mitología griega, Prometeo robó el fuego del Olimpo. Por este motivo, Zeus lo condena a permanecer atado al monte Cáucaso, donde todas las noches un águila le come el hígado. Este vuelve a regenerarse durante el día, para ser nuevamente devorado durante la noche. Hasta que finalmente Zeus lo libera.



Prometeo encadenado. Peter Paul Rubens
Museo de Arte de Filadelfia.

Miles

Otros de los cirujanos que podemos citar fue William E. Miles (Trinidad, 1869-1947), quien describió la resección abdomino-perineal, a principios del siglo XX.



Miles fue un cirujano inglés, conocido por la Cirugía de Miles, que consiste en la resección abdomino-perineal. Recibió su educación médica en el hospital de San Bartolomé, donde se recibió en 1891. Luego de trabajar en varios lugares (*Oxford, London Metropolitan Hospital, St. Mark*), en 1899 obtuvo el puesto de cirujano asistente en el *Royal Cancer Hospital* (actualmente el *Royal Marsden Hospital*). En este centro comenzó su especial dedicación a la Proctología, a la que dedicaría su vida profesional en el *Gordon Hospital*, institución que convirtió en un hospital monográfico dedicado a las enfermedades del recto.

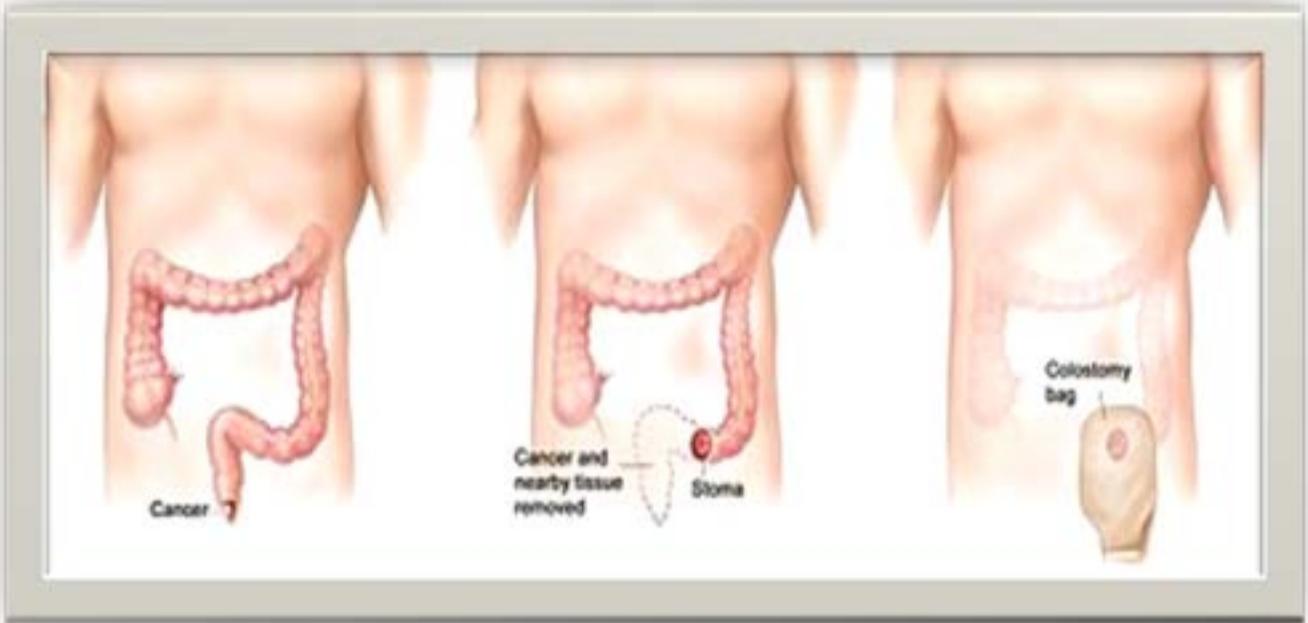
Durante su permanencia en el *St. Mark Hospital*, colaboró con el Dr. David Goodsall, cirujano que publicó varios libros sobre la patología del recto y ano. Durante su trabajo en el *Gordon Hospital*, este se convirtió en un lugar que atrajo a decenas de médicos del resto del mundo.

Durante muchos años, la mayoría de los tumores rectales se operaban a través de una incisión perineal, la que fue popularizada por otro cirujano británico, Lockhart-Mummery, en el *St. Mark Hospital*. Luego de varias semanas se realizaba el “tiempo abdominal” o *sigmoidostomía*. Este procedimiento tenía una baja morbilidad, pero no era curativo. Luego de practicar 57 cirugías de este tipo, entre 1899 y 1906, Miles observó que el 95% de estas tenían recaídas. Luego de practicar autopsias en estos pacientes, Miles describió estas recurrencias dentro del peritoneo en la pelvis, mesocolon y ganglios linfáticos situados en la bifurcación de arteria ilíaca común.

Estas observaciones lo llevaron al “Concepto Cilíndrico”, una teoría que planteaba que el tumor se diseminaba en todas las direcciones a través de los ganglios linfáticos y era responsable de la recurrencia local de la enfermedad, lo cual seguía los mismos preceptos de Ernst Wertheim (Graz, 1864-1920) para el cáncer de útero. Miles propuso la cirugía radical que removía el cáncer de recto y su drenaje linfático por un abordaje abdomino-perineal simultáneo.

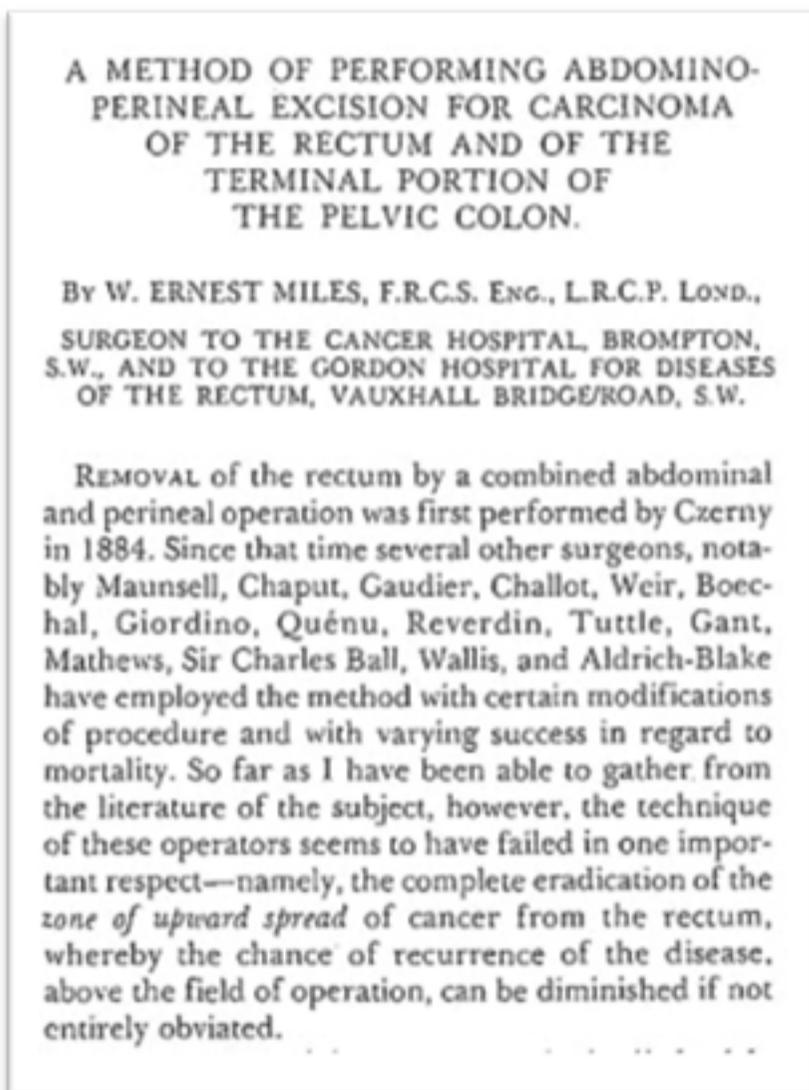
El minucioso y sistemático estudio post-mortem de la diseminación de la enfermedad en cada caso lo llevó a la conclusión de que el abordaje perineal no era adecuado por sí solo. Además, sentó varios principios vigentes hoy; entre ellos que la colostomía abdominal es siempre necesaria; que se debe extirpar todo el colon pélvico -a excepción del fragmento estrictamente necesario para realizar la colostomía- por la procedencia de su irrigación sanguínea; que debe extirparse siempre el mesocolon pélvico por debajo del punto en que cruza la arteria ilíaca común, junto con una franja del peritoneo de al menos dos centímetros de ancho a cada lado de dicha arteria; que en todos los casos debe extirparse el grupo de nódulos linfáticos situados sobre la bifurcación de la ilíaca común; y que el tiempo perineal de la operación ha de practicarse lo más ampliamente posible para que permita extirpar perfectamente las zonas laterales y las más bajas del tejido afectado.

Para proceder así, su primera técnica abdomino-perineal incluyó una previa colostomía ilíaca izquierda que practicaba al menos dos semanas antes de la operación definitiva. El tiempo abdominal de la resección terminaba arrinconando el recto y el colon sigmoide libres en la pelvis, sobre la que se suturaba el peritoneo. Entonces se colocaba al paciente en posición lateral derecha y se procedía a practicar el tiempo perineal de la operación, cuyo final requería un tubo de drenaje alrededor del cual se aproximaban los bordes cutáneos.



Resección abdomino perineal

Miles publicó la descripción de su técnica en *The Lancet* en 1908, cuando había reunido doce casos de los cuales cuatro pacientes habían fallecido. La mortalidad fue descendiendo progresivamente en sus posteriores informes, pero todavía pasaron algunos años antes de que su técnica se adoptara de forma generalizada. Aunque la resección exclusivamente perineal era menos eficaz, resultaba mucho más sencilla que la operación de Miles y tenía menor mortalidad operatoria. Miles fue perfeccionando el procedimiento hasta acortar notablemente la duración de la intervención y tener un mayor control sobre la hemorragia lo que disminuyó la probabilidad de muerte por shock quirúrgico.



Ernest Miles. *The Lancet*. 1908

La aceptación internacional de esta técnica supuso para Miles el reconocimiento general como cirujano y maestro de cirujanos. Siguió publicando artículos y capítulos sobre proctología hasta 1939.

Miles fue un cirujano ambidextro, que realizaba la cirugía que lleva su nombre con una asombrosa rapidez. Según testigos, la fase abdominal no llevaba más de 40 minutos y la fase perineal entre 6 a 7 minutos. Esto quedará, ya que no existen testigos, entre el mito y la realidad.

Miles no hizo solamente una contribución en la descripción de la cirugía del recto. Además, efectuó muy importantes aportes en otros campos quirúrgicos, como ser en la descripción y cirugía de la patología hemorroidal y las fístulas. Durante la 1ra Guerra Mundial (1914-1918), Miles trató a soldados que padecían patología

hemorroidal, lo que le permitió describir en forma profunda esta enfermedad.

Aparte de ser un adelantado desde el punto de vista quirúrgico, fue un adelantado en cuestiones sociales.

Publicó una editorial en *The Lancet*, donde defendía la admisión de las mujeres en el Real Colegio de Médicos y el Real Colegio de Cirujanos.

Luego de una comida que contenía ostras en la casa de unos de sus pacientes, a quien había operado con una resección abdomino-perineal, contrajo una miocarditis por estafilococo. Esta enfermedad afectó sus actividades durante un año.

El legado de Miles subsistió durante décadas hasta que su concepto fue cambiado por otro cirujano inglés, Hill Heald, con la descripción total del mesorrecto. Murió en su casa de Londres en 1947, a los 78 años de edad.

Hormonoterapia

Si bien podemos considerar que la hormonoterapia es posterior a la quimioterapia, describiremos los puntos más importantes de la historia de la hormonoterapia.

En el siglo XIX, Thomas Beatson (Trincomalee, 1846-1933) descubrió que las mamas de las conejas paraban de producir leche después de que él quitara los ovarios. En unas de sus experiencias les efectuó esta cirugía, *ooforectomía*, a las mujeres con cáncer de mama avanzado. Este desarrollo fue un nuevo tratamiento para el cáncer de mama. Por esto T. Beatson es llamado el padre de la “ablación endocrina”.

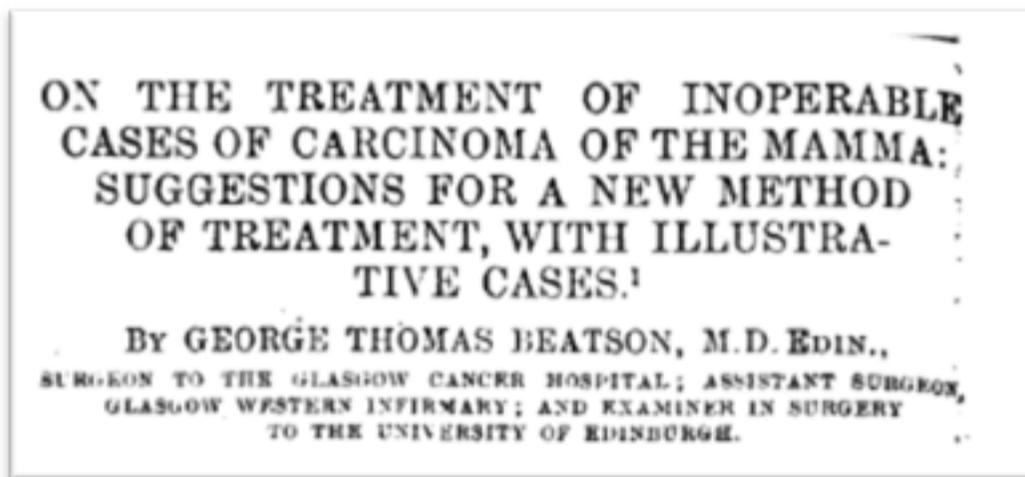
Beatson nació en Sri Lanka, cuando este país conocido con el nombre de Ceilán era parte del Imperio Británico. Su padre -George Stewart Beatson- fue médico honorario de la Reina Victoria. Siendo niño se mudó a Escocia. Estudió la carrera de medicina, escribiendo su tesis sobre la relación entre “ovulación, lactancia y cáncer”. Se graduó en 1878 y pasó tiempo de su profesión trabajando con Joseph Lister (Essex, 1827-1912), pionero de la *antisepsia en la cirugía*.

J. Lister estudió en el *University College of London*. Se recibió de médico a la edad de 26 años. En marzo de 1867, tuvo la brillante idea de utilizar los conocimientos de Louis Pasteur (Dole, 1822-1985). Lister publicó un artículo en *The Lancet*, donde proponía el origen bacteriano de la infección de las heridas y los métodos para luchar contra ella: el uso de fenol como antiséptico para lavar el instrumental, las manos de los cirujanos y las heridas abiertas. El éxito fue colosal. Por primera vez en la historia disminuyeron las muertes por infección de las heridas quirúrgicas.

En 1870 los métodos antisépticos ideados por Lister se usaron ampliamente en la guerra franco-prusiana salvando la vida de miles de soldados prusianos.

Otra contribución de Lister, fue el catgut -que eran filamentos realizados con láminas de membrana de serosa intestinal de gato. La ventaja de estos fue que, al ser proteicos, eran digeridos por el organismo y reabsorbidos. La primera vez que se utilizó fue en una mastectomía que le efectuó a una hermana suya.

En 1879, Beatson se mudó a Glasgow, donde se estableció para ejercer la medicina. Una vez nombrado director del *Glasgow Cancer Hospital* (1894), estableció un servicio de atención domiciliaria, que era efectuado por enfermeras.



Beatson G. *The Lancet*. 1896

En 1896, publicó un trabajo titulado “*On Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases*”, que fue publicado en *The Lancet*. En este trabajo describió casos de tres pacientes con cáncer de mama, a quienes les practicó una ooforectomía. Por este tratamiento se lo considera “*el padre de la terapia anti hormonal*”, teniendo en cuenta que fue el primero en describir remisiones del cáncer de mama metastásico luego de esta operación.

Sin embargo, esta cirugía –ooforectomía– había sido practicada unos lustros antes (1872) por un médico alemán, Alfred Hegar (Darmstadt, 1830-1914), quien la utilizó para tratar un tumor benigno. En el mismo año, semanas después, un cirujano norteamericano, Robert Battey (Augusta, 1828-1895), fue el primero que practicó una ooforectomía en el Nuevo Mundo, a la que llamó “ovariotomía”. Este médico publicó su experiencia el mismo año, mientras que Hegar lo hizo en 1878. Por tal motivo, se conoce a esta cirugía con el nombre de “Cirugía de Battey”.

El descubrimiento de la relación entre la función ovárica y el cáncer de mama fue descrita por Thomas W. Nunn, quien reportó el caso de una paciente perimenopáusica con cáncer de mama, en la que se obtuvo cierto tipo de respuesta seis meses después del cese de sus menstruaciones.

La primera cirugía realizado por Beatson (15 de junio de 1895) fue una ooforectomía bilateral, en una mujer con un cáncer de mama recurrente con un extenso compromiso de partes blandas. Este y dos casos más fueron reportados en *The Lancet* (11 y 18 de julio de 1896). La primera paciente experimentó una respuesta completa y tuvo una supervivencia de 4 años luego de la cirugía. Beatson pensaba que la ooforectomía podría causar la degeneración grasa de las células malignas. Falleció a los 84 años de edad.

La alta tasa de mortalidad asociada a la ooforectomía quirúrgica desalentó a los cirujanos a realizar esta operación durante los primeros años del siglo 20. Además, hay que tener presente la introducción de la radioterapia, con lo que se logró la castración quirúrgica. Sin embargo, en los '50, Charles Huggins (Halifax, 1901-1997) reflató el uso de la ooforectomía para el tratamiento del cáncer de mama, en esta oportunidad en combinación con la adrenalectomía. En 1992, el *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* publicó un metaanálisis de ensayos clínicos de ooforectomía adyuvante (radioterapia o cirugía) que fueron realizados entre 1960 y

1970, el cual sugería beneficios para esos tratamientos con aumento en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Tamoxifeno

Quedan pocas dudas de que uno de los pilares del tratamiento del cáncer es el tamoxifeno, el cual modificó la historia natural del cáncer de mama. Es una de las pocas drogas oncológicas que se encuentra en el listado de medicinas esenciales de la Organización Mundial de la Salud.

A finales de la década de los '50, las compañías farmacéuticas se encontraban desarrollando activamente una serie de nuevos compuestos para el desarrollo de contraceptivos orales. El Dr. Arthur Walpole era un endocrinólogo especializado en reproducción que formaba parte del equipo de investigación del Alderley Park, de la empresa farmacéutica ICI. Trabajaba en este laboratorio cuando la Dra. Dora Richardson fue la primera en sintetizar el tamoxifeno, que tenía el nombre de *ICI-46.474*. Walpole y sus colegas patentaron el compuesto en Gran Bretaña en 1962, pero esta patente fue negada en varias oportunidades por los americanos, siendo aprobada recién en 1980. En un principio, el tamoxifeno recibió la aprobación para el tratamiento de la fertilidad, pero nunca probó su utilidad para la contracepción en humanos. Desde hacía varios años se habría descrito la asociación entre estrógenos y cáncer de mama. Sin embargo, el tratamiento del cáncer de mama no era una prioridad del laboratorio.

El primer ensayo clínico se desarrolló en el *Christie Hospital* en 1971 y tuvo un resultado alentador en el cáncer de mama avanzado. Sin embargo, el programa de desarrollo de ICI estuvo a punto de cerrarse cuando se revisaron los resultados de este ensayo en 1972.

270

A NEW ANTI-OESTROGENIC AGENT IN LATE BREAST CANCER AN EARLY CLINICAL APPRAISAL OF ICI46474

M. P. COLE, C. T. A. JONES AND I. D. H. TODD

From the Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester M20 9BX

Received for publication April 7, 1971

SUMMARY.—An introductory clinical trial of the anti-oestrogenic agent ICI46474 in late or recurrent carcinoma of the breast is described.

Forty-six patients have been treated, of whom 10 have shown a good response. This is of the same order as that seen with oestrogens and androgens.

The particular advantage of this drug is the low incidence of troublesome side effects.

Cole MP et al. *British Journal of Cancer*

El siguiente ensayo clínico del tamoxifeno se realizó en el *Queen Elizabeth Hospital*, Birmingham, bajo la tutela de Harold W. C. Ward. Este ensayo clínico demostró una mejor respuesta con un aumento en la dosis de tamoxifeno. Con estos resultados, Walpole trató de convencer a la empresa de lanzar tamoxifeno para los estadios avanzados de cáncer de mama. Pero, en 1972, ICI abandonó su desarrollo por cuestiones financieras. La droga fue reinventada de un contraceptivo ineficaz hacia una droga utilizada en primera instancia para el tratamiento del cáncer de mama avanzado. La evolución del tamoxifeno es una historia conocida:

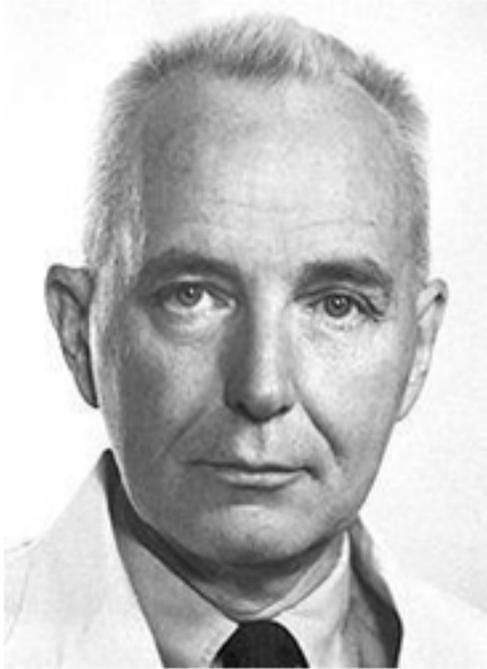
Anti-oestrogen Therapy for Breast Cancer: A Trial of Tamoxifen at Two Dose Levels

H. W. C. WARD

Ward HWC. *British Medical Journal*

En 1980, el tamoxifeno demostró su utilidad en el tratamiento del cáncer de mama precoz. Asimismo, fue la primera droga que demostró su utilidad como prevención en el cáncer de mama. Todavía, pese al paso de los años, sigue siendo una droga de gran utilidad para el cáncer de mama.

Charles Brenton Huggins



Otro hito de suma importancia en la hormonoterapia fue la descripción de los efectos de los andrógenos en el cáncer de mama. Fue Huggins quien describió la relación entre el cáncer de próstata y los andrógenos. Obtuvo su título en Medicina en la *Acadia University* (1920), Canadá, y se doctoró en *Harvard University* en 1924. Realizó el internado en el Hospital de la Universidad de Michigan entre 1924 y 1926 y fue instructor de cirugía hasta 1927.

Después se mudó a la Universidad de Chicago donde primero fue Instructor de Cirugía (1927-1929), luego Profesor Ayudante (1929-1933), Profesor Adjunto (1933-1936) y, finalmente, Catedrático de Cirugía a partir de 1936, puesto que ocupó hasta 1962. En 1951 fue nombrado Director del Laboratorio Ben May para la Investigación del Cáncer.

Su campo de trabajo fue la Urología y en su instituto se formaron médicos e investigadores de todo el mundo. Fue uno de los pioneros en el conocimiento amplio e integrado de la fisiología y la bioquímica del aparato genital masculino, lo que sirvió también para el desarrollo de otros campos de la medicina. Uno de sus principales logros fue demostrar la relación existente entre el sistema endocrino y la fisiología de la próstata, que dio a conocer en tres trabajos publicados, entre otros, con Clarence V. Hodges (Lead, 1914-2001). Comprobaron también que bloqueando las hormonas masculinas implicadas en la función de la próstata (quitando el testículo o administrando estrógenos), se producía una regresión del cáncer de esta glándula. La regresión de los tumores y del dolor era, a veces, espectacular, produciéndose en días e incluso en horas. Muy pronto los enfermos de este tipo alargaron varios años sus vidas.

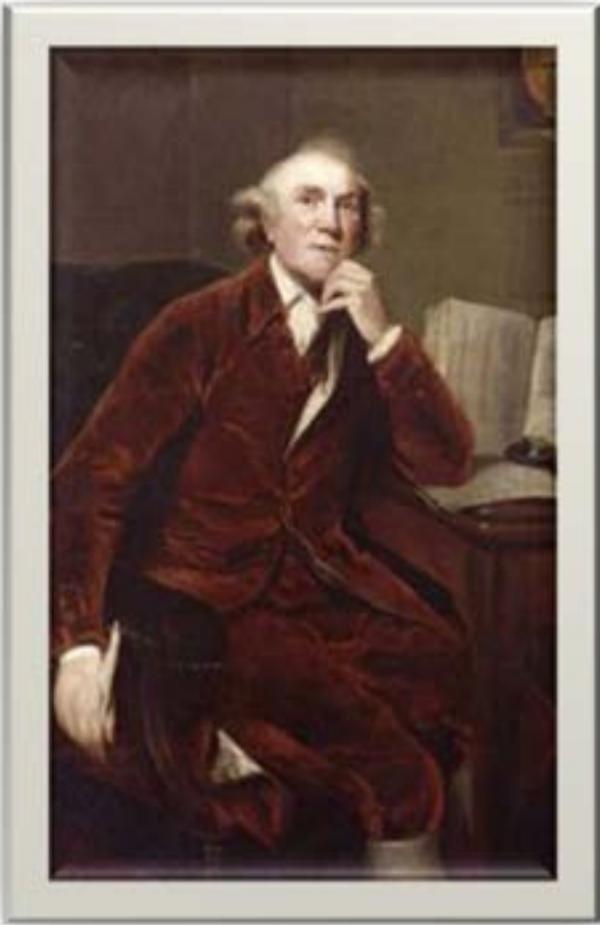
La historia del cáncer de próstata se remonta a doscientos años atrás. Se reportaron casos esporádicos de esta enfermedad en 1817 cuando George Langstaff describió lo que se conocía como tumores fungantes, que frecuentemente eran realmente metástasis. El examen histológico no era todavía de uso clínico, de manera que el diagnóstico se hacía en esa época por la apariencia macroscópica durante el momento de la autopsia.

Hugh Hampton Young (San Antonio, 1870-1945) del Hospital de Johns Hopkins desarrolló la técnica para la "prostatectomía radical perineal" en 1905, cuando reportó sus primeros 4 casos. Inicialmente, la prostatectomía radical se hizo con fines paliativos; pero después, con un diagnóstico más temprano y con el avance en los métodos de estadiaje de la enfermedad, se logró que se convirtiera en el tratamiento aceptado de preferencia para la curación de la enfermedad. En 1931, la resección transuretral de la próstata se volvió disponible y se adoptó rápidamente como el mejor método para paliar el cáncer obstructivo. En 1947, Terence Millin (County Down, 1903-1980) introdujo la "prostatectomía radical retropúbica".

Otras de las terapias utilizadas en esa época fue la radioterapia, la cual al principio se utilizó para aliviar aliviar el dolor causado por las metástasis pélvicas óseas, ya que no tenía suficiente penetración para alcanzar la próstata. En 1909, H. Minet, de París, colocó un tubo de radium en un catéter para irradiar un caso de cáncer de próstata; y en 1913 Pasteau y Degrais reportaron una curación de tres años usando este método. Subsecuentemente, Desnos implantó radium directamente dentro de la próstata por vía perineal, lo que marcó los primeros pasos de lo que se conoce hoy día como braquiterapia y Bugbee, de New York, implantó agujas de radium dentro de la próstata por vías perineal y suprapúbica.

Sin embargo, después de 1941 el uso de la radioterapia perdió importancia con el descubrimiento de que la ablación androgénica era efectiva en el tratamiento del cáncer de la próstata. No volvió a ganar popularidad hasta los años 1950 cuando se desarrollaron nuevos radioisótopos para inyección, la teleterapia con cobalto y las máquinas de aceleradores lineales. La génesis del concepto de la ablación de la testosterona para controlar el progreso de la enfermedad prostática se remonta tempranamente a los estudios de John Hunter (Long Calderwood, 1728-1793) y se derivó de sus estudios comparativos de la anatomía de pájaros y otros animales. Este cirujano extendió sus observaciones para demostrar una conexión directa de los testículos y los órganos sexuales secundarios al estudiar los efectos de la castración.

John Hunter



John Hunter fue un cirujano escocés. Fue maestro de Edward Jenner (Berkeley, 1749-1823) (el descubridor de la vacuna de la viruela) y se casó con Anne Hunter, poeta cuyos poemas fueron musicalizados por Joseph Haydn. Estudió anatomía en la Escuela de Disecciones de Londres y rápidamente se convirtió en un experto. Tuvo una extensísima colección de animales, cuyos esqueletos y otros órganos fueron preparados como especímenes anatómicos, casi 14.000 preparaciones que sirvieron para demostrar la anatomía de los humanos y otros vertebrados.

Fue el décimo hijo de una familia numerosa. Uno de sus hermanos fue William Hunter, *el anatomista*. Cuando John tenía cerca de 21 años visitó a su hermano en Londres, donde William ya era un famoso anatomista. John se inició en las disecciones siendo ayudante de su hermano. Una reciente investigación puso en tela de juicio ciertas prácticas de William y su maestro William Smellie. La acusación, que también se extendió a John, fue que estas tuvieron cierta responsabilidad en la muerte de mujeres embarazadas, cuyos cuerpos se utilizaron para estudios del embarazo. Sin embargo, otros investigadores sostienen la hipótesis de que la tasa de mortalidad de estas mujeres no fue particularmente alta en los tiempos de Hunter, si tenemos en cuenta que hasta el 10% de las mujeres podía padecer preeclampsia, situación de fácil tratamiento en la actualidad, pero sin terapia efectiva en aquellos años.

Hunter fue designado miembro de la *Royal Society* en 1767. Es esos tiempos, fue considerado una autoridad en enfermedades venéreas. Sin embargo, a la luz de conocimientos de años posteriores, quizás no lo fuera. En esos años, él pensaba que la gonorrea y la sífilis eran causadas por un único patógeno. En esos años la auto-experimentación era bastante frecuente. Afortunadamente, es mucho menos frecuente en nuestros años, con algunas excepciones, entre las que podemos citar los experimentos de Barry Marshall (Kalgoorlie, 1951), si bien no son una patología oncológica.

Barry James Marshall es un médico clínico australiano que fue uno de los pilares, junto con Robin Warren -patólogo- (Adelaida, 1937), del descubrimiento del *H. pylori* como agente causal de la gastritis. Los primeros experimentos fueron negativos (trataron de inocular cultivos puros de *Campylobacter* -como se llamaba la bacteria en esos tiempos- a los cerdos, que eran considerados el animal más idóneo). Estos ensayos fracasaron. Marshall decidió auto-inocularse la bacteria. Por tal motivo, primero se realizó una endoscopia digestiva alta, que fue normal.

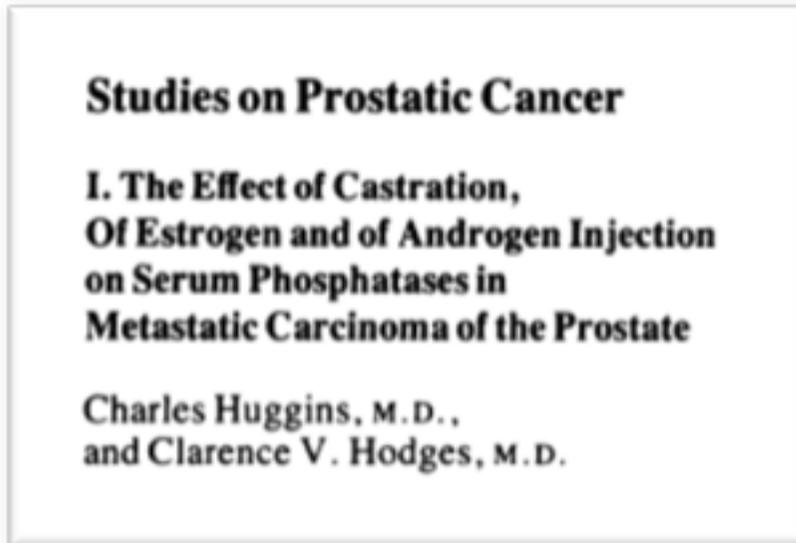
En enero de 1984, concurrió al hospital a efectuarse una endoscopia. Las biopsias gástricas fueron normales. En el mismo día, un varón joven con signos de gastritis fue biopsiado. Esta demostró la presencia de gastritis y en su cultivo crecieron abundantes bacterias -*Campylobacter*. De este paciente toma 30 ml del cultivo, lo cual ingiere luego de tomar 400 mg de cimetidina con la intención de disminuir la secreción ácida.

Durante los seis primeros días, Marshall no experimentó ningún síntoma. Al séptimo día, tuvo intensos episodios de náuseas y vómitos, que continuaron durante tres días más. Al décimo día, luego de la inoculación, concurre a realizarse la segunda endoscopia, dando como resultado la presencia de gastritis y el cultivo creció el *Campylobacter*. Inició tratamiento con sales de bismuto y Metrodinazol durante 14 días. En la tercera endoscopia, a un mes de finalizado el tratamiento, la histología fue normal y las bacterias habían desaparecido. Más adelante relataremos algunos experimentos fuera de toda regulación, bastantes años después de los experimentos de J. Mengele.

Huggins, uno de los pocos cirujanos en ganar un premio Nobel, cambió la historia del cáncer de próstata. En 1941, Huggins y Hodges efectuaron los clásicos estudios en 8 pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas para determinar los efectos de la castración y de administración de estrógenos en la elevación de las fosfatasa ácida y alcalina, y se dieron cuenta de que la medición de la fosfatasa ácida daría un método para medir los efectos de la deprivación androgénica en las células de estos pacientes, concluyendo que la castración llevaba a una rápida disminución de la fosfatasa ácida.

En 1961 Huggins logró desarrollar un modelo experimental de cáncer aplicando diariamente hidrocarburos policíclicos aromáticos a animales de investigación. El *Tumor de Huggins*, así llamado, llegó a convertirse en un modelo de investigación en todo el mundo.

En 1966, compartió el Premio Nobel de Medicina con Francis Peyton Rous (Baltimore, 1879 – 1970). Fue uno de los pocos cirujanos en recibir este premio (los otros fueron: Emil T Kocher (Burgdorf, 1841-1917), Alexis Carrel (Sainte-Foy-les-Lyon, 1873-1944) y Werner Forßman (Berlín, 1904-1979).



Huggins C & Hodges C. Cancer Research, 1941

Durante los siguientes 50 años, Huggins escribió más de 230 artículos científicos, la mayoría sobre los efectos hormonales en el cáncer de próstata. Huggins demostró que el retiro de los esteroides androgénicos extragonadales con la adrenalectomía bilateral disminuiría aún más los síntomas del cáncer de próstata en algunos casos después de que los efectos de la castración hubiesen desaparecido. Murió el 12 de enero de 1997.

Quimioterapia

Por definición de la Real Academia Española -RAE-, es:

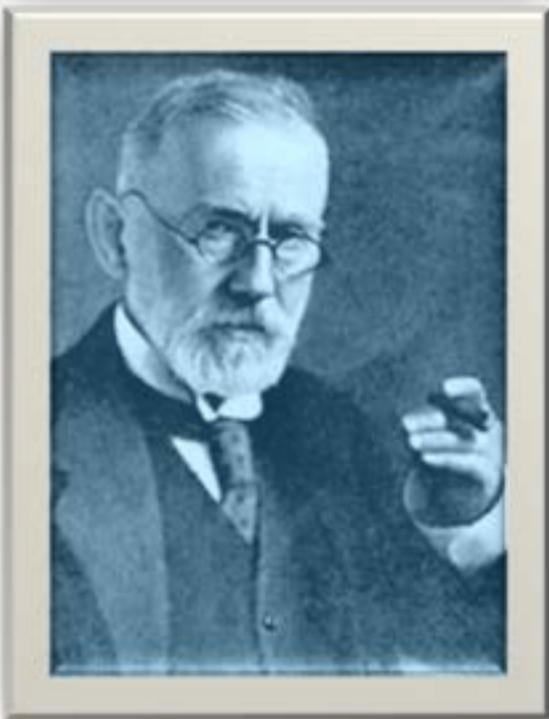
1. f. Tratamiento de las enfermedades por medio de productos químicos.
2. f. por antonomasia. Tratamiento del cáncer con productos químicos.

La **cirugía** y la **radioterapia** dominaron el campo de la oncología hasta la década de los '60. En esos tiempos, la tasa de curación alcanzó una meseta cercana al 33%, debido a la presencia de las micrometástasis.

A principios de 1900, el químico alemán Paul Ehrlich (Silesia, 1854 – 1915), mientras trabajaba en el desarrollo de drogas para el tratamiento de enfermedades infecciosas, fue uno de los que acuñó el término "**quimioterapia**", que definió como el uso de sustancias químicas para el tratamiento de enfermedades. Fue también la primera persona que documentó la efectividad de sustancias químicas en modelos animales. En 1908, utilizó un modelo animal (el conejo) para la sífilis, dando el desarrollo a los arsénicos para el tratamiento de la enfermedad. Ehrlich también estaba interesado en drogas para el tratamiento del cáncer, incluidas la anilinas y los primitivos agentes alquilantes.

Paul Ehrlich, a comienzos del siglo XX, fue el primero en realizar esfuerzos en el desarrollo de sustancias químicas para la curación del cáncer.

Paul Ehrlich



Estudió en el *Gymnasium* de Breslau, ciudad donde también comenzó los estudios de Medicina. También estudió en las universidades de Estrasburgo, Friburgo y Leipzig. Se doctoró en 1878 con una tesis sobre el análisis de colorantes histológicos (*Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung*). En concreto, se fijó en los colorantes azoicos. Por entonces, ya se sabía que se podía estudiar su estructura según la afinidad de los tejidos por determinados colorantes.

Ehrlich trabajó en una clínica en Berlín (1878-1887). Aplicó sus técnicas a la hematología. Hizo preparaciones secas de sangre y las coloreó con diferentes tintes. Pudo comprobar que la morfología de la sangre era más rica de lo que se suponía. Unas células tenían afinidad por los colorantes básicos, otras por los ácidos y otras por los neutros. Basado en estas investigaciones, clasificó a los glóbulos blancos en linfocitos y mielocitos, además de describir a los neutrófilos, basófilos y eosinófilos y teñir tejidos vivos.

Con respecto a este tema, Ehrlich describió su idea:

“Se me ocurrió que debería de ser posible encontrar sustancias artificiales que sean verdadera y específicamente curativas para ciertas enfermedades, no meros paliativos con efecto favorable sobre uno u otro síntoma. Esas sustancias curativas deben, a priori, destruir directamente los microbios responsables de la enfermedad, no mediante una acción a distancia, sino solo cuando los parásitos fijan el fármaco. La eliminación de los parásitos podrá darse únicamente si el fármaco tiene una relación particular, una afinidad específica con ellos”. (Paul Ehrlich)

El 24 de marzo de 1882 fue uno de los médicos que asistió a la conferencia de Robert Koch (Clausthal, 1843-1910) quien habló de la tuberculosis y en la que comunicó el descubrimiento de su agente causal. Tras el acto, Ehrlich, le pidió un cultivo para intentar teñir la bacteria. Empleó la fucsina ácida. Ese mismo año publicó este método, que fue la base de las modificaciones que introdujeron después Franz Ziehl (Wismar, 1859-1926) y Friedrich Neelsen (Uetersen, 1854-1894), todavía en uso. También sirvió como base para desarrollar tinciones diferenciales en microbiología como la técnica Gram.

Enfermó de tuberculosis y se mudó durante dos años a Egipto. Regresó en 1889 y montó un laboratorio en su domicilio. En 1890, Koch lo contrató como su asistente. Fue entonces cuando comenzó a trabajar en un nuevo campo: *la inmunidad*.

Se conocía el hecho de que las bacterias producían toxinas y que los organismos producen antitoxinas para su

defensa. Demostró experimentalmente que la inmunidad del recién nacido procedía de la madre, era de origen intrauterino y tenía corta duración. Comprobó que las madres inmunes transferían la inmunidad a través de la leche y que las antitoxinas resistían la digestión durante ese periodo de la vida. En resumen, demostró la existencia de dos tipos de inmunidad, la activa y la pasiva. Además, puso de manifiesto la importancia de la *lactancia materna*.

Uno de sus temas reiterativos fue el estudio con azul de metileno. Lo estudio para la terapia de la neuralgia y su eficacia en pacientes con malaria. El azul de metileno teñía los plasmodios, pero no era tóxico para el organismo. Ahí estuvo el germen de la quimioterapia antimicrobiana.

Se dedicó, además, a estudiar la toxina diftérica. A Ehrlich se debe el nombre de “toxoides” para referirse a las toxinas que pierden su toxicidad manteniendo la antigenicidad.

En 1906, Ehrlich se hizo cargo de la *Georg Speyer Haus für Chemotherapie*. Retomó uno de los aspectos de su tesis de Doctorado: la necesidad de estudiar la relación existente entre la composición química de los fármacos y su modo de acción sobre el organismo y sobre las células del cuerpo a las que iban dirigidos. Igual que sucedía en Inmunología, uno de sus propósitos era encontrar los productos específicos que tuvieran afinidad por los organismos patógenos. Habló de “*balas mágicas*”: actuar sobre la causa de enfermedad dejando indemne al huésped.

Fritz Schaudinn (Röseningken, 1871-1906) y Erich Hoffmann (Witznitz, 1868-1959), en Berlín, acababan de descubrir el *Treponema pallidum* como agente productor de la sífilis (1905) y August Paul von Wassermann (Bamberg, 1866-1925) un método para diagnosticarla biológicamente (1906). Emile Roux (Confolens, 1853-1933) e Iliá Ilich Méchnikov (Jarkov, 1845-1916) demostraron que podía transmitirse experimentalmente al mono. Con estos hallazgos, Ehrlich, ayudado por bacteriólogos y químicos, se lanzó a convertir el *atoxil*, una sustancia parasitotropa, en un tóxico para el microbio patógeno con escasa o nula repercusión para el huésped.

Este era el compuesto 606 al que le puso el nombre de *salvarsán*, o “*arsénico que salva*”. Más tarde, conforme al método científico, verificó las hipótesis y estableció las pautas de administración.

Los primeros pasos del nuevo medicamento no fueron un camino de rosas. El laboratorio Farbwerke-Hoechst no esperó más ensayos y distribuyó 65.000 unidades de forma gratuita entre los médicos. El producto, en ocasiones, presentaba efectos secundarios. A pesar de que trató de retenerse el producto hasta que se hubiera probado en centenares de pacientes, Ehrlich no pudo evitar la demanda creciente del nuevo fármaco. El *salvarsán* también tuvo otro tipo de enemigos: la Iglesia Ortodoxa Rusa, por ejemplo, sostuvo la opinión de que las enfermedades venéreas eran el castigo de Dios a la inmoralidad y no debían tratarse (discurso que algunas religiones, entre otros temas, siguen manteniendo). La policía alemana también estuvo contra el *salvarsán* debido a los problemas que planteaba la prostitución. Fueron cuatro años difíciles hasta que Ehrlich sustituyó el 606 por el 914 o *neosalvarsán*, más soluble, fácil de usar y el cual no perdía eficacia.

Ehrlich logró eliminar de esta manera a los gérmenes causantes de enfermedad sin lesionar al organismo mediante la inyección de un producto en la sangre. Es lo que antes hemos llamado “*balas mágicas*”. Este conjunto de trabajos significó su gloria y el comienzo de una fase revolucionaria para la farmacología y, por tanto, para la terapéutica. En poco tiempo siguieron las sulfamidas y después los antibióticos, y toda una serie de productos orgánicos con eficacia terapéutica.

Ha de quedar claro que Ehrlich utilizó el término “quimioterapia” para referirse a una parte de la terapéutica experimental, diferenciándola del término “farmacología”. Esta última surgió como una disciplina separada; Rudolf Buchheim (Bautzen, 1820-1879) y Oswald Schmiedeberg (Gut Laiden, 1838-1921) - contemporáneos de Ehrlich- que llegaron a ser dos figuras claves en su desarrollo durante la segunda mitad del siglo XIX. Ehrlich también estudió, como los anteriores, numerosos fármacos como la iodina, talina, y cocaína, entre otros (1885-1894). Creía que la farmacología había contribuido en la introducción de nuevos medicamentos que actuaban sobre síntomas, pero en nada sobre los medicamentos específicos, verdaderamente curativos. La terapéutica experimental, para Ehrlich, debía reproducir las enfermedades en animales para, más tarde, estudiar científicamente la acción de los fármacos. Las enfermedades infecciosas eran un ejemplo.

Ehrlich fue un trabajador infatigable, discreto y un hombre muy modesto. Comía poco y fumaba mucho (unos veinticinco puros al día, que desde nuestro punto de vista, es casi imposible de hacer). Era frecuente verlo con una caja de cigarrillos bajo el brazo. Sus ayudantes y colaboradores lo adoraban. Su secretaria Martha Marquardt publicó una biografía que ofrecía detalles de su vida en Frankfurt. Hablaba siempre en alemán aunque leía inglés y francés; suficiente para “devorar” decenas de trabajos científicos, como solía hacer.

En 1908 compartió con Metchnikoff el premio Nobel.

La Primera Gran Guerra le dejó muy afectado; se interrumpió la actividad científica, se cortaron las relaciones con otros científicos, etc. En diciembre de 1914 tuvo un derrame cerebral leve, del que se recuperó. Sin embargo, el 20 de agosto de 1915, en la ciudad de Bad Homburg, tuvo un segundo derrame que le causó la muerte. Fue enterrado en el cementerio judío de Frankfurt.

Los primeros años del siglo XX están relacionados con el desarrollo de la quimioterapia. Existían claras limitaciones en esos años:

El desarrollo de modelos animales o de laboratorio que pudieran ser utilizados para testear los agentes químicos descubiertos.

El acceso clínico para testear estos agentes.

En el caso del primer punto, uno de los hitos más importantes fue la descripción por parte de George Clowes (Ipswich, 1877-1958) -*Roswell Park Memorial*, New York- de modelos animales. Clowes fue el primero en describir tumores transplantables en roedores. Este avance permitió la estandarización de modelos animales y el

testeo de una gran cantidad de agentes químicos. El paso siguiente fue la búsqueda de un modelo animal para el testeo de drogas oncológicas.

El segundo paso fue dado por Murray Shear (1900-1983), quien en 1935 organizó un programa que fue modelo para el cribado de drogas oncológicas. Este fue el primer programa en evaluar en forma amplia compuestos con posible actividad oncológica, como ser productos naturales. Se tamizaron más de 3.000 compuestos utilizando una rata con un sarcoma (S37). Con este programa se utilizaron en la clínica médica solamente dos compuestos, los cuales fueron abandonados por su toxicidad, motivo por el cual este programa se cerró en 1953.

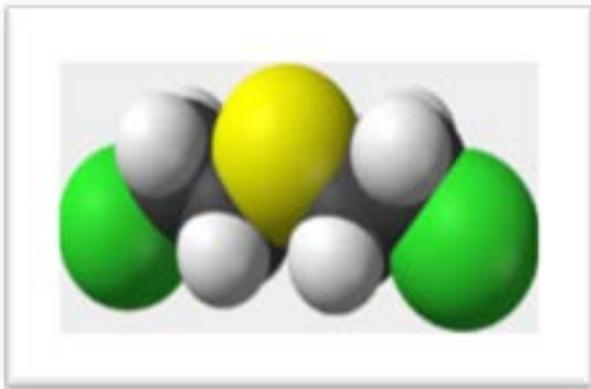
Casi por casualidad

Durante la Primera Guerra Mundial, hace ya 100 años (1914-1918), se cometieron cientos de tropelías. Una de estas fue el uso del gas mostaza. Otro nombre que se le dio fue de iperita (de Ypres, ciudad belga donde los alemanes lo utilizaron por primera vez). Este gas fue sintetizado por Georg Wilhelm Steinkopf (Stassfurt, 1879-1949), para acosar e incapacitar al enemigo y contaminar el campo de batalla. Además, era un agente vesicante, pues al contacto con el ser humano causaba ampollas en la piel y membranas mucosas.

Steinkopf estudió física y química en la Universidad de Heidelberg y luego se mudó al Instituto de Tecnología de Karlsruhe, donde se graduó en 1905. Trabajó en este instituto como Profesor Asociado hasta 1914, cuando se presentó como voluntario en la Primera Guerra Mundial.

En 1914, Fritz Haber (Breslau, 1868-1934) (compañero de él en Karlsruhe) siendo director del Instituto Kaiser Wilhelm para Física, Química y Electroquímica, lo invita a unirse al instituto como jefe del equipo de investigación en armas químicas. Junto al ingeniero químico Wilhelm Lommel (Erlangen, 1875-1968), Steinkopf desarrolló un método de producción a larga escala de bis (2 cloroetil) sulfito, comúnmente conocido como gas mostaza. A este se le dio el acrónimo de LOST (LOmmel/STeinkopf).

El gas mostaza puede tener una fase gaseosa, líquida o sólida. Como gas algunas veces posee un olor parecido al ajo, cebolla o a la mostaza y en otros casos no tiene olor. Por debajo de los 21°C pasa a la fase líquida donde adopta un color claro, ámbar pálido o amarillo y textura oleosa y es inofensivo.



Estructura tridimensional del gas mostaza.

La capacidad letal del gas era limitada. El 3% de las muertes en combate fueron debidas al gas. No fue diseñado como un agente letal (aunque lo era en altas dosis), sino que estaba diseñado para acosar e incapacitar al enemigo y contaminar el campo de batalla. Se disparaba dentro de proyectiles de artillería y era más pesado que el aire. Se posaba en el suelo en forma de un líquido parecido al jerez y se evaporaba lentamente sin necesidad de luz solar.



Soldado inglés afectado por el gas mostaza. Primera guerra mundial.

Esta fue una de las primeras armas químicas de diseño. Pero la idea de dañar al enemigo por medio de sustancias orgánicas químicas o no (bacterias, virus) fue utilizada mucho tiempo antes; como en la guerra entre Inglaterra y su colonia americana, que más tarde sería EE.UU. En este caso, los británicos arrojaban cadáveres con viruela a los americanos.

En la noche del 12 de julio de 1917 cayeron obuses identificados con cruces amarillas sobre las tropas británicas en la ciudad belga de Ypres. El líquido contenido en estas se evaporó con rapidez, dejando una espesa nube

gris amarillenta. Los hombres descansando se despertaron a causa de un intenso olor nauseabundo. Solo esa noche, el gas hirió o mató a 2000 soldados. En apenas un año dejó miles de muertos a su paso.

Una de las personas que padeció las consecuencias del uso de armas químicas fue Adolf Hitler cuando era miembro de las fuerzas armadas alemanas. Por las consecuencias de las lesiones fue derivado a un hospital detrás de las líneas. Poco tiempo después, finalizaba la Primera Gran Guerra.

Meses después de la finalización de la Primera Guerra Mundial y mientras se desarrollan las negociaciones del Tratado de Versalles, Edgard Krumbhaar (Filadelfia, 1882-1966) y su esposa Helen Dixon Krumbhaar -patólogos estadounidenses-, observaron con acierto que el envenenamiento causado por la mostaza sulfurada se caracteriza por leucopenia y en los casos que llegaron a la autopsia, por aplasia de la médula ósea, disolución del tejido linfóide y ulceración del tracto gastrointestinal. Los supervivientes que pudieron analizar estaban anémicos y necesitaban transfusiones de sangre en forma frecuente, tenían neutropenia y eran propensos a las infecciones. El trabajo de Krumbhaar fue publicado en una revista de segunda línea, cayendo en el olvido. Como hecho anecdótico, durante la Segunda Guerra Mundial (diciembre de 1943), soldados americanos fueron expuestos al *gas mostaza* en el puerto de Bari (Nápoles) durante un ataque de la Luftwaffe, que bombardeó este puerto, uno de los más importantes de los aliados, causándoles una gran derrota, donde 28 navíos fueron hundidos y 12 dañados. Uno de ellos, el SS John Harvey, tenía una carga especial, 60 toneladas de gas mostaza. A finales de 1943, los Aliados, que habían desembarcado en Italia confiados en que efectuarían un rápido avance por la península que les llevaría en cuestión de semanas a las puertas del sur de Alemania, se encontraban desconcertados ante la tenaz resistencia de un puñado de divisiones alemanas. Literalmente se habían estancado al norte de Nápoles, incapaces de romper las defensas alemanas que cerraban el paso a Roma, con líneas defensivas que atravesaban la bota italiana de costa a costa.

El alto mando del ejército americano pidió al presidente Roosevelt que autorizase el envío de un gran cargamento de proyectiles de gas mostaza con destino al frente italiano, aun cuando la utilización de armas biológicas y químicas estaba prohibida desde el Protocolo de Ginebra de 1925. El cargamento de dos mil granadas, cada una de ellas con unos treinta kilogramos de gas mostaza, fue embarcado en absoluto secreto en las bodegas del USS John Harvey.

Los alemanes planearon un audaz ataque aéreo contra este puerto, en el que se agolpaban decenas de cargueros colmados de suministros en espera de que les tocara el turno de efectuar la descarga de sus bodegas repletas de armas, municiones y combustible. Considerando la abrumadora superioridad aérea de los anglosajones, el ataque al puerto de Bari era sin ninguna duda una iniciativa audaz.

Parece ser que el capitán del John Harvey era uno de los pocos tripulantes que sabía qué tipo de carga albergaban las bodegas de su barco y también estaba al tanto de que la naturaleza de este cargamento constituía alto secreto. Cuando se enteró de que había muchos barcos antes que el suyo para efectuar la descarga, se enfrentó al dilema de revelar a las autoridades portuarias británicas la urgencia que requería la naturaleza de su cargamento, violando el carácter secreto del mismo o mantener el secreto y esperar pacientemente el turno de descarga, como uno más de los muchos cargueros que esperaban en la ensenada. Eligió este último.

A las 19:30 horas del 2 de Diciembre de 1943, cuando el John Harvey ya llevaba cinco días esperando su turno de descarga en el puerto de Bari, bombarderos Junkers 88 amparados en la oscuridad de la noche atacaron a los barcos fondeados. En menos de veinte minutos la aviación alemana hundió, destruyó y dañó severamente a la flota anglo-americana.



Las bombas de la Luftwaffe hicieron explotar las granadas que albergaban las bodegas del barco, cargadas de gas mostaza. Y la columna de fuego, humo, y gas se elevó hacia el cielo y se desperdigó por toda la zona. Los residentes y pescadores de las cercanías del puerto de Bari comenzaron a quejarse del olor a ajo quemado y rábanos picantes que les llevaba la brisa. Con esfuerzo, hombres empapados en petróleo fueron rescatados del agua. De los 617 hombres rescatados, 83 murieron durante la primera semana. El gas se propagó con rapidez por el puerto de Bari. A lo largo de los meses siguientes las complicaciones conexas mataron a casi un millar de hombres y mujeres.

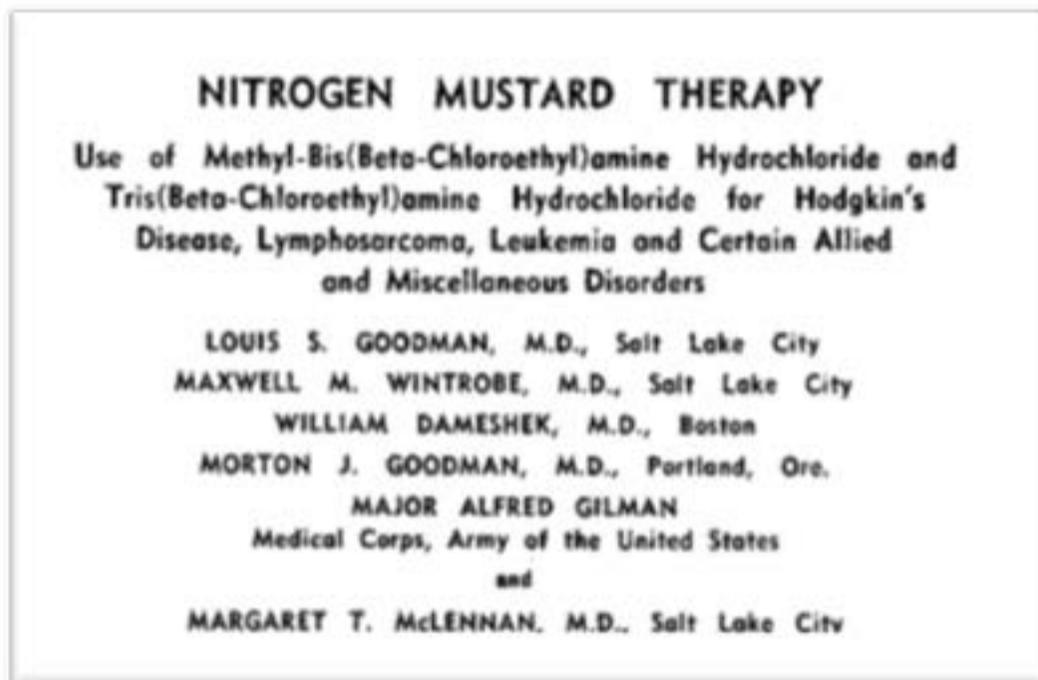
El alto mando aliado inmediatamente ordenó un total apagón informativo (la historia se repite permanentemente y uno se acuerda de la Guerra de Malvinas, la segunda, no la primera, con el manejo de la información, en la cual ganábamos la guerra hasta que nos levantamos con la noticia de la rendición, en forma metafórica).

Como los médicos que debían atender a los heridos no sabían que muchos de ellos estaban afectados por gas mostaza, fueron incapaces de aplicar el tratamiento debido. Muchos de estos murieron víctimas del gas. Y varios centenares de civiles italianos corrieron la misma suerte. La censura militar aliada hizo imposible que se sepa exactamente la magnitud de esta tragedia, ni siquiera los familiares de las víctimas pudieron saber de qué habían muerto sus allegados. Winston Churchill, informado por los americanos de lo que había ocurrido, dio órdenes taxativas a la censura militar de que se difundiese a los medios de comunicación que todas las muertes de civiles de Bari se habían debido a la brutalidad del ataque alemán.

Hasta 1986, Bari no fue desinfectada de gas mostaza, y finalmente EE.UU. tuvo que reconocer su negligencia y pagar algunas indemnizaciones.

El Dr. Stewart Francis Alexander, un teniente coronel que era experto en guerra química, fue enviado a investigar las consecuencias. Las autopsias de las víctimas indicaron una supresión linfoide y mieloide profunda. En su informe el Dr. Alexander teorizó que el gas mostaza podría alterar la división celular de ciertos tipos de células somáticas y que también podría, potencialmente, ser objeto para suprimir la división celular de ciertos tipos de células cancerosas.

Tiempo atrás, Milton Winternitz (de Yale), que había trabajado con sulfuro de mostaza en la Primera Guerra Mundial, obtuvo un contrato para llevar a cabo los estudios con los compuestos de la mostaza. Para ello reclutó a dos jóvenes farmacólogos, Alfred Gilman (Bridgeport, 1908-1984) y Louis Goodman (August, 1906-2000), para que examinaran el potencial terapéutico de estos compuestos. Goodman y Gilman observaron que el gas mostaza era demasiado volátil como agente para ser adecuado para los experimentos de laboratorio. Entonces, intercambiaron una molécula de nitrógeno por azufre y obtuvieron un compuesto más estable. Goodman y Gilman realizaron experimentos en ratas trasplantadas con linfomas. Utilizaron en estos ensayos la mostaza nitrogenada. En estas observaron marcadas regresiones, por lo que convencieron a un colega Gustaf Lindskog (Boston, 1903-2002), un cirujano torácico, a administrar la mostaza nitrogenada a pacientes con linfoma no Hodgkin y con severo compromiso de la vía aérea. En este tipo de pacientes se observaron marcadas regresiones tumorales. El primer paciente tratado fue un platero de Nueva York con diagnóstico de linfoma no Hodgkin. Se observó una reducción dramática en las masas tumorales del paciente (que se describieron como un ablandamiento). Aunque este efecto sólo duró un par de semanas, este fue el primer paso hacia la comprensión de que el cáncer puede ser tratado por agentes farmacológicos.



Goodman L y colaboradores. NITROGEN MUSTARD THERAPY: Use of Methyl-Bis(Beta-Chloroethyl)amine Hydrochloride and Tris(Beta-Chloroethyl)amine Hydrochloride for Hodgkin's Disease, Lymphosarcoma, Leukemia and Certain Allied and Miscellaneous Disorders. JAMA. 1946.

SCIENCE

Vol. 103, No. 2675

Friday, April 5, 1946

The Biological Actions and Therapeutic Applications of the B-Chloroethyl Amines and Sulfides

Alfred Gilman, Major, and Frederick S. Philips, 1st Lieutenant, SnC, AUS
Pharmacology Section, Medical Division, CWS, Edgewood Arsenal, Maryland

Gilman A y colaboradores. The biological actions and therapeutic applications of the B-Chloroethyl amines and sulfides. Science. 1946: 103.

Lamentablemente, las remisiones fueron muy cortas e incompletas.

Estos estudios se efectuaron en 1943, pero fueron recién publicados en 1946. Los resultados provocaron una explosión de apoyo para la síntesis y evaluación de los agentes alquilantes.

El uso de mostaza nitrogenada se diseminó rápidamente a través de los Estados Unidos luego de la publicación de Lindskog en 1946.

Después de la guerra, el que había sido jefe del servicio de armas químicas del ejército, Cornelius Rhoads (Springfields, 1898-1959), fue nombrado director del *Memorial Sloan Kettering* (MSK). En ese entonces, los experimentos fueron realizados con mostazas nitrogenadas en el tratamiento de la leucemia y muchos de estos fueron llevados a cabo en el MSK, donde gran cantidad de científicos que habían trabajado en el *Chemical Warfare Service* durante la guerra fueron reubicados en tiempo de paz. Claramente, es un principio de la química, todo se transforma.

Durante esos años, cerca del 75% de los compuestos fueron evaluados en el MSK durante la década de los '50. Pero la capacidad del hospital no satisfacía las necesidades de la investigación y demandaban la creación de un centro nacional de investigación.

En este centro también trabajaba David Karnofsky (1914-1969), un pionero en la investigación clínica. Hay que tener presente que existían muy pocos lugares para poder realizar programas de investigación clínica tanto en EE.UU. como en el resto del mundo. Rhoads atrajo el interés de las compañías farmacéuticas ofreciéndoles un programa de tamizado y evaluación de los productos enviados por las empresas farmacéuticas, bajo especiales condiciones de confidencialidad.

Memorial Sloan Kettering

El MSK es una institución fundada en 1884 como el *New York Cancer Hospital* (renombrado como *General Memorial Hospital for the treatment of Cancer and Allied Diseases*), siendo el hospital más grande y antiguo dedicado al tratamiento del cáncer. El MSK está compuesto por dos instituciones íntimamente relacionadas como el Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases y el Sloan Kettering Institute, el cual se centró en la investigación en ciencias básicas. En 1936 se mudó a la ubicación actual (York Avenue), en los terrenos donados por John D. Rockefeller Jr.

El MSK se estableció en 1945 por una donación de Alfred P. Sloan, mitad de la cual fue destinada a la construcción de instalaciones para la investigación y la otra mitad para cubrir las expensas de las operaciones anuales. Charles F. Kettering, vicepresidente y director de investigaciones de General Motors, se encargó de organizar y aplicar técnicas de investigación industrial y aplicarlas en el cáncer. El primer director fue Cornelius P. Rhoads.



Memorial Sloan Kettering
Cancer Center.

Cierta relación entre el MSK y la Argentina

Un cirujano del MSK -George Pack (Antrim, 1898-1969)- tuvo una interesante relación con la historia Argentina. En noviembre de 1951, la Primera Dama de Argentina, Eva Duarte, fue operada por un cáncer de cuello uterino. Ella siempre creyó, o por lo menos eso dice la historia, que el médico que la había tratado fue el Dr. Ricardo Finochietto (Buenos Aires, 1888-1962). En realidad, el médico a cargo de la cirugía fue el Dr. Pack, quien vino especialmente a Buenos Aires para realizar la cirugía. Fue casi un secreto de estado.

El Dr. Pack nunca vio a los ojos a su paciente. Pero en una carta que le envió al Dr. Abel Canónico (Buenos Aires, 1900-2000) (su contacto en Argentina) luego de la muerte de Eva Perón, escribía lo siguiente:

“Sabrás que aún lamento la pérdida de mi paciente. Creo no haber hecho nunca una operación más completa; estaba bastante optimista y tenía grandes esperanzas de que ella sobreviviera para realizar la tarea a la que se había consagrado. No conozco a nadie que en tan poco tiempo haya hecho tanto por su país; esto es lo que me duele realmente, por lo mucho que habría significado para ella haber tenido una oportunidad de continuarla indefinidamente. Creo que, históricamente, estará a la par de Juana de Arco”. (Nelson Castro)

La enfermedad de Eva Perón empezó unos años antes de la cirugía. En enero de 1950, se desmayó en un acto público. Días después, fue sometida a una apendicectomía. Uno de los cirujanos a cargo, el Dr. Oscar Ivanissevich, palpó una tumoración en la zona uterina. La historia tiene varios relatos sobre esta situación, una de ellas cuenta que el Dr. Ivanissevich le comunica el hallazgo a Eva Perón y esta le contesta con un cachetazo, entre otras. El cuadro de desmayo volvió a ocurrir luego de la cirugía, pero en esta oportunidad acompañado de debilidad, sangrado vaginal y empeoramiento del dolor abdominal. Por este cuadro fue sometida a varias transfusiones de sangre.

Por el cuadro de sangrado vaginal le fue realizada una biopsia. Como tratamiento se indicó radioterapia, con lo que se controló el sangrado. Pero no así el resto de la sintomatología.

El Dr. Pack, que fue el cirujano elegido para realizar la operación, fue contactado por el Dr. Canónico. El Dr. Pack revisó a su paciente por primera vez en la Quinta de Olivos. Le hizo un examen pélvico bajo anestesia. Luego de este, estadificó al tumor como un grado II (de esos años). La estrategia propuesta fue la realización de una gran cirugía, la cual Pack aceptó, postergándola unas semanas para disminuir los efectos de la radioterapia.

En ningún momento Eva Perón supo que el Dr. Pack fue el cirujano de cabecera. Se montó un cuadro donde se suponía que el cirujano a cargo era el Dr. R. Finochietto y con tal finalidad se la internó en el Hospital de Avellaneda. El cáncer se extendía más allá de los límites de los genitales internos, comprometiendo órganos adyacentes. Quizás la resección no fue con criterios oncológicos, como la historia demostró pocos meses después ante una rápida recaída. El Dr. Pack declinó cobrar honorarios por su trabajo.

Luego de la cirugía, se decidió la realización de radioterapia. Lamentablemente, poco tiempo después se diagnosticaron metástasis pulmonares. Consultado el Dr. Pack sobre este punto, sugirió la administración de una droga que se estaba utilizando en los EE. UU., la mostaza nitrogenada. Con este tratamiento se lograron ciertos beneficios paliativos, como disminución de la tos y disnea. El Dr. Canónico sostenía que Eva Perón fue el primer argentino en recibir quimioterapia. (Los últimos días de Eva. Historia de un engaño. Nelson Castro. Sudamericana. Buenos Aires. 2014)

El 26 de julio de 1952, Eva Perón falleció por progresión de la enfermedad.

La primera mujer de Juan D. Perón -Aurelia Tizón- también había fallecido por cáncer de cuello uterino.

Algunas ovejas negras

El MSK es una importante institución en el tratamiento del cáncer. Pero también, su historia tiene algunos puntos que merecen ser criticados con toda dureza. Uno de los investigadores del MSK, Chester M. Southam (1919-2002), virólogo, les inyectó células cancerosas vivas a más de cien prisioneros sanos de la Penitenciaría de Ohio. También, en el MSK, se le inyectaron células tumorales vivas a mujeres sanas, sin comunicarles a estas. Pero no era la primera vez que el Dr. Southam realizaba este tipo de prácticas. En África, inyectó a pacientes con cáncer virus de las paperas, dengue, etc. El Dr. Southam quería saber si las células HeLa, que se utilizaban en investigación médica, no eran contagiosas. Cuando decidió realizar los experimentos, el cáncer era una enfermedad misteriosa. Él asumió que el riesgo era válido y por este motivo llevó a cabo su experimento.

En 1954, llevó a cabo su primer experimento, el que consistió en inyectar a pacientes que sufrían de leucemia con células HeLa. Ninguno de los cuales sabía que participaba de un experimento médico. Algunos presentaron crecimiento tumoral, el cual era removido en forma quirúrgica. En otros pacientes los tumores presentaron crecimiento y luego desaparecían. En cuatro pacientes, el tumor volvió a crecer y uno de ellos murió por las células HeLa. Basado en estos resultados, se evidenció que la teoría era cierta.

La siguiente pregunta fue si la misma situación ocurriría en pacientes sanos -sin patología oncológica-. El grupo de experimentación fue de prisioneros. En esta oportunidad, los pacientes sabían que se les inyectó con células tumorales. En todos los casos, el tumor creció, pero estos hombres sanos y con el sistema inmune normal permanecieron libres de cáncer.

El Dr. Southam continuó con sus “experimentos”, por llamarlos de alguna manera, en el MSK. Les inyectó células tumorales a una serie de pacientes con tumores ginecológicos, sin conocimiento de los pacientes. Pero no fue hasta 1963, cuando estaba realizando un estudio similar en el *Jewish Chronic Disease Hospital*, cuando parte de su equipo se negó a que siguieran con las mismas prácticas, sin que los pacientes estuvieran al tanto de la investigación. Por este motivo fue sometido a una investigación y como resultado fue hallado culpable de falta de profesionalismo y de fraude, y se le suspendió la licencia médica por un año.

Células HeLa

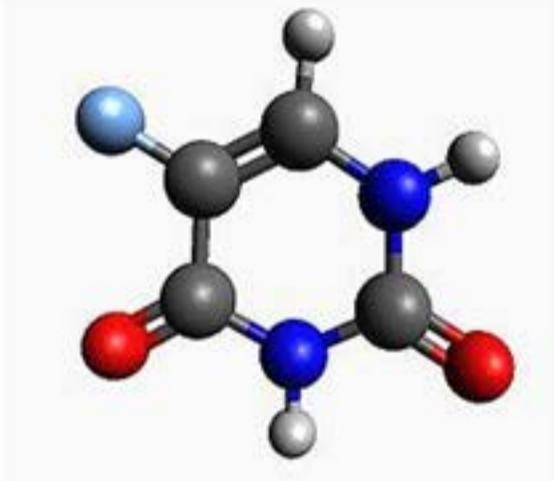
Las células HeLa toman su nombre de Henrietta Lacks (Roanoke, 1920-1951). Vivió y creció en una plantación de tabaco. Luego de dar a luz su quinto hijo, se le diagnosticó cáncer de cuello uterino. Fue tratada en el John Hopkins, el único hospital en varios kilómetros que trataba pacientes negros. En ese momento, el Dr. George Gey (Pennsylvania, 1899-1970) tomaba muestras de cáncer de cuello uterino de las mujeres tratadas en el John Hopkins. Las células de Henrietta se duplicaban rápidamente, a diferencia de otras muestras, en tamaño, cada 24 horas. El Dr. Grey compartió estas células, gratis, con otros investigadores de cáncer.

Las nuevas drogas

El descubrimiento de la penicilina, su producción y distribución exitosa durante la segunda Guerra Mundial marcaron el comienzo de la era moderna de los antibióticos. El éxito de estas drogas puso en alerta a la comunidad científica, con la hipótesis que algunas enfermedades podían ser erradicadas químicamente. El descubrimiento de nuevos antibióticos -eritromicina y tetraciclinas, entre otros- modificó la tasa de mortalidad de enfermedades infecciosas en forma drástica. En la década del '50, la tasa de mortalidad de las enfermedades infecciosas, especialmente neumonía, empezó a disminuir y las enfermedades cardiovasculares y oncológicas serían de aquí en adelante las principales causas de muerte.

La actividad antitumoral comprobada para las mostazas nitrogenadas y el metotrexato, provocó un fuerte estímulo para la síntesis de otras drogas, como los agentes alquilantes y los antifolatos. En 1948, George H. Hitchings (Hoquiam, 1905-1998) y Gertrude B Elion (Nueva York, 1918-1999) aislaron una sustancia que inhibía al metabolismo de la adenina. En 1951, desarrollaron dos drogas: 6-tioguanina y 6 mercaptopurina.

A mediados de los '50, Charles Heidelberger (Nueva York, 1920-1983), de la Universidad de Winconsin desarrolló una droga con la finalidad de ser utilizada en los tumores no hematológicos.



Molécula de 5-FU

Estos investigadores identificaron una variante bioquímica única en el hepatoma de la rata, que era una mayor captación y uso del uracilo, en comparación con los tejidos normales. Basado en esta observación, Heidelberger diseñó un producto agregando un átomo de flúor en la posición 5 del uracilo, dando como resultado el 5-fluorouracilo (5-FU). Este agente demostró actividad en un amplio rango de tumores sólidos y sin duda sigue siendo un puntal en el tratamiento de los tumores colorrectales. En forma retrospectiva, y es tema para discusión, esta modificación podría ser la primera molécula dirigida contra un blanco terapéutico (*target therapy*), aunque acá nos encontramos ante un blanco bioquímico.

Los antifolatos

Los años '50 fueron un período donde existió un franco pesimismo teniendo en cuenta las promesas incumplidas de las mostazas nitrogenadas de producir remisiones durables. Esta situación fue mejorada, en parte, con el descubrimiento de los corticoides, que se utilizaban en los pacientes con cáncer y que pronto se descubrió que producían respuesta cortas cuanto se utilizaban como única droga. Aunque ya existía el 5-Fu, existían muy pocos datos de la droga, y su utilidad sería demostrada muchos años después.

Sydney Farber (Búfalo, 1903-1973), un patólogo de la Escuela de Medicina de Harvard, estudió los efectos del ácido fólico en pacientes con leucemia. El ácido fólico, una vitamina crucial en el metabolismo del ADN (nadie sabía este hecho en esos años), fue descubierto por Lucy Wills (Sutton Coldfield, 1888-1964) cuando estaba trabajando en el India (1937), y conocido en un principio como *el factor Wills*.



Lucy Wills

En 1928 la Dra. Wills empezó su trabajo más importante, investigando sobre la anemia macrocítica en el embarazo. Esta era una enfermedad prevalente, que se expresaba en una forma severa en las mujeres pobres con una dieta deficiente, particularmente en las relacionadas con la industria textil. Lucy Wills permaneció en la India desde 1928 hasta 1933, la mayoría del tiempo en el Instituto Haffkine en Bombay.

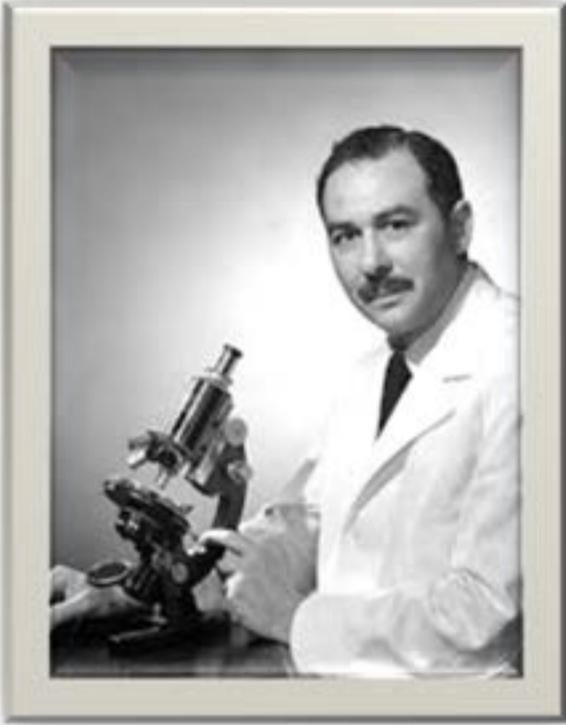
Lucy Wills observó una aparente correlación entre los hábitos dietarios de mujeres en diferentes clases sociales de Bombay y la probabilidad de padecer anemia durante el embarazo. Las mujeres musulmanas pobres eran las que tenían la dieta más deficiente y la mayor susceptibilidad a padecer anemia.

Esta anemia era conocida con el nombre de anemia perniciosa del embarazo. Sin embargo, la Dra. Wills fue capaz de demostrar que esta anemia difería de la verdadera anemia perniciosa, que es secundaria a la aclorhidria, la incapacidad de producir ácido gástrico. Los pacientes no respondieron a extractos de hígado crudo (vitamina B12), lo que sí sucedía con los pacientes con anemia perniciosa. Wills postuló que debía existir otro factor que fuera responsable de esta anemia macrocítica. Durante muchos años, se conoció a este factor como *el factor Wills* y en la década del '40, como folato, que es la forma sintética del ácido fólico.

La Dra. Wills decidió investigar la manipulación del tratamiento nutricional estudiando primero los efectos de la manipulación de la dieta en la anemia macrocítica de las ratas albinas. Este trabajo se desarrolló en los laboratorios del Instituto Pasteur de la India (Coonoor). Las ratas fueron alimentadas con la misma dieta que las mujeres musulmanas de Bombay. La anemia de las ratas se prevenía con la adición de levaduras a la dieta. Este trabajo se replicó en monos.

De regresó en Bombay, Lucy Wills, condujo un ensayo clínico en pacientes con anemia macrocítica y estableció de manera experimental que esta anemia podía ser prevenida y curada con extractos de levadura.

Luego de sus trabajos en la India, la Dra. Wills retornó a Inglaterra, donde permaneció desde 1938 hasta su retiro en 1947. Durante la Segunda Guerra Mundial, trabajó como patóloga en el Emergency Medical Service, tarea que fue interrumpida unos días más tarde por los daños producidos en julio de 1944 con una bomba V1. Los trabajos de Wills estimularon el pensamiento de Farber, creando la hipótesis de que *el factor Wills* podría estimular la proliferación de células de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). Este quizás fue el primer ejemplo del diseño de una droga racional. Lo que se podría discutir es si aceptamos, también, que el 5-FU es una droga de diseño. En colaboración con Yellapragada Subbarow (Godavary, 1895-1948) de los laboratorios Lederle, Farber empezó a utilizar análogos de los folatos. Estos análogos, primero la *aminopterina* y luego *ametopterina* (*metotrexato*) antagonizaban con el ácido fólico y bloqueaban la función de las enzimas que requerían folato. Cuando estas se administraron a niños con LLA, fueron las primeras drogas en inducir remisión en pacientes con LLA. Estas fueron cortas en tiempo. Farber fue el primer médico que logró ciertas remisiones en la LLA, una enfermedad con una mortalidad del 100% y con solo tratamiento paliativos. Actualmente, es una de las enfermedades con mayor tasa de curación.



Sidney Farber

S. Farber fue un patólogo pediátrico y es considerado “el padre de la quimioterapia moderna”. El prestigioso Instituto Dana Farber lleva su apellido. Farber nació en el seno de una familia judía, siendo el tercero de 14 hermanos. A mediados de 1920 se graduó en Buffalo. En esos años, en la tierra de la libertad, algunas universidades no permitían el ingreso de judíos. Por tal motivo, los primeros años estudió en Alemania, en la Universidades de Heidelberg y Freiburg. Luego ingresó en la Universidad de Harvard, graduándose en 1927. Luego de su graduación, comenzó su entrenamiento en el Peter Bent Brigham Hospital (el futuro Brigham and Women´s Hospital), en Boston. En 1929, es nombrado patólogo en el Hospital de Pediatría. Y como todos, o casi todos, los servicios de patología, estaba ubicado en un lugar recóndito (en este caso una habitación mal ventilada y olvidada en un sótano del hospital). Luego de estar en lugares alejados durante casi 20 años, decidió darle un cambio radical a su vida e iniciar el estudio de una enfermedad que lo apasionaba, la leucemia. En esos años esta enfermedad era incurable.

El término leucemia

John Menteh, de 28 años y profesión pizarrero, fue admitido en el Hospital De Edimburgo por un tumor de bazo en marzo de 1845. El médico a cargo era John Bennett, quien describió parte de su cuadro de la siguiente manera:

“Es de tez oscura, de ordinario saludable y sosegado; afirma que hace veinte meses comenzó a afectarle una gran languidez en el esfuerzo, que ha continuado hasta el día de hoy. En junio pasado advirtió un tumor en el lado izquierdo del abdomen, que luego, a lo largo de cuatro meses, creció poco a poco de tamaño hasta quedar estacionario”. (John Bennet)

En las semanas siguientes, el paciente deterioró su cuadro general, falleciendo al poco tiempo. El tratamiento recibido fueron sanguijuelas y purgas. Pocos meses después, un investigador alemán, Rudolf Virchow (Swidwin, 1821-1902) de 24 años, publicó un caso clínico de similares características a las del paciente de Bennett. Este se trataba de una cocinera, llamada Marie Straide, de 50 años, que se presentó en marzo de 1845 con un cuadro clínico de 4 años de evolución con distensión abdominal. Cuatro meses después, la mujer falleció. Sin encontrar una clara explicación al cuadro clínico de la paciente, decidió en un principio llamarla *weisses blut* (“sangre blanca”), una mera descripción de los millones de glóbulos blancos. Años después, en 1947, abandonó ese nombre para llamarla *Leucemia* (de *leukos*, “blanco” en griego).



Rudolf Karl Virchow

Rudolf Karl Virchow (1821-1902) fue un médico alemán, además de antropólogo, patólogo, biólogo, escritor, editor y político. Se lo conoce como al padre de la Patología Moderna.

Uno de las actividades de Virchow fue la política. Como fundador y miembro del Partido Liberal (*Deutsche Fortschrittspartei*), fue el líder político que antagonizó con el Mariscal Bismarck. Virchow se oponía al excesivo presupuesto militar de Bismarck. Esta situación disgustó en demasía a Bismarck, quien lo retó a duelo en 1865. Existen dos versiones históricas. Una de ellas es que Virchow declinó esta propuesta por considerar al duelo una forma no civilizada de resolver un conflicto. La otra es más ingeniosa, pero quizás solo sea una leyenda. En esta, Virchow, que fue cuestionado y por lo tanto, según las reglas, tenía derecho a elegir las armas, opta por salchichas. Las dos eran de cerdo, una era normal y la otra cargada con larvas de *Trichinella*. Su retador declinó la proposición por considerarla demasiado peligrosa.

Un discípulo de Virchow, Michael Antón Biermer (Bamberg, 1827-1892), describió el primer caso conocido de leucemia en un paciente pediátrico, María Speyer, una niña de 5 años, totalmente normal, que fue atendida en la clínica por presentar un cuadro de letargia en la escuela con equimosis en la piel (1860). Al día siguiente, presentó rigidez de cuello y fiebre. Biermer realizó una consulta en el domicilio, donde le extrajo una gota de sangre, que examinada al microscopio le hizo encontrar una cantidad innumerable de células leucémicas. Al día siguiente, el cuadro de la paciente empeoró, falleciendo a las pocas horas.

Los primeros pasos

Casi tuvieron que pasar 100 años para que esta situación cambiara. Lo descrito por Biermer se mantuvo sin cambios ni novedades útiles por decenas de años. Farber fue el que empezó a cambiar la historia.

Una de las características que tiene la leucemia es que puede medirse, puede cuantificarse.

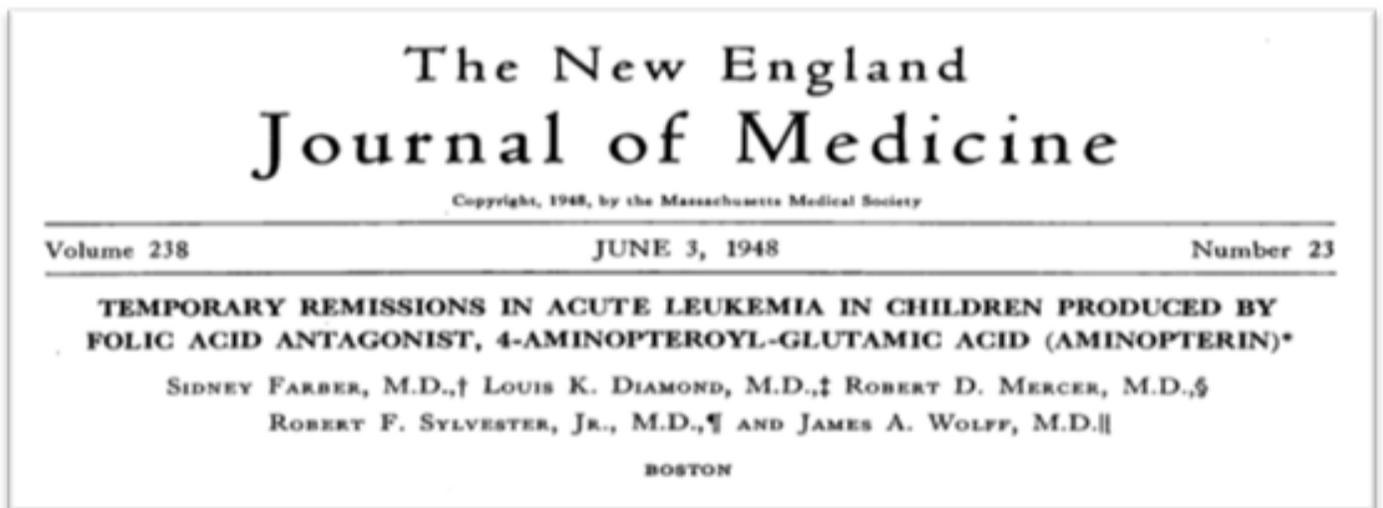
Una tríada -vitaminas, médula ósea y sangre- eran la preocupación de Farber en esos años. El primer experimento clínico que realizó (basado en los trabajos de Wills), fue un auténtico desastre. Farber les administró ácido fólico sintético a niños con leucemia. En las siguientes semanas, los pacientes con leucemia tuvieron una franca progresión de la enfermedad. Las consecuencias no fueron de las mejores, sobre todo en los pacientes. La pregunta fue: si el ácido fólico aceleraba las células leucémicas en los niños, ¿cuál sería el resultado si se interfería con la provisión de algunos sustratos, un antifolato?



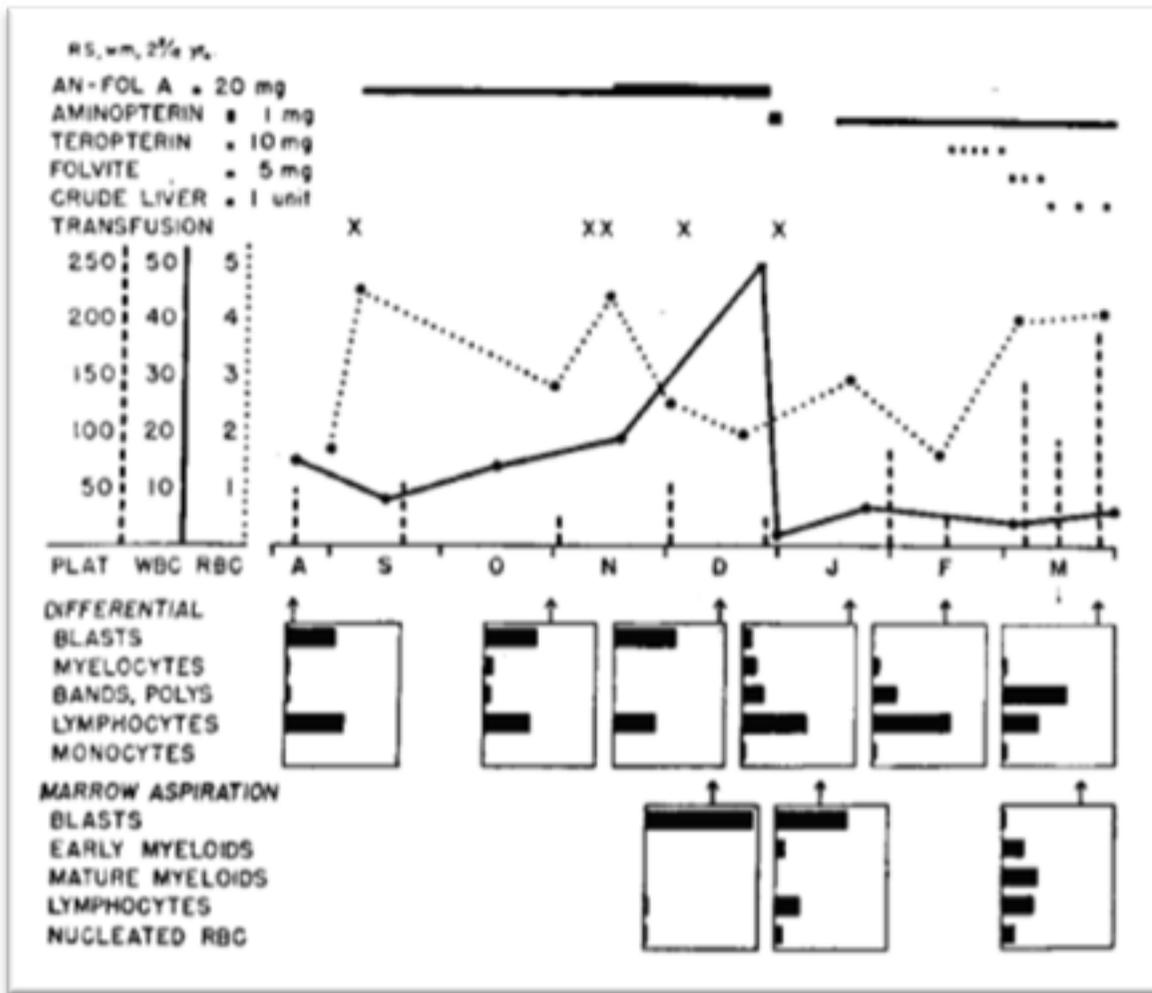
Yellapragada Subbarow

Subbarow fue un bioquímico de la India que descubrió la función del *adenosin trifosfato* (ATP) como fuente de energía de las células (luego de años, parte fundamental de la cascada intracelular y de tanta importancia en la oncología) y el desarrollo del metotrexato para el tratamiento del cáncer. La mayoría de su carrera fue en EE.UU. A pesar de sus descubrimientos, se le negó una posición en Harvard y nunca obtuvo la *Green Card*. Luego de una serie de dificultades, Subbarow pudo acceder a su Licenciatura en Medicina. Arribó a los EE.UU. en octubre de 1922. En 1940 se mudó a Nueva York, donde empezó a trabajar en los laboratorios Lederle (que luego de fusiones, uniones, y otras ingenierías, actualmente es Pfizer). Una vez en Lederle, empezó a trabajar con el ácido fólico y las posibles formas de obtener el compuesto. En los numerosos experimentos que se realizaron, se descubrió que algunos compuestos tenían efectos opuestos, antagonistas. Esta fue la respuesta que esperaba S. Farber. En 1947, el primer paquete de los antifolatos producidos en el laboratorio Lederle salía de Nueva York llegando a Boston.

Además, bajo la tutela de Subbarow, Benjamin Duggar (Halle, 1872-1956) descubrió la primera tetraciclina (*aureomicina*) como consecuencia de un experimento. Los soldados americanos destinados a los distintos frentes de Europa recolectaron muestra del suelo de donde estuvieran y llevaron estas muestras de retorno a los laboratorios Lederle para un programa de tamizado de agente anti-bacterianos obtenidos de hongos. En 1948 publicó en el *New England Journal of Medicine* los resultados de los primeros pacientes tratados con metotrexato.

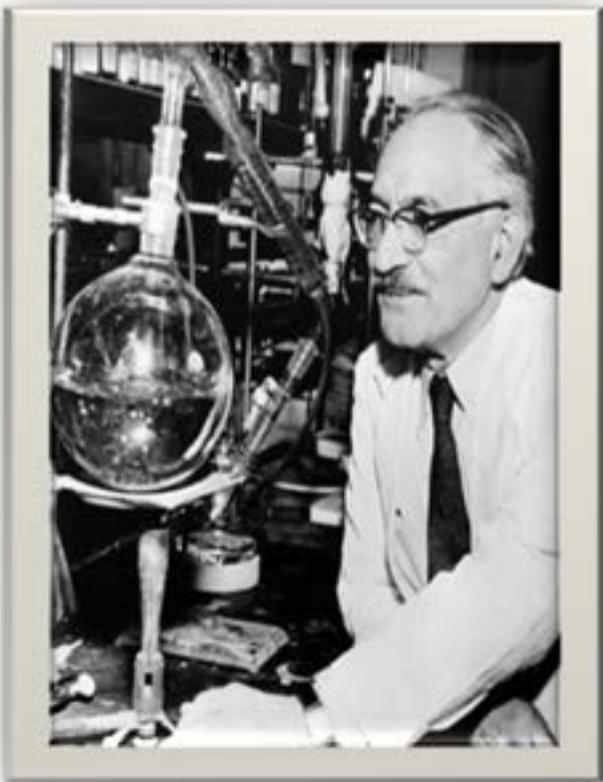


Farber S y colaboradores. *Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagoist, 4 - aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin)*. N Eng J Med. 1948.



Evolución de un paciente en el artículo publicado por Farber (Farber S y colaboradores).

Otro de los avances realizados por Farber fue, en 1955, el descubrimiento de que la *actinomicina D* en forma concurrente con la *radioterapia* podía producir la remisión del tumor de Wilms, un tumor renal pediátrico. Los primeros resultados exitosos, pero de corta o muy corta duración, fueron reportados en pacientes con leucemia linfática aguda. Selman Waksman (Nova Pryluka, 1888-1973) recolectó muestras de tierra de varias partes del mundo, tratando de descubrir antibióticos. Uno de estos antibióticos provenía de un microbio llamado *Actinomyces*, bautizado con el nombre de Actinomicina D, que se unía al ADN y lo dañaba. Desde el punto de vista antibiótico era muy potente, pero también lo era con las células normales. Waksman fue convencido por S. Farber para que le enviara algunos gramos de la sustancia, que probó en animales con buen resultado.



Selman Waksman

Waksman fue un inventor, bioquímico y microbiólogo nacido en la Rusia de los Zares (actual territorio de Ucrania), posteriormente nacionalizado americano. Descubrió varios antibióticos, entre ellos la estreptomicina, (el primer antibiótico activo contra la tuberculosis), neomicina, actinomicina, entre otros. En los comienzos de la Bacteriología, esta estaba dirigida hacia los microorganismos que eran beneficiosos o

perjudiciales para el cultivo de plantas y cría de animales.

Además, acuñó el término “antibiótico”. En 1941, propuso restringir el significado de la palabra “antibiótico” a los productos microbianos con propiedades antimicrobianas.

En 1952 ganó el premio Nobel de Medicina por el descubrimiento de la estreptomina.

El nombre de Waksman se asocia al de la *estreptomina*. El buen resultado de este antibiótico frente a infecciones como la tuberculosis le proporcionó gran fama en su tiempo. El advenimiento de la Segunda Guerra Mundial y sus consecuencias, los años de la posguerra en España, así como los graves acontecimientos que vivió el mundo entonces, debieron jugar también su papel. En la actualidad, todavía escuchamos testimonios directos de las dificultades que había en España para conseguir estreptomina y de la casi imposibilidad que tenían las clases más desfavorecidas de acceder a ella.

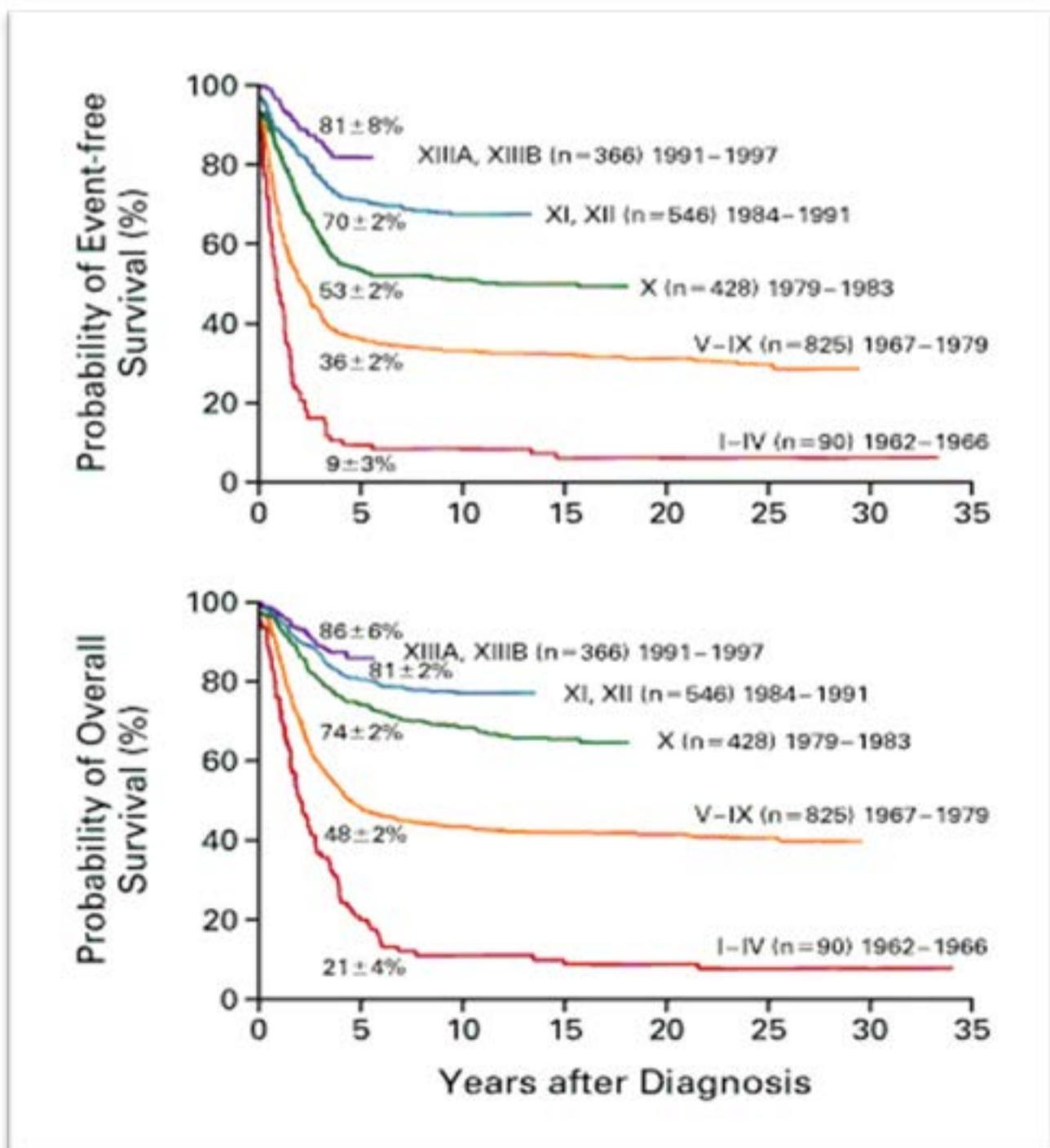
La denominación “estreptomina” deriva de una vieja denominación de los actinomicetos: estreptotricas. La nueva sustancia se había aislado de cultivos de *Streptomyces lavendulae*.

Farber investigó la actinomicina D en 275 niños con diferentes enfermedades oncológicas. Solamente respondió un cáncer, el tumor de Wilms, cuyo tratamiento en ese entonces era la cirugía seguida de radioterapia, siempre y cuando las condiciones lo permitían. En ocasiones, el tumor de Wilms se diagnosticaba con metástasis pulmonares.

Farber advirtió que la actinomicina administrada en forma intravenosa inhibía el crecimiento de las metástasis pulmonares, que en situaciones tenían una duración de meses. Se le ocurrió la idea de administrar al mismo tiempo quimioterapia y radioterapia. Este fue el primer tumor sólido que respondió a la combinación de terapias, radioterapia y quimioterapia.

El *Dana Farber Cancer Institute* en un principio se llamó *Sidney Farber Cancer Institute*, en honor a su fundador. En 1983 se empezó a llamar *Dana -Farber Cancer Institute* debido al aporte financiero de la fundación Charles A. Dana.

Sidney Farber falleció en 1973 y su puntapié inicial fue de fundamental importancia en la curación de la leucemia pediátrica.



Pui, Ch & Evans E. *Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia*. *N Eng J Med*. 2006.

El gráfico de arriba fue publicado por el Pui & Evans en el *New England Journal of Medicine*. El Dr. Pui, también, fue un personaje esencial en la cura de esta enfermedad trabajando en el Hospital St Jude (Tennessee,

EE.UU.). La curvas *vide supra*, muestran la probabilidad de supervivencia libre de eventos y la probabilidad de supervivencia global a través de los años. Si observamos con detenimiento las curvas de supervivencia global (la inferior), en los primeros protocolos (que figuran en número romanos), la probabilidad era muy baja en los primeros ensayos y fue aumentando paulatinamente hasta llegar a un $86 \pm 6\%$ en los últimos estudios clínicos. En poco menos de 50 años, una enfermedad mortal, sin tratamiento y donde lo único que se podía hacer era esperar la muerte, se transformó en una enfermedad con una altísima probabilidad de curación. Quizás es una de las primeras enfermedades donde se conoce todo el genoma, lo que permitió describir nuevas variantes (BCR ABL like), pudiéndose encontrar drogas contra un blanco específico y tratar de alterar el curso de la enfermedad en los casos donde todavía, por factores conocidos y no conocidos, la probabilidad de supervivencia es baja.

En 1951, Jane Wright (Manhattan, 1919-2013) fue la primera mujer en demostrar la utilidad del metotrexato en tumores sólidos. Poco tiempo después, en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI), Roy Hertz (1909-2002) y Min Chiu Li (Mukden, 1917-1980) demostraron la remisión completa en pacientes con coriocarcinoma y corioadenoma en 1956 y en 1958, la curación del coriocarcinoma con metotrexato.

La primera victoria

Hertz & Chiu Li, a la sazón en el NCI, obtuvieron la primera respuesta en tumores sólidos en pacientes adultos.

Parte de la historia del Dr. Li es interesante y muestra ciertos conflictos de intereses en los primeros tiempos de la oncología. El Dr. Li recibió su formación en China y luego emigró a los EE.UU. En los primeros años, por problemas coyunturales -la guerra de Corea- inició su actividad médica en un centro de obstetricia. En un día de guardia, recibió a una mujer con diagnóstico de coriocarcinoma metastásico. La paciente falleció ese mismo día. Li, que estaba enterado de los trabajos de Farber, antifolatos en las leucemias, relacionó a las dos enfermedades entre sí. Pocas semanas después, recibió a una paciente con el mismo diagnóstico (*las patologías se dan de a pares*). La paciente de nombre Ethel Longoria presentaba un sangrado catastrófico. Tal es así, que en el NCI se realizaron las maniobras tendientes transfundir a la paciente con la sangre que perdía (este procedimiento se empezó a utilizar muchos años después). Luego de estabilizarla, se inició la terapia con antifolatos. La paciente toleró el tratamiento y en la mañana siguiente estaba un poco mejor. Sus episodios hemorrágicos eran menores. Se le aplicaron cuatro ciclos de tratamiento y, ante la sorpresa de todos, la radiografía de pulmón no mostró signos de enfermedad. Los valores de gonadotropina coriónica llegaron casi hasta 0. Li continuó el tratamiento hasta que el valor llegó a 0. Cuando esta noticia llegó a la Junta Institucional del NCI, por continuar el tratamiento quimioterápico pese a observarse respuesta completa en las imágenes y solo presentar aumento de los marcadores tumorales, Li fue despedido del NCI. Tiempo después, fue contratado por el MSK. El tiempo le dará la razón a Li, y, en los tumores del trofoblasto, el tratamiento continuará hasta la negativización de los marcadores. Este concepto no fue reconocido en ese momento. Como burla del destino, se le concedió a Li el premio Lasker en 1972 y lo recibió en forma conjunta con la persona que lo despidió. Más tarde, desarrolló la primera terapia de combinación para el cáncer de testículo metastásico.

Joseph Burchenal (1912-2006), a la sazón en el MSK, con la ayuda de Farber comenzó sus propios estudios con metotrexato y encontró, como era de prever, los mismos resultados. Luego decidió tratar de desarrollar nuevos antimetabolitos de la misma manera que los había desarrollado Farber, realizando pequeños cambios en los metabolitos necesarios para la división celular. Con la colaboración de Hitchings & Elion, dos químicos farmacéuticos que trabajaban en *Burroughs Wellcome Co.*, se analizaron muchos análogos de la purina, obteniéndose la 6 mercaptopurina (6-MP), que demostró una alta actividad como droga anti-leucémica.

Eli Lilly descubrió los alcaloides de la vinca. Este hallazgo, como con una gran mayoría de las drogas para el tratamiento del cáncer, fue realizado de manera accidental. Se estaba llevando a cabo un tamizado para drogas para el tratamiento de la diabetes. Esta suposición se basaba en cierto folclore médico, donde se suponía que los extractos de una hoja de una planta tenían cierta utilidad en el tratamiento de la diabetes. En 1960 se introdujo la *vincristina*, que era un alcaloide vegetal venenoso hallado en Madagascar (*vincapervinca*), una pequeña maleza trepadora con flores violetas y tallo enroscado en espiral (de ahí su nombre, del latín *vincere*, que significa atar). Esta droga fue descubierta por el laboratorio *Eli Lilly*, gracias a un programa de descubrimiento de drogas que implicaba el molido de miles de kilos de material vegetal y la prueba de lo extraído en diversos análisis de laboratorio. En principio fue diseñado para el tratamiento de la diabetes, pero luego se demostró que en pequeñas dosis, la vincristina mataba a las células leucémicas. Los efectos antitumorales de los alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, etc.) se deben a su habilidad de inhibir la polimerización de los microtúbulos y de esta manera la división celular. Ambos alcaloides -vincristina y vinblastina- son casi estructuralmente idénticos, sin embargo difieren en la actividad tumoral y su toxicidad.

También hay que tener presente el nombre de Mary Lasker (Watertown, 1900-1994), una activista y filántropa que fue pilar en el desarrollo de ciertos programas. Estuvo desde el principio muy relacionada con Sidney Farber. Lasker consiguió fondos del congreso de los EE.UU. para programas de desarrollo de drogas.

En 1955, el NCI decidió la realización de un programa de tamizado de drogas, que eran enviadas desde instituciones externas. Aunque la mayoría de los compuestos cribados eran de origen sintético, uno de los empleados Jonathan Hartwell -químico- tenía cierta experiencia con compuestos derivados de productos naturales. En julio de 1960, el NCI decidió la recolección de 1000 especies de plantas por año. En agosto de 1962, Arthur Barclay recolectó la corteza de un árbol, *Taxus Brevifolia*.

En 1959, Gordon Zubrod (1914-1999), a cargo del desarrollo de drogas contra la malaria en la armada de los EE.UU., se hizo cargo de la División de Tratamiento del Cáncer en el NCI y del desarrollo de nuevas drogas.

En dos décadas, una cadena de ensayos clínicos de grupos cooperativos fue desarrollada bajo el auspicio del NCI para testear nuevas drogas. Zubrod tenía un particular interés en productos naturales y estableció un amplio programa para recolectar y testar productos derivados de las plantas y de fuentes marinas. De este programa surgieron los *taxanos* en 1964 y las *camptotecinas* en 1966.

La década del 60

En la década del '60, la oncología clínica no existía como especialidad clínica. Uno de los problemas principales de ese momento era que las drogas causaban más daño que beneficio.

La Universidad de Yale, la primera institución que testeó quimioterápicos en humanos (en la era moderna) tenía como encargado en esa área a Paul Calabresi (Milán, 1930-2003), unos de los padres de la oncología moderna. Este fue forzado a dejar la institución por estar comprometido en la investigación con drogas anti-neoplásicas, actividad médica que no era muy popular en esta facultad.

Para la década del '60, el sistema para evaluar las drogas oncológicas era la **Leucemia L1210**, como así también como modelo de tratamiento de la leucemia aguda. En esos años, la tasa de remisiones completas de la leucemia era cercana al 25%, con monodrogas, estas generalmente eran cortas (meses). Pilares de la oncología buscaban la cura de esta enfermedad. Entre estos podemos citar a: Jim Holland, Don Pinkel, Sydney Farber, Emil Frei y Emil Freireich.

Un hito de importancia para la leucemia y la enfermedad de Hodgkin fue el descubrimiento de la actividad de los alcaloides de la *Vinca rosea* (*Eli Lilly*) y el de la ibenzmetizin en la enfermedad de Hodgkin (más tarde rebautizada con el nombre de procarbazina).

The Vinca Alkaloids: A New Class of Oncolytic Agents

IRVING S. JOHNSON, JAMES G. ARMSTRONG, MARVIN GORMAN,
AND J. PAUL BURNETT, JR.

(Lilly Laboratories for Research and the Lilly Laboratories for Clinical Research, Indianapolis, Indiana)

Johnson I. y colaboradores. *The Vinca Alkaloids: A New Class of Oncolytic Agents*. *Cancer Res*. 1963.

Furth & Kahn demostraron que una sola célula implantada puede ser suficiente para causar la muerte de un animal. Skipper sugirió que para curar la L1210 era necesario erradicar hasta la última célula de la leucemia, porque otros estudios sugerían que aunque una única célula sobreviviera, esta alcanzaba para matar al ratón. Esta fue la hipótesis de la muerte celular, que sostenía que una cantidad de droga mataba a una fracción constante de células tumorales, no un número constante y de esta forma, el éxito del tratamiento dependía del número de células presentes en el comienzo de cada tratamiento. Además, demostró que la combinación de drogas era superior a la administración de agentes únicos. Frei, Freireich y otros llegaron a la misma conclusión, pero en la clínica médica. El esquema VAMP (vincristina, ametopterina, 6 MP y prednisona) aumentó la tasa de remisión en pacientes con leucemia al 60%; y la mitad de estas, de larga duración y, eventualmente, compatible con la cura.

Holland, Freireich y Frei efectuaron la hipótesis, en parte extraída de los tratamientos antibióticos -terapia contra la tuberculosis-, sobre la combinación de drogas, cada una con diferente mecanismo de acción. Las células cancerosas podían tener mutaciones que las hicieran resistentes a un agente, pero si se utilizaban distintas drogas en forma concurrente, podría ser más difícil que el tumor desarrollara resistencia a la combinación. Esta forma de terapia se extendió para el tratamiento de los linfomas, y en 1963 Vincent DeVita & George Canellos en el NCI trataron a pacientes con linfoma con una esquema con mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazina y prednisona (MOPP), curando a pacientes con linfoma Hodgkin y no Hodgkin.

Skipper reportó la cura de la L1210 en la rata en 1964. Y para la década del '70, la mayoría de los investigadores sostenía que una fracción de las leucemias en pediatría era curable.

La historia estaba cambiando. Las remisiones completas aumentaron desde casi 0 hasta el 80% en las leucemias agudas y cerca del 60% en pacientes con enfermedad de Hodgkin avanzada. Hay que tener presente que muchos de estos pacientes continúan vivos con un seguimiento mayor a 40 años.

Linfoma no Hodgkin & Linfoma Hodgkin.

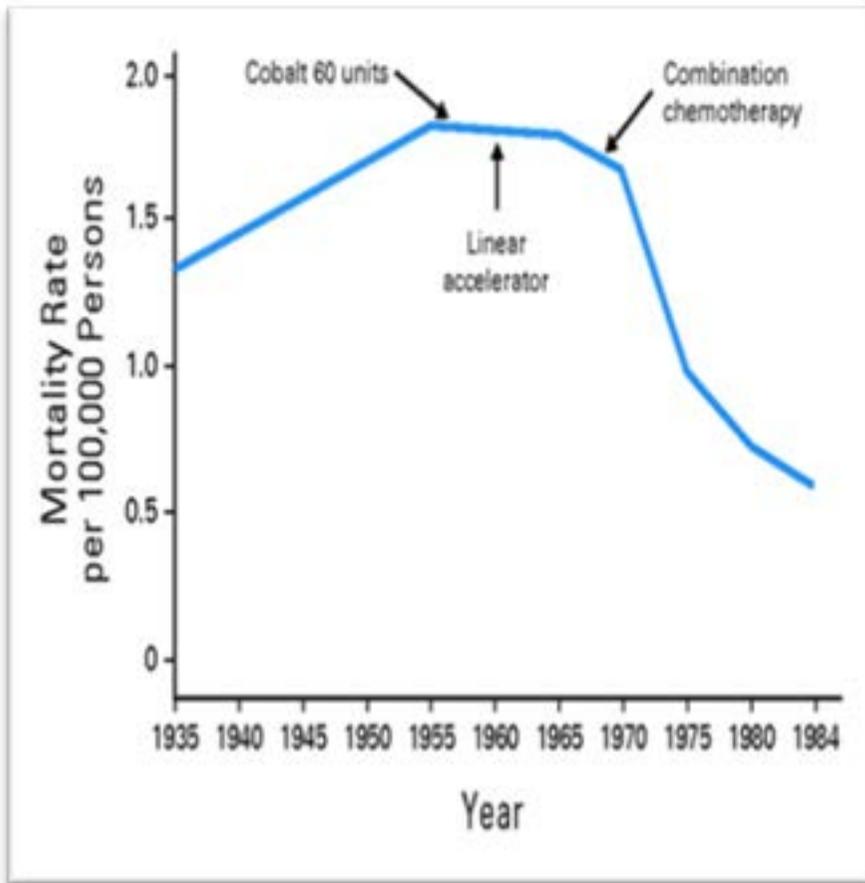


Vincent De Vita, Gordon Zubrod & Paul Carbone

Otro de los hitos de la oncología fue el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, actualmente el linfoma de Hodgkin (LH). Este fue el primero de los tumores donde se logró la curación en adultos. Los principios que fueron utilizados en el tratamiento de los linfomas, diagnóstico, estadio y terapia, cruzaron las fronteras de otras especialidades oncológicas, como la oncología pediátrica, radioterapia, radiología diagnóstica, cirugía y patología. Este modelo de trabajo de colaboración disminuyó la mortalidad del LH casi en un 75%.

Un mojón importante en la curación de esta enfermedad fue la reunión que se celebró en 1966, bajo el auspicio del Instituto Nacional del Cáncer y Sociedad Americana del Cáncer, "*Obstacles to the control of Hodgkin's disease*". Una de las conclusiones de esta reunión fue la correcta estadificación de la enfermedad, la presencia o no de síntomas constitucionales. Las mismas organizaciones auspiciaron la segunda reunión, "*Ann Arbor Conference on Staging in Hodgkin's Disease*". En esta reunión, se definió la importancia de la laparotomía para la estadificación del LH. Estas definiciones permanecieron inalterables hasta otra reunión, *Cotswold Conference*, la cual agregó la terminología de enfermedad *bulky* (enfermedad voluminosa).

La técnicas para estadificación de la enfermedad, disponibles entre 1960 y 1970, eran dominadas por procedimientos radiológicos que utilizaban la inyección de medios de contraste en el pie y se visualizaba su progreso hasta los ganglios retroperitoneales (linfografía). Sus limitaciones fueron la definición del tamaño de los ganglios retroperitoneales y la arquitectura de los ganglios. Sin embargo, fue una herramienta de utilidad para evaluar la respuesta a la quimioterapia, habida cuenta de que el medio de contraste permanecía en los ganglios por lo menos durante un año y la respuesta al tumor se podía evaluar con radiografías simple de abdomen. La estadificación por medio de la laparotomía, a cargo del grupo de Stanford, fue un instrumento de mejor calidad para definir la extensión de la enfermedad. La cirugía consistía en la esplenectomía, biopsia hepática y muestras de los ganglios linfáticos retroperitoneales. El hallazgo de enfermedad por debajo del retroperitoneo sugería la adición de quimioterapia. Estos procedimientos, con la mirada del siglo XXI, impresionan como arcaicos y sumamente agresivos. Por lo que juzgamos, seremos juzgados; y posiblemente nuestros tratamientos y métodos diagnósticos serán considerados arcaicos dentro de unos lustros.

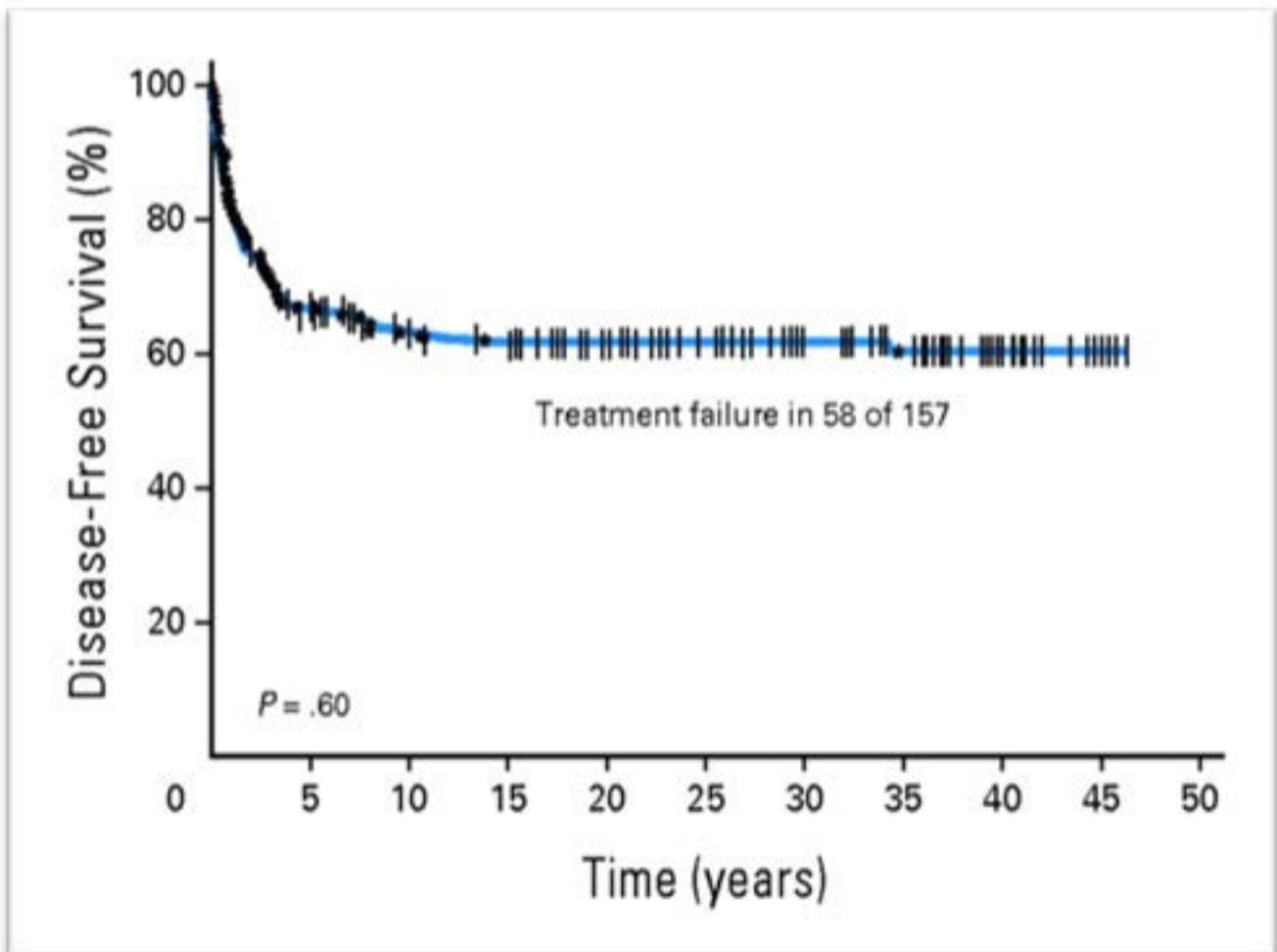


Disminución de la tasa de mortalidad, según los distintas terapia. JCO

Rosenberg & Kaplan fueron pioneros en combinar la radioterapia con la quimioterapia -esquema MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona)- tiempo antes de que este concepto se extendiera hacia otros centros. La combinación de ambas terapias disminuyó la necesidad de laparotomía. En la figura *vide supra* puede observarse la caída de la mortalidad por LH en los E.E.U.U. entre 1935 y 1984.

El programa MOPP, que probó la curación en la mayoría de los pacientes con LH, fue desarrollado por De Vita y sus colaboradores en 1964. El artículo definitivo fue publicado en 1970 en *Annals of Internal Medicine*. Los resultados del MOPP fueron rápidamente confirmados con otros ensayos clínicos.

En el siguiente gráfico se pueden observar los primeros 188 pacientes que lograron remisión completa:



40 años de supervivencia libre de enfermedad en pacientes que llegaron a remisión completa con mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona

Los principios utilizados en el desarrollo de la combinación del MOPP y el esquema de aplicación intermitente demostraron que pueden provocar una duración prolongada de la respuesta, tanto en pacientes con LH como así también en otros tumores. Además, este grupo de pacientes, quizás los de mayor seguimiento en el campo de la oncología, son fuente de otros hallazgos. Dentro de estas observaciones se pueden mencionar la

falta de necesidad de terapia de mantenimiento en pacientes con remisiones duraderas y el significado de la recaída en menos de 12 meses de finalizado el tratamiento, que con el paso de los años sigue siendo un signo ominoso, en sentido totalmente opuesto a cuando la recaída se observa más tarde con la posibilidad de realizar un retratamiento e incluso con posibilidad de curación. También, de este trabajo pudieron sacarse conclusiones de toxicidad a largo plazo, como los efectos leucemógenos de MOPP, especialmente cuando se usa en combinación con radioterapia.

El terror de este esquema eran las náuseas, un efecto adverso casi totalmente controlado en la actualidad. Aparte de esta toxicidad, se describieron por primera vez episodios de esterilidad, sobre todo en hombres. El deterioro del sistema inmune facilitaba la aparición de infecciones. Además, en el ensayo clínico de estos pacientes se describió una neumopatía infrecuente, *Pneumocystis carinii*, enfermedad que fue descrita a principios de los '80 en varones homosexuales, marcando el comienzo de la epidemia de VIH / Sida. Pero el peor de los males no llegó hasta 10 años después: la aparición de un segundo cáncer, siendo la patología más frecuente la "leucemia" (la cual, para peor, era resistente a la quimioterapia).

Casi al mismo tiempo, en Milán, el grupo liderado por Gianni Bonadonna (Milán, 1934) utilizó otro régimen con doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD), el cual seguía los mismos principios que el MOPP. Este esquema era más activo y menos tóxico que el MOPP. Luego de algunos años, este régimen fue usado en otros centros como un estándar para el tratamiento del LH. Recientes resultados demostraron que este esquema es tan efectivo como el MOPP, pero menos tóxico, carcinogénico, y además, preserva la fertilidad.

Estos primeros pasos demostraron que el cáncer es una enfermedad curable. Además, se vio la utilidad de segundos esquemas de tratamiento quimioterápico en esta patología (los esquemas de segunda línea), en su gran mayoría activos. Estos generalmente utilizan drogas que no estaban incluidas en el ABVD, como agentes alquilantes -cisplatino o carboplatino-, ifosfamida combinado con otros agentes, por ejemplo: etopósido, gemcitabina o citarabina. La tasa de respuesta puede llegar al 50-60%. Algunos de estos pacientes pueden ser sometidos a trasplante de médula ósea.

La historia del LH es uno de los sucesos más importantes en la historia de la investigación en cáncer, y sirve de paradigma para otras enfermedades malignas.

Existe una continua necesidad de modificar la toxicidad a largo plazo. Está muy bien documentado que la radiación puede inducir toxicidad, como ser la cardiovascular, e inducir segundas neoplasias (cáncer de mama en las niñas y adolescentes irradiadas durante su tratamiento para el linfoma).

Como fue demostrado en modelos animales, las drogas fueron más efectivas cuando se utilizaban en pacientes con tumores de pequeño volumen. Otra estrategia es disminuir el tamaño del tumor mediante cirugía; y luego la quimioterapia puede ser capaz de eliminar las células malignas remanentes.

Emil Frei (St Louis, 1924-2013) fue el primero en demostrar este efecto. Altas dosis de metotrexato pueden prevenir la recurrencia en el osteosarcoma, luego de la remoción quirúrgica del tumor primario. Después demostró que el 5- fluorouracilo mejora la supervivencia cuando se usa como tratamiento adyuvante luego de la cirugía. En forma similar, los trabajos de Bernard Fisher y Gianni Bonadonna demostraron que la quimioterapia adyuvante luego de la remoción completa de los tumores de mama extendía la supervivencia en forma significativa, particularmente en los tumores avanzados.

Los taxanos



Paclitaxel es un agente que actúa sobre los microtúbulos de las células. Esta droga tenía ciertas dificultades para su síntesis y solamente podía ser obtenida de la corteza del árbol de tejo del Pacífico. Luego de 4 años de investigaciones clínicas, en 1987 (23 años después del descubrimiento) se demostró su eficacia en el cáncer de ovario. Notablemente, si bien este agente fue desarrollado en forma conjunta por el NCI y Bristol Myers Squibb (BMS), fue exclusivamente comercializado por BMS, laboratorio que obtuvo unas ganancias extraordinarias con esta droga.

A principios de 1960, Jonathan Hartwell (Boston, 1906-1991), a la sazón trabajando en el NCI, organizó una recolección de plantas para su evaluación como fuentes potenciales de drogas contra el cáncer. Esta misión fue conducida por botánicos del Departamento de Agricultura (Robert Perdue y James Duke). Una de las plantas analizadas fue el *Taxus brevifolia*, un pequeño árbol de los bosques del Pacífico. El extracto obtenido de la corteza de esta planta demostró tener actividad en cultivos y para septiembre de 1964 se realizó una recolección más importante para facilitar el aislamiento del compuesto activo.

En los primeros tiempos, el paclitaxel se obtenía en forma natural. No se habían descrito otros procesos para la obtención de esta droga, situación que cambiaría en los años siguientes. En 1969 se obtuvieron 28 kg de extracto crudo que fueron aislados de aproximadamente 1.200 kg de corteza, aunque el rendimiento final fue de 10 gramos de material puro. Para pasar a las fases clínicas se necesitaban 600 gramos de paclitaxel o, como se escribía en los artículos, taxol purificado, para lo cual se precisaban 3.175 kilos de corteza. En aras del tratamiento de enfermedades oncológicas, no se calculó el impacto sobre el ambiente.

Esta situación se mantuvo entre 1967 y 1993, cuando la mayoría del paclitaxel era extraído de la corteza del árbol, situación que provocaba la muerte del árbol. El aumento en la cantidad de materia prima, que claramente era incierta, provocó la búsqueda de otras fuentes, como las hojas del árbol o de otras especies de *Taxus*, incluso cultivados. Pero con estos esfuerzos se obtenía poco material y de bajo rendimiento. El aumento en la cantidad de corteza de los árboles para producir paclitaxel puso en alerta a las entidades ecológicas, las que expresaron su malestar sobre este punto. De continuar los ensayos clínicos de esta forma, debían talarse 360.000 árboles por año. Por primera vez, se tomaron en cuenta los problemas de la provisión. Por este motivo, el NCI decidió asociarse con una compañía farmacéutica, BMS.

Los estudios en animales indicaron que el paclitaxel podía ser de utilidad en el cáncer de mama. Los ensayos clínicos se iniciaron en el John Hopkins y en el Albert Einstein; en el primero con pacientes con cáncer de ovario, donde el paclitaxel produjo respuesta en un tercio de las pacientes.

En noviembre de 1982, el NCI aplicó IND (*Investigational New Drug*) para empezar los estudios en los humanos. La historia que sigue es más conocida y claramente el paclitaxel es una de las drogas más utilizadas en el tratamiento del cáncer. Está incluida por la OMS dentro de las medicinas esenciales.

En 1990, BMS aplicó como marca comercial Taxol[®]. Esto fue controversial, ya que el nombre de taxol se utilizó por más de dos décadas en más de 600 artículos científicos.

Camptotecinas

Otro grupo de drogas descubiertas por el NCI fueron las camptotecinas, que fueron obtenidas de un árbol ornamental chino, y que inhiben a la topoisomerasa I. A pesar de los promisorios resultados en la fases preclínicas, este agente tuvo una actividad antitumoral escasa en los ensayos clínicos y la dosis estuvo limitada a la toxicidad renal (el anillo de lactona era inestable a pH neutral, y en un medio ácido como el de los riñones, se volvía activa provocando daño a los túbulos renales). En 1996, un análogo más estable, irinotecan, fue aprobado por la FDA (food and drug administration) para el tratamiento del cáncer de colon.

Esos fueron tiempos fructíferos con drogas que se descubrían todos los años, aumentando nuestros armamentos para la lucha contra el cáncer. Una de las drogas más interesante fue el cisplatino.

Agentes basados en platino

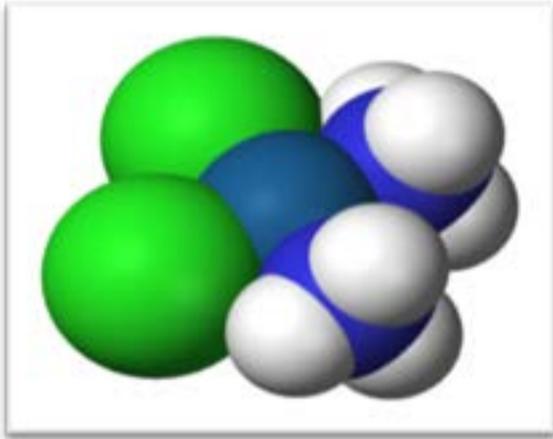


Imagen del cisplatino

Cisplatino, un compuesto basado en el Platino, fue descubierto en la Universidad de Michigan por Barnett Rosenberg (Nueva York, 1926-2009), que se encontraba trabajando para el NCI. Este fue otro hallazgo por casualidad. Rosenberg estaba trabajando con los posibles efectos de los campos eléctricos sobre el crecimiento de las bacterias (*E. coli*). Observó, como Fleming muchas décadas antes, que el crecimiento de las bacterias (su división) cesaba donde estaba el campo eléctrico. La bacteria alcanzaba hasta 300 veces su tamaño normal pero la división celular no tenía lugar. Tardó meses en poder explicar esta situación.

Luego de una serie de investigaciones, determinó que la inhibición celular no se producía por la corriente eléctrica, sino que era debida a los electrodos del platino.

Nuevas drogas fueron descubiertas en los años siguientes. No es el sentido de este libro hacer un comentario minucioso de todos los descubrimientos. Nos hemos centrado en los que a *nosotros* nos parecen las más importantes, las que en cierta medida *cambiaron la historia en la oncología*. Puede que el lector no esté de acuerdo con nuestra elección.

Todas estas drogas, en menor o mayor medida, actuaban sobre el ADN. Fueron muy importantes los trabajos de un científico retirado en la Universidad Rockefeller, Oswald Avery (Halifax, 1877-1955), quien reportó los resultados de un experimento con bacilos de neumococo. En este experimento, demostró que la información celular era transmitida por el ADN y no por proteínas. Esto tuvo una importancia fundamental para descubrir la estructura del ADN por James Watson (Chicago, 1928) y Francis Crick (Northamptonshire, 1916-2004), en un artículo de una carilla publicado hace más de 50 años que cambió la historia de la ciencia. Ocho años después, Nirenberg y sus colegas pudieron abordar el código genético y se estableció el dogma central de la biología, donde la transmisión se establece entre el ADN → ARN y de éstas a las proteínas.

MOLECULAR STRUCTURE OF
NUCLEIC ACIDS

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

We wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey.¹ They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons:

(1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate diester groups joining β-D-deoxyribose residues with 3',5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow righthanded helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions.



Each chain loosely resembles Furberg's² model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furberg's standard configuration,² the sugar being roughly perpendicular to the attached base. There is a residue on each chain every 3.4 Å, in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 Å. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to lift so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so

that the two lie side by side with identical z-co-ordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6.

If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric forms (that is, with the keto rather than the enol configurations) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are: adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).

In other words, if an adenine forms one member of a pair, on either chain, then on these assumptions the other member must be thymine; similarly for guanine and cytosine. The sequence of bases on a single chain, does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence of bases on one chain, is given, then the sequence on the other chain is automatically determined.

It has been found experimentally^{3,4} that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ratio of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribose nucleic acid.

It is probably impossible to build this structure with a ribose sugar in place of the deoxyribose, as the extra oxygen atom would make too close a van der Waals contact.

The previously published X-ray data^{5,6} on deoxyribose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we can tell, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in time following communications. We were not aware of the details of the results presented there when we devised our structure, which rests mainly though not entirely on published experimental data and stereo-chemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.

Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of co-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on interatomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at King's College, London. One of us (J.D.W.) has been aided by a fellowship from the National Foundation for Infantile Paralysis.

J. D. WATSON
F. H. C. CRICK

Medical Research Council Unit for the Study of the Molecular Structure of Biological Systems, Cavendish Laboratory, Cambridge, April 2.

¹ Pauling, L., and Corey, R. B. *Nature*, 171, 363 (1953); *Proc. U.S. Nat. Acad. Sci.*, 39, 36 (1953).

² Furberg, S., *Acta Chem. Scand.*, 6, 634 (1952).

³ Chargaff, E., for substances see Zavadoff, S., Shoverman, G., and Chargaff, E., *Biophys. J.*, 1, 440 (1952).

⁴ Watson, G.H., *J. Gen. Physiol.*, 16, 201 (1952).

⁵ Astbury, W.T., *Trans. Soc. Exp. Biol.*, 1, *Nucleic Acids*, 66 (*Cambridge Univ. Press*, 1947).

⁶ Wilkins, M. H. F., and Bernal, J. T., *Biophys. J.*, 1, 102 (1953).

This figure is purely diagrammatic. The two ribbons represent the two phosphate-sugar chains, and the horizontal rods are pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis.

Watson & Crick. Molecular structure of nucleic acids. Nature.

La molécula de ADN es muy larga y es difícil de estudiar. En 1970 Smith y Wilcox resolvieron este problema mediante la identificación de enzimas que utilizan las bacterias para defenderse. Estas -las enzimas de restricción- se unen en partes específicas del ADN, y rompen la estructura del ADN. Este descubrimiento dio origen a cambios revolucionarios y a la industria de la biotecnología. También allanó el camino para la secuenciación del genoma.

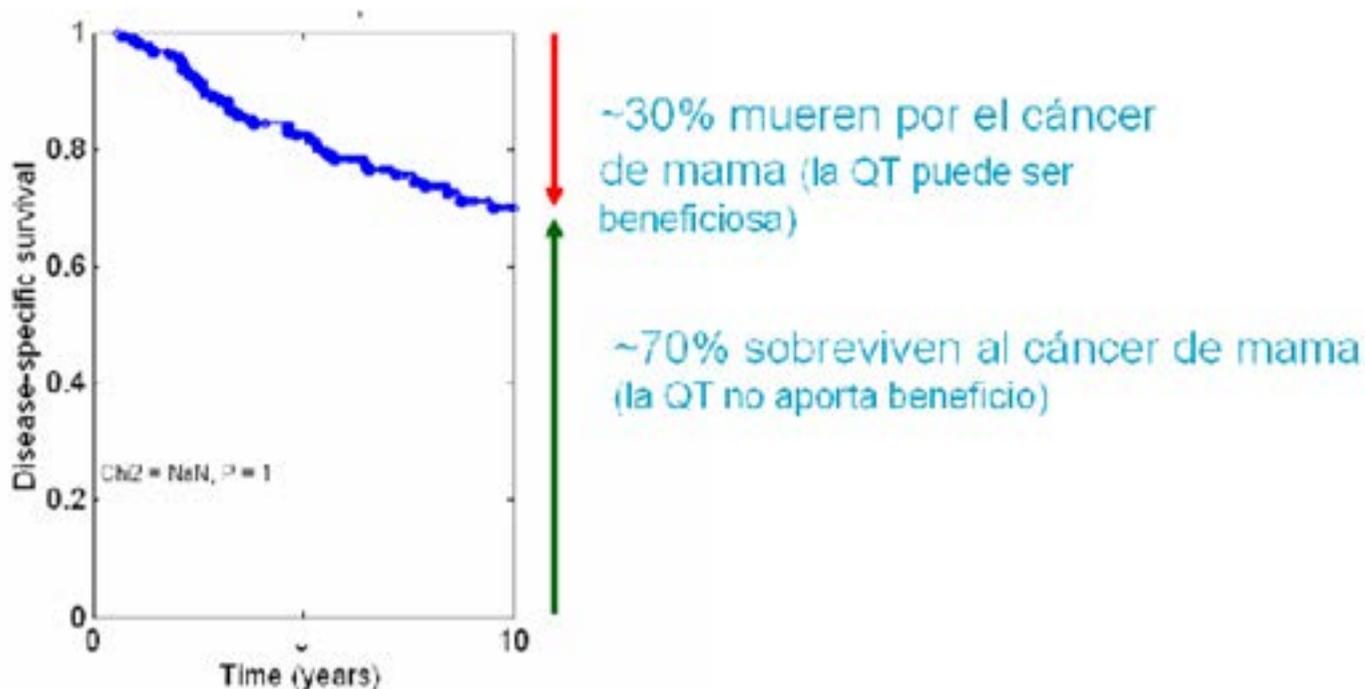
Los experimentos que se hacen en pocas horas o días en el laboratorio, toman meses o años para replicarse en la clínica médica. De esta manera, los avances clínicos se desarrollan lentamente.

Los años '70: la era de la quimioterapia adyuvante

El objetivo a lograr con esta enfermedad es la curación. Por ejemplo, cerca del 90% de los pacientes con cáncer de mama se presenta con enfermedad localregional. La mayoría de estos pacientes desarrollará recurrencias si solamente se realiza una terapia localregional. Situaciones similares se presentan en otras localizaciones tumorales, por ejemplo, el cáncer de colon. Sin embargo, una significativa fracción de los pacientes con enfermedad localregional permanece libre de enfermedad luego del tratamiento localregional. El dilema, desde esos entonces, es que si la quimioterapia se utiliza como terapia adyuvante en estos pacientes, un porcentaje será sometido a tratamientos innecesarios y con el aporte de toxicidad.

Firmas genéticas

El problema planteado *vide supra* tiene parte de respuesta con las "firmas genéticas", siendo las más conocidas el **Ontotype** y **Mammaprint**. Estos ensayos tratan de contestar la pregunta sobre qué mujeres pueden ser tratadas. Uno de estas firmas analizó parte de la población con cáncer de mama en Holanda. Estas pacientes, años atrás, no fueron tratadas. Lo que se observó es que un porcentaje, pese a no recibir terapia, permanecía libre de enfermedad muchos años después, mientras que otras recaían luego del tratamiento instaurado.



Van de Vijver y colaboradores. *A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Eng J Med* 2002

Estas firmas pueden evitar el tratamiento de ciertas pacientes, sin que disminuya su probabilidad de curación. Las primeras firmas se desarrollaron en cáncer de mama y ya existen en el cáncer de colon. En los próximos años, seguramente, aparecerán nuevas firmas y empezaremos a tratar menos pacientes.

La demostración de la curación del cáncer por medio de la quimioterapia dio origen al uso de estas drogas como terapia adyuvante luego de la cirugía o radioterapia. El primer tumor donde se utilizó esta hipótesis fue el cáncer de mama. A tal efecto, debemos citar dos trabajos, uno de EE.UU. y otro italiano. El primero fue realizado por el NSABP (Fisher), que testeó el tratamiento con una sola droga, melfalán.

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1975, by the Massachusetts Medical Society

Volume 292

JANUARY 16, 1975

Number 3

L-PHENYLALANINE MUSTARD (L-PAM) IN THE MANAGEMENT OF PRIMARY BREAST CANCER

A Report of Early Findings

BERNARD FISHER, M.D., PAUL CARBONE, M.D., STEVEN G. ECONOMOU, M.D., ROBERT FRELICK, M.D.,
ANDREW GLASS, M.D., HARVEY LERNER, M.D., CAROL REDMOND, Sc.D., MARVIN ZELIN, Ph.D.,
PIERRE BAND, M.D., DONNA L. KATRYCH, R.N., NORMAN WOLMARK, M.D.,
AND EDWIN R. FISHER, M.D. (AND OTHER CO-OPERATING INVESTIGATORS)

Fisher B y colaboradores. *L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. New England Journal of Medicine. 1975*

El segundo fue escrito por G. Bonadonna y sus colaboradores, pero en este caso, fue una combinación de droga: ciclofosfamida, metotrexato y 5 fluorouracilo; esquema diseñado en el NCI, pero que se llevó a cabo en Milán. En parte porque gran cantidad de hospitales de los EE.UU. se negaron a realizar una combinación de drogas como terapia adyuvante. Párrafos más abajo, se amplía un poco más esta historia.

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1976, by the Massachusetts Medical Society

Volume 294

FEBRUARY 19, 1976

Number 8

COMBINATION CHEMOTHERAPY AS AN ADJUVANT TREATMENT IN OPERABLE BREAST CANCER

GIANNI BONADONNA, M.D., ERCOLE BRUSAMOLINO, M.D., PINUCCIA VALAGUSSA, B.S.,
ANNA ROSSI, M.D., LUISA BRUGNATELLI, M.D., CRISTINA BRAMBILLA, M.D.,
MARIO DE LENA, M.D., GABRIELE TANCINI, M.D., EMILIO BAJETTA, M.D.,
RENATO MUSUMECI, M.D., AND UMBERTO VERONESI, M.D.

Bonadonna G y colaboradores. *Combination Chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. New England Journal of Medicine. 1976*

El resultado de ambos estudios fue positivo, dando por inicio una carrera, en la cual todavía estamos compitiendo y que mejoró una gran cantidad de situaciones, aún perdiéndose una gran cantidad de vidas en el camino, pero sin que sepamos dónde termina.

El éxito del tratamiento adyuvante en el cáncer de mama inició el camino para el tratamiento en otras localizaciones tumorales, como el cáncer colorrectal. Como consecuencia de la detección precoz (la gran importancia de la video colonoscopia), la prevención y el tratamiento adyuvante, la tasa de muerte por cáncer de colon disminuyó en un 40% durante las últimas 4 décadas.

Los investigadores empezaron a utilizar esquemas de quimioterapia en el cáncer de mama avanzado a finales de la década del '60, principios de los '70, con algunos resultados alentadores. Dos programas fueron utilizados en esos años: L-PAM (melfalán, como monodroga) y CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU), específicamente para adyuvancia, en el NCI. Sin embargo, resultó ser más eficaz el CMF. Este esquema podía utilizarse en forma ambulatoria. La tasa de respuesta fue cercana al 50%, con cerca del 20% de remisiones completas.

218

BRITISH MEDICAL JOURNAL 9 FEBRUARY 1974

Cyclical Combination Chemotherapy for Advanced Breast Carcinoma

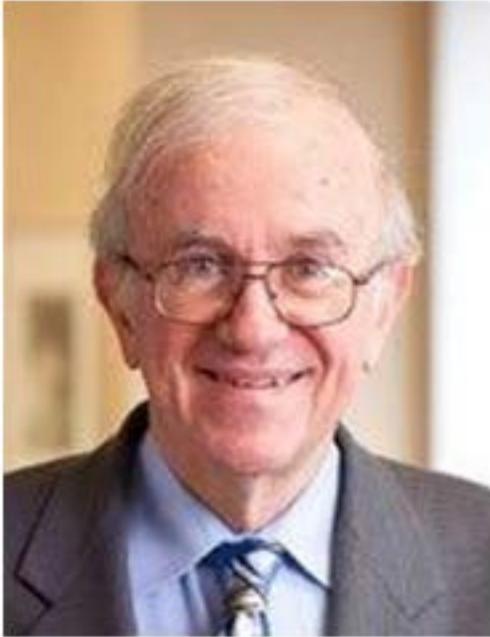
GEORGE P. CANELLOS, VINCENT T. DEVITA, G. LENNARD GOLD, BRUCE A. CHABNER,
PHILIP S. SCHEIN, ROBERT C. YOUNG

Canellos GP y colaboradores. *Cyclical combination chemotherapy in the treatment of advanced breast carcinoma. Brit Med J 1974.*

El principal problema de los esquemas de adyuvancia era que estos regímenes se aplicaban luego de la cirugía. A pesar de los resultados excitantes que se reportaron con estos esquemas (en enfermedad avanzada), la mayoría de los cirujanos eran reacios en participar en los ensayos clínicos. Parte de la historia cambió por Bernard Fisher. El NSABP (cuyo director era Fisher) realizaron los primeros trabajos en adyuvancia en el cáncer de mama. La primera droga que fue utilizada en estos ensayos clínicos fue la tiotepa. Paul Carbone (White Plains, 1932-2002) se puso en contacto con el Dr. Fisher para proponerle el uso de L-PAM como terapia adyuvante en el cáncer de mama. Pero en esos momentos no existía en los EE.UU. un grupo con la capacidad de realizar un estudio de adyuvancia en cáncer de mama. Paul Carbone se puso en contacto con Bonadonna. El ensayo de CMF en adyuvancia se realizó en Italia, sin embargo, el costo del mismo estuvo a cargo del NCI de los EE.UU.

Lawrence Einhorn / Cáncer de testículo

Hace un poco más de 40 años atrás, el hombre ya había caminado en la luna, las calculadoras de bolsillo hacían su debut, River después de 18 años salía campeón y la mayoría de los hombres con cáncer de testículo morían.



Dr. Lawrence Einhorn

En un viejo y excelente libro de clínica médica, Pedro Pons, en su capítulo de tumores de testículo describía a estas lesiones dejando muy en claro que todas las modalidades terapéuticas eran paliativas. El cáncer de testículo era incurable. En 1973, la supervivencia a 5 años del cáncer de testículo era menos del 5 por ciento. Pocos años después, la situación cambió radicalmente. El cisplatino fue la droga que permitió este cambio y la otra figura fue el Dr. Lawrence Einhorn.

En la Universidad de Indiana se inauguró una sala para pacientes con cáncer. A mediados de los '70, un joven llamado L. Einhorn empezó a tratar pacientes con una nueva droga, el cisplatino. El primer paciente en ser tratado con un régimen de combinación (BVP, bleomicina, vinblastina y platino) fue John Cleland. Pocos días después, las metástasis en el pulmón habían desaparecido. Este resultado se repitió en otros pacientes, siendo inédito para esta patología. La toxicidad de esta droga también fue muy importante, con náuseas que llegaban a ser de más de 10 por día. También de esta época, es el uso de la marihuana para yugular las náuseas y vómitos.

Mediante la adición del cisplatino a un régimen de tratamiento, el Dr. Einhorn transformó el cáncer de testículo de un *asesino serial y metódico de los hombres jóvenes en un tumor altamente curable*. Estando en la Universidad de Indiana, leyó un trabajo sobre el uso de cisplatino en el tratamiento del cáncer de testículo, estudio en fase I donde se utilizó el cisplatino como monodroga en cáncer de testículo progresado a quimioterapia, donde se observaron remisiones de corta duración. Elaboró la teoría de agregar al cisplatino a un régimen que había demostrado cierto éxito en el cáncer de testículo: bleomicina y vinblastina.

La adición de cisplatino al régimen de vinblastina más bleomicina (PVB) fue introducido por Einhorn y colaboradores en 1974 (Universidad de Indiana). Este fue un estudio en fase II en pacientes con cáncer de testículo metastásico, quienes recibieron cuatro ciclos de PVB. Los pacientes que obtuvieron respuesta, fueron tratados con esquemas de mantenimiento con vinblastina por 21 meses y los que tenían enfermedad abdominal, fueron sometidos a un vaciamiento retroperitoneal. La tasa de supervivencia a cinco años fue del 64%. Basándose en estos estudios, la FDA aprobó el cisplatino para el tratamiento del cáncer de testículo avanzado, sin contar con un estudio aleatorio.

Los primeros reportes de quimiosensibilidad en el cáncer de testículo se demostró en el MSK, donde se reportaron, en esquemas basados con actinomicina D, remisiones duraderas entre el 10 y 20% de los pacientes, con un porcentaje del 5% de curación. Se utilizaron otras drogas: clorambucilo y metotrexato. Los investigadores Li y otros (al que habían echado del NCI), determinaron que la mejor probabilidad de respuesta era la combinación de drogas de diferentes clases. Además, estos autores reconocieron la importancia del monitoreo en orina de la β GCH como marcador de enfermedad microscópica, aún cuando las radiografías demostraran respuesta completa.

Investigadores del **MD Anderson** demostraron la actividad de la bleomicina. Se evaluó la eficacia de un esquema de vinblastina/bleomicina como primera línea de tratamiento de pacientes con cáncer de testículo avanzado, con un 32% de respuesta completa y una remisión mayor de dos años en la mitad de los pacientes que accedieron a respuesta completa.

En la actualidad, la cifra de curación puede alcanzar un porcentaje de asombro, el 95%. Quizás el mayor factor de riesgo en la curación de estos pacientes no sean factores vinculables a la enfermedad, sino cuestiones médicas. No solo se observan cambios relacionadas con el tratamiento quimioterápico en sí, también se observan grandes progresos en las técnicas quirúrgicas que pueden preservar la función sexual. Las drogas que realizaron esta transformación fueron drogas viejas (descubiertas a mediados de los '60). La FDA aprobó estas drogas en el siglo pasado (vinblastina en la década de los '60; bleomicina en 1973; cisplatino en 1978; etopósido en 1983 e ifosfamida en 1988). Posiblemente el cambio más importante fue la introducción del cisplatino, por lo que podríamos dividir la historia del cáncer de testículo antes y después del cisplatino. Antes del cisplati-

no, en el caso de hombres con cáncer de testículo metastásico, el 90% moría en menos de un año. Solamente podían acceder a curación, los estadios tempranos (cirugía y radioterapia). En esos años no contábamos con estudios por imágenes, como la ecografía y tomografía, por lo cual la extensión de la enfermedad dependía del examen físico y otros medios radiográficos, como una radiografía de tórax y abdomen, urograma excretor, etc. Existía la posibilidad de determinación de los marcadores tumorales (alfa fetoproteína - α FP- y sub beta de la gonadotropina coriónica humana - β GCH-), que fueron descubiertos en 1956 y 1927, respectivamente. En 1937, se demostró la presencia de la β GCH en orina. A finales de los '70 y principios de los '80 el estadio de esta enfermedad se pudo realizar con marcadores tumorales y tomografía. En el caso especial del seminoma, la experiencia -extensa- del Roswell Park por más de 4 décadas demostró igual evolución entre los pacientes que fueron tratados con cirugía (vaciamiento retroperitoneal) versus radioterapia. Desde ese tiempo, el tratamiento estándar del seminoma de testículo es la radioterapia, con las modificaciones en cuanto a la dosis y la técnica. Debemos decir que en los últimos años la indicación de carboplatino (área bajo la curva = 7,5) es un tratamiento perfectamente aceptado.

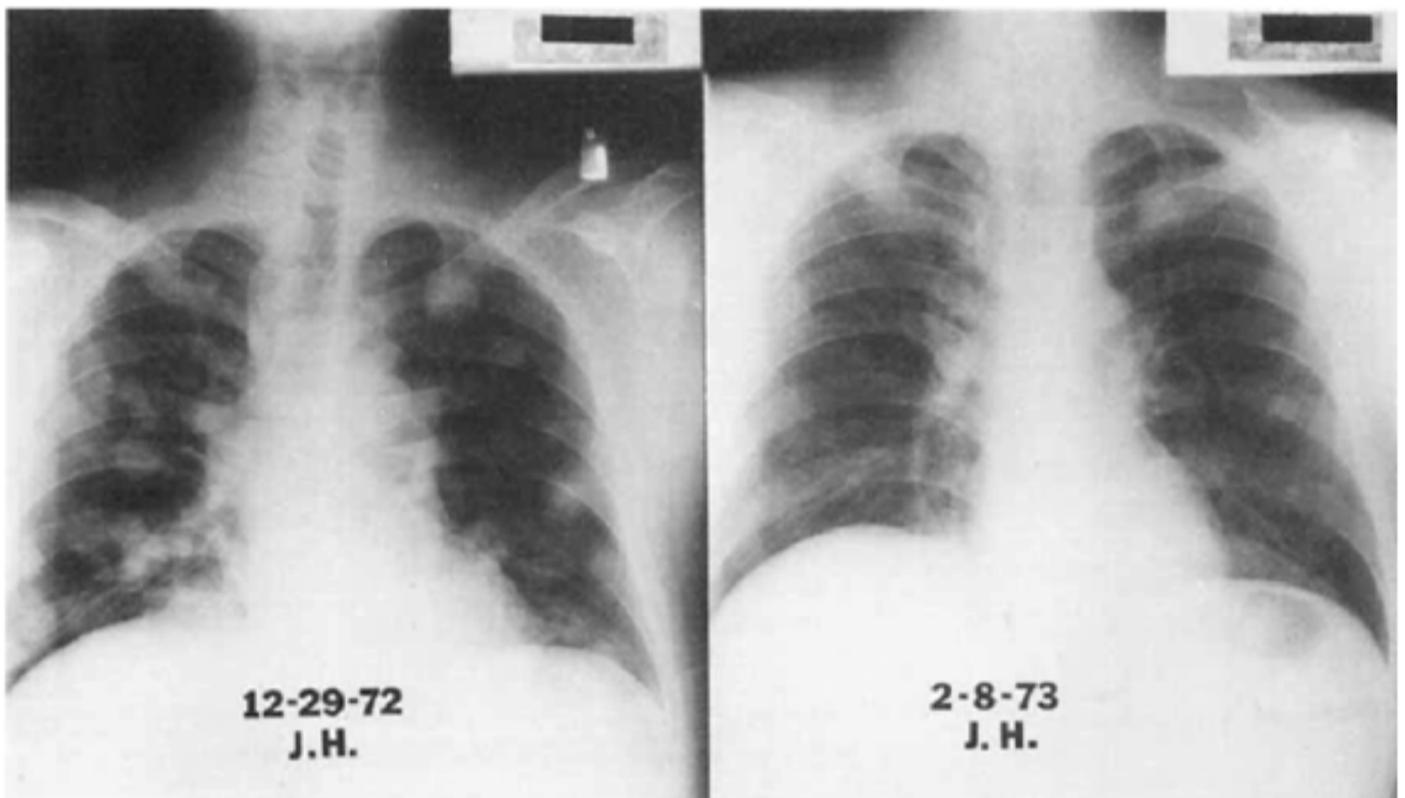
La era del cisplatino

A principios de los '70 se inició el desarrollo de la investigación de la droga, observándose respuesta en varios tipos de cánceres, entre ellos el cáncer de testículo. En el Roswell Park, condujeron un estudio en fase I con cisplatino donde se incluyeron 11 pacientes con cáncer de testículo refractario, de los cuales respondieron 9, incluso algunos llegando a respuesta completa. La toxicidad no fue menor, citándose casos de falla renal y náuseas/vómitos (a veces de semanas de duración) en el 100% de los pacientes, necesiéndose hospitalización para todos.

DIAMINODICHLOROPLATINUM: A PHASE I STUDY SHOWING RESPONSES IN TESTICULAR AND OTHER TUMORS

DONALD J. HIGBY, MD,* H. JAMES WALLACE, JR, MD,*
D. J. ALBERT, MD,† AND J. F. HOLLAND, MD*

Higby D y colaboradores. *Diaminodichloroplatinum: A phase I study showing responses in testicular cancer and other tumors. Cancer* 1974.



Alguna de las respuestas observadas en el ensayo clínico de Higby y colaboradores (Hibdy. *Cancer* 1974)

El otro avance en el tratamiento del cáncer de testículo fue el agregado de etopósido. Las raíces secas de la mandrágora americana contienen podofilotoxina, planta cultivada en Norteamérica y en los Himalayas, utilizado como agente emético y para el tratamiento de infecciones parasitarias. El etopósido (Vp-16) es un derivado sintético de las podofilotoxinas, que se utilizó en ensayos clínicos en la década del '70. Se demostraron efectos sinérgicos entre el etopósido y el cisplatino en modelos de leucemia en ratones. Al principio, este esquema fue utilizado en pacientes que no fueron curados con el PVB. En un ensayo clínico, *Southeastern Cancer Study Group*, un 43% de los pacientes obtuvieron respuesta completa y un 23% permanecieron libres de enfermedad por un tiempo prolongado. Por primera vez en la oncología, un tumor sólido en recaída podía ser curado con un esquema de segunda línea.

Acta contra el cáncer

Con los reportes de curación de ciertas enfermedades oncológicas (por ejemplo, coriocarcinoma, linfomas y las leucemias agudas), se promulgó el Acta Nacional del Cáncer en 1971. Uno de los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin (que fue tratado con el esquema C-MOPP en el NCI) que ejerció cierto poder sobre la Sociedad Americana del Cáncer fue contratado por Mary Lasker. La respuesta completa que obtuvo el paciente luego de la quimioterapia llamó la atención de Lasker. Esto llevó a una serie de situaciones que desencadenaron en la firma lo que se llamó “la guerra contra el cáncer”. Si bien esto parece una exageración, la guerra contra el cáncer se daba perfectamente con la forma de hablar en esos años. Situación que está perfectamente retratada en un ensayo de Susan Sontag, *“La enfermedad y sus metáforas”*, donde se relata cómo en la década de los ’70 el empleo de términos militares era muy frecuente en el tratamiento del cáncer. Este acta tuvo importantes consecuencias en las próximas cuatro décadas.

Cerca del 85% de los nuevos ingresos producidos por la guerra contra el cáncer se dedicaron a los proyectos de investigación iniciados por los investigadores y no por la industria farmacéutica. Las donaciones para los grupos cooperativos aumentaron en forma muy importante (de 9 millones de dólares en 1972 a 119 millones de dólares en 1980).

Con estos fondos, se desarrollaron programas de cribado de drogas en forma importante y también nuevos sistemas de tamizado. En 1975 se abandonó el modelo de ratón L1210 y se desarrollaron nuevos dispositivos como el panel de tumores, las xerografías humanas en ratas desnudas, etc. El objetivo era testear en animales la respuesta que podría predecir la actividad de las drogas anticancerosas en humanos. Dentro de este panel se evaluaron los taxanos. Pero este sistema, como todo, tenía su punto débil: el costo. En los primeros años, el número de compuestos estudiados fue de 40.000/año, pero luego este número disminuyó a 10.000 por año. A mediados de la década del ’70, se produjo otra revolución, quizás una de los más importantes desde el descubrimiento de nuevas moléculas: el descubrimiento de los “*anticuerpos monoclonales*”. Luego de algunos lustros, estas sustancias se empezaron a utilizar en la clínica médica. El primero de estos fue el rituximab. Aunque por definición no son quimioterapia (y esto es discutible), tienen un mejor resultado cuando son utilizados con drogas quimioterápicas. Este es el caso del trastuzumab en el cáncer de mama, cetuximab, bevacizumab y panitumumab en el cáncer de colon y el rituximab en el linfoma no Hodgkin. La lista de estas drogas va a seguir aumentando.

La quimioterapia va mutando hacia el capítulo de drogas contra un blanco dirigido. Para averiguar algo de esta historia hay que mirar hacia atrás, a 1960, cuando se lanzó el programa de virus especiales en cáncer. Este se estableció en 1964 con un aporte de 5 millones de dólares del Senado americano, con la colaboración de Mary Lasker. Cuando los resultados de la búsqueda de virus no dieron el resultado esperado, este mutó hacia el *Programa de Biología Molecular para Estudio de los Genes*. Este programa, que fue criticado, se especializó en buscar oncogenes, oncogenes supresores y vía de señales; y permitió la identificación de la mayoría de las drogas contra una diana terapéutica. La tecnología desarrollada en este programa, también, facilitó la secuenciación del genoma.

La guerra contra el cáncer

El concepto de “*La guerra contra el cáncer*” se refiere al esfuerzo para hallar la cura del cáncer, siendo uno de los pilares el aumento en la investigación para mejorar el entendimiento de la biología del cáncer y el desarrollo de terapias más efectivas para el tratamiento del cáncer (drogas contra un blanco específico = drogas dirigidas). El objetivo de estos esfuerzos es la erradicación del cáncer como una de las mayores causas de muerte. La firma del Acta Nacional del Cáncer (*National Cancer Act*) en 1971 por el presidente de los EE UU, Richard Nixon, es generalmente vista como el comienzo de la lucha contra el cáncer, aunque en la legislación no se define como una guerra. Entre los puntos más importantes, se fortaleció la posición del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para llevar a cabo los esfuerzos nacionales con el cáncer.

Una de las figuras más relevantes para llevar a cabo esta Ley fue Mary Lasker. Ella y su marido fueron patrocinadores de la investigación médica. Establecieron la Fundación Lasker, que premiaba a personas por su investigación. En el año 1943, M. Lasker empezó a provocar ciertos cambios en la *American Cancer Society*, para obtener más fondos para la investigación. Cinco años más tarde contribuyó para obtener fondos federales para el *National Cancer Institute* y el *National Heart Institute*.



Mary Lasker

Casada en segunda nupcias con Albert Lasker (quien murió por cáncer de colon en 1950), por cuestiones del destino, la agencia de publicidad que tenía su marido fue quien diseñó la campaña para promocionar el hábito de fumar, L.S.M.F.T. ("*Lucky Strike Means Fine Tobacco*"), cuando los peligros no eran conocidos.

Con su marido crearon la Fundación Lasker (1942) para promocionar la investigación médica. El Premio Lasker es considerado el más prestigioso galardón en la investigación médica en EE.UU. Ochenta y un investigadores que obtuvieron el premio Lasker fueron galardonados con el premio Nobel (César Milstein, entre ellos). El matrimonio Lasker fue de los primeros en aplicar el poder de los avisos y promoción en la lucha contra el cáncer. Se unieron con la Sociedad Americana para el Control del Cáncer, la que años más tarde se transformó en la *American Cancer Society*. Los Lasker recolectaron enorme cantidad de dinero, que en su gran mayoría se destinó a la investigación. La Sociedad Americana del Cáncer, además, realizó campañas para la prevención del cáncer de pulmón.

Mary Lasker tuvo un rol mayor en la promoción y desarrollo del Instituto Nacional de la Salud, donde aumentó su presupuesto en 2000 veces (de 2.400.000 en 1945 a 5.5 billones en 1985). También fue determinante para que el gobierno de los EE.UU. financie la guerra contra el cáncer.

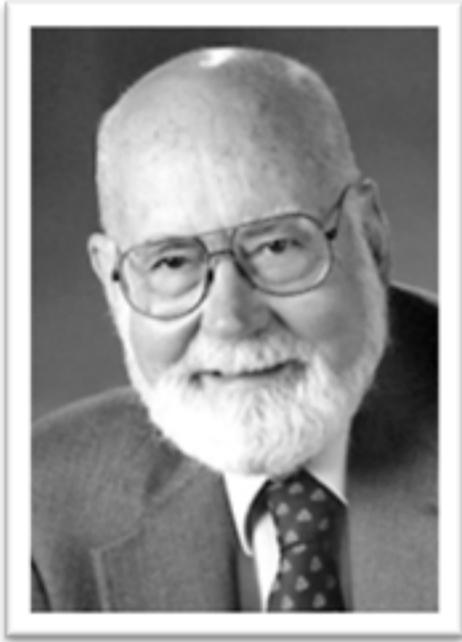
En su ya mencionado libro "*La enfermedad y sus metáforas*", Susan Sontag describe un *modelo militar* -por lo menos en cuanto a sus términos- del tratamiento contra el cáncer. Los tumores invaden (las metástasis) otros tejidos.

"A partir del tumor original, las células cancerosas «colonizan» zonas remotas del cuerpo, empezando por implantar diminutas avanzadas («micrometástasis») cuya existencia es puramente teórica, pues no se pueden detectar. Las «defensas» del organismo no son casi nunca lo bastante vigorosas como para eliminar un tumor que ha creado su propio abastecimiento sanguíneo y que está constituido por miles de millones de células destructivas. Por muy «radical» que sea la intervención quirúrgica, por muy vastos los «reconocimientos» del terreno físico, las remisiones son, en su mayor parte, temporarias; el pronóstico es que la «invasión tumoral» continuará, o que las células malhechoras se reagruparán para lanzar un nuevo ataque contra el organismo. También el tratamiento sabe a ejército. La radioterapia usa las metáforas de la guerra aérea: se «bombardea» al paciente con rayos tóxicos. Y la quimioterapia es una guerra química, en la que se utilizan venenos. El tratamiento apunta a «matar» las células cancerosas (dentro de lo posible sin matar al paciente). Los efectos secundarios del tratamiento reciben mucha -demasiada- publicidad. (Frase corriente: «el suplicio de la quimioterapia».) Es imposible no dañar o destruir las células sanas (por cierto, ciertos métodos contra el cáncer suelen ser cancerígenos), pero se considera justificado casi cualquier daño acarreado al cuerpo si con ello se consigue salvar la vida del paciente. A menudo, claro está, no se consigue. (Recuérdese: «Tuvimos que destruir Ben Suc para salvarlo».) Todo está; lo único que falta es el recuento de muertos". (Sontag)

Una de las preguntas que podríamos realizarnos es si estamos ganando la guerra contra el cáncer. Cuando se firmó el acta de la "guerra contra el cáncer", la probabilidad de curación era del 25 % (1 de cada 4) o quizás aún menor. Actualmente, este porcentaje es del 50%. Sin embargo, este porcentaje, a nuestro entender, no es del todo verdadero. En algunos cánceres, el avance fue impresionante. Y para citar algunos: cáncer de testículo, cáncer de mama, y tumores hematológicos linfomas, leucemias pediátricas, etc. En otros, todavía estamos en falta: cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, etc.

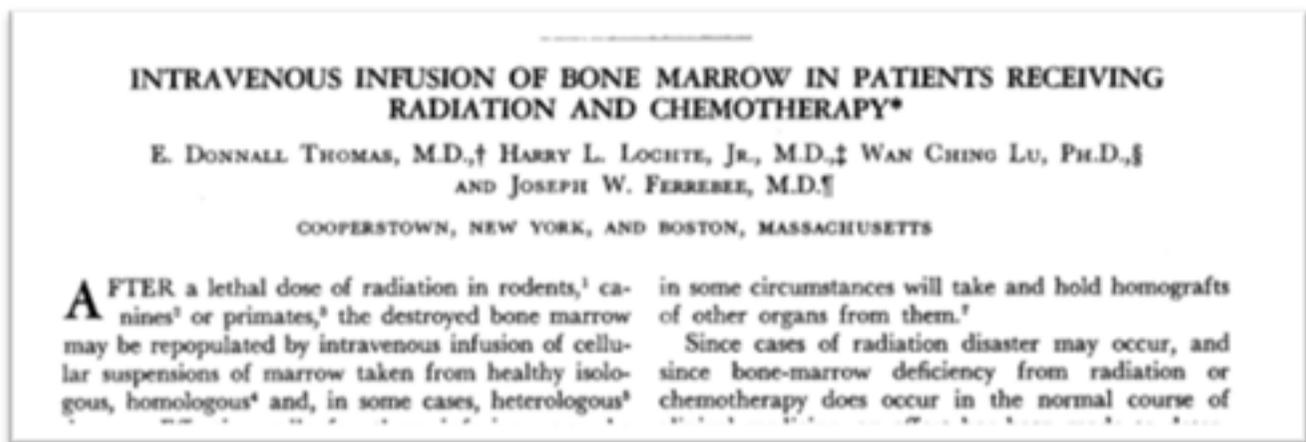
Un período de tranquilidad

Con el éxito en la combinación de quimioterápicos y el descubrimiento de nuevos agentes, existía la sensación que todos los cánceres podían ser tratados solamente si uno era capaz de administrar la correcta combinación de drogas, con dosis correctas e intervalos correctos. Los procesos de investigación continuaban, con los planes de cribado de la industria farmacéutica para nuevos compuestos y las nuevas combinaciones de drogas. Una contribución importante en esta época fue el descubrimiento que permitía la aplicación de altas dosis de quimioterapia, que en otras circunstancias podían ser letales. La indicación *de altas dosis de quimioterapia con trasplante autólogo de médula ósea* fue un hito importante en este sentido. Este tratamiento se extendió de manera importante, llegando a realizarse en una gran variedad de situaciones; por ejemplo, en el cáncer de mama.



Donnall Thomas

Las altas dosis de quimioterapia con trasplante autólogo de médula ósea fue una terapia desarrollada en 1980, pero que tiene un claro antecedente en los trabajos de Donnall Thomas (Mart, 1920-2012), quien demostró que la médula ósea se puede obtener de un paciente y trasplantar al mismo paciente u a otro paciente. Por su trabajo, el Dr. Thomas ganó el premio Nobel en 1990.



Thomas D y colaboradores. *Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. New England Journal of Medicine*

El Dr. Thomas nació en un pequeño pueblo de Texas en 1920. Ingresó en la Escuela de Medicina de Harvard en 1943, recibiendo de médico en 1946. Siguió un internado, un año en hematología, dos años en la Armada y un año de post-doctorado en el Instituto Tecnológico de Massachusetts, dos años como médico residente y por último jefe de Residentes en el *Peter Bent Brigham Hospital* de Boston.

Desde un principio mostró interés en la médula ósea y las leucemias. En esa época conoció al Dr. Farber, que lo puso a cargo de un laboratorio en la Fundación Jimmy (quien fue una de los primeros pacientes pediátricos, tratados con éxito). Fue un observador privilegiado de las primeras remisiones completas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

En 1955 fue al Hospital Mary Imogene Basset (*Cooperstown, Nueva York*). En este inició sus trabajos en el trasplante de médula ósea en pacientes y en animales (perros). Desde los primeros años, se observó que, salvo en pacientes ocasionalmente gemelos univitelinos, el trasplante alogénico era sumamente dificultoso.

En 1963 se mudó a Seattle. La historia de ahí en adelante es un poco más conocida. Los avances en el campo de la inmunología, la terapia radiante, el descubrimiento del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA), la creación de unidades de cuidados intensivos (que mucho tuvo que ver con la epidemia de poliomielitis de la década del '50), finalmente demostraron que algunos pacientes con leucemia avanzada, anemia aplásica u otras enfermedades genéticas pueden curarse con trasplante de médula.

Los trabajos del Dr. Thomas salvaron la vida de miles de personas.

El Dr. Donnall Thomas murió el 20 de octubre de 2012. En su honor, desde hace años, una de las principales conferencias del *Congreso Americano de Hematología* lleva su nombre.

Bezwoda

No todo en la oncología es honesto. Hay situaciones donde se ponen de manifiesto conductas innobles, que en ocasiones son llevadas a cabo por médicos sin escrúpulos y en otras situaciones donde el médico considera que lo que hace es correcto, pese a que su conducta tenga una falta total de ética.

Quizás el fraude más importante en la historia reciente de la oncología fue el ocasionado por el Dr. Werner Bezwoda.

El trasplante de médula ósea fue ocupando espacios, que en el inicio de este tratamiento eran impensados. Una de las patologías donde se empezó a utilizar fue en el cáncer de mama. En un principio, en tumores avanzados, hasta ser utilizado en adyuvancia en mujeres con factores de mal pronóstico, por ejemplo compromiso ganglionar extenso, más de 10 ganglios.

Desde el comienzo de esta práctica -1980- hasta la demostración de la futilidad del tratamiento -1990- la historia fue muy intensa. Las altas dosis de quimioterapia y el trasplante de médula ósea transformaron la práctica clínica, la cobertura en salud y la legislación. Además, fue uno de los más grandes fraudes en la investigación clínica del siglo XX.

Los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea son tratados con dosis muy altas de quimioterapia (literalmente kilos de agentes quimioterápicos). La toxicidad del tratamiento es muy importante, con afectación de prácticamente todos los órganos del cuerpo. Los pacientes permanecen internados, en un principio, aislados en una habitación con medidas de seguridad importantes - flujo laminar. La utilización del trasplante de médula ósea, la infusión de la médula, tiene como finalidad restablecer la función de la médula ósea, que fue severamente comprometida con las altas dosis de quimioterapia. Los primeros trasplantes tenían una mortalidad muy alta (aproximadamente un 25%). La mejoría en todas las medidas de soporte (hematológico, la terapia antibiótica, el manejo de las vías centrales, etc.), como así también la selección de pacientes, disminuyeron en forma drástica la mortalidad del procedimiento. Los precursores de este tipo de tratamiento en el cáncer de mama fueron los Dres. George Canellos y Emil Frei del *Dana Farber Cancer Institute* (DFCI) además de William Peters, que ingresó al DFCI en 1983.

Los Dres. Frei y Peters desarrollaron el programa de trasplante autólogo de médula ósea en tumores sólidos (*STAMP*) a principios de la década del '80. Para diciembre de 1984, 32 mujeres habían completado la fase I, el estudio para evaluar seguridad. Luego se completó la fase II con resultados prometedores. Pero con un importante sesgo. Se incluyeron mujeres con buen estado de salud y con respuesta a la terapia convencional.

Desde el punto de vista metodológico, los prometedores hallazgos en la fase II debían ser confirmados en una fase III. En 1985 el Dr. Peters dejó el DFCI y se mudó a la universidad de Duke en Carolina del Norte. El *Cancer and Leucemia Group B* (CALGB) fue el auspiciante de un estudio multicéntrico, aleatorio y controlado.

Este tratamiento estaba restringido a pocos pacientes, habida cuenta del alto costo del mismo (entre 50.000 a 400.000 dólares por paciente). Además, hay que tener en cuenta que las entidades tercero pagadoras consideraban a este régimen experimental o investigativo. Esto cambió radicalmente en 1993, después del juicio de Fox versus Health Net.

Nelena Fox, una maestra de escuela pública, diagnosticada con cáncer de mama en 1991. La familia Fox inició acciones legales contra su cobertura de salud (*Health Net*), para que esta pagara el costo del trasplante de médula ósea, a lo cual la empresa se negó. La Sra. Fox falleció, pese a realizar el trasplante de médula ósea, en 1993. La familia Fox demandó a Health Net por la tardanza en iniciar su tratamiento. En diciembre de ese año, la corte de California falló a favor de la familia Fox. El monto ascendió a 89 millones de dólares. Luego de esto, entre 1988 y 2002, ocurrieron 86 casos de juicios contra la cobertura de salud en distintos estados. De estos, 47 obligaron a la entidades coberturas de salud a que pagaran los costos del trasplante.

La esperanza en este tratamiento aumentó considerablemente el número de trasplante realizados en los EE.UU. En la mitad de los '80, al menos 100 trasplantes de médula ósea fueron realizados en pacientes con cáncer de mama. Entre 1989 y 1995, se reportaron 19.291 trasplantes autólogos, de los cuales 5.886 fueron por cáncer de mama. Luego de 1992, el cáncer de mama fue la indicación más frecuente de trasplante autólogo. Un porcentaje menor de pacientes fueron incluidas en ensayos clínicos (11% en mujeres con estadio 2/3 y menos del 1% con estadio 4).

El trasplante de médula fue un pingüe negocio. Los hospitales facturaban por este procedimiento entre 80.000 a 100.000 dólares, con un costo hospitalario menor a 60.000 dólares. Algunas instituciones dedicaron instalaciones enteras para trasplante de médula ósea.

La situación más problemática fue el fraude de Werner Bezwoda. Este presentó su trabajo en la reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) de 1992 con los primeros resultados de un ensayo clínico controlado, de resultados positivos en trasplante en cáncer de mama. El Dr. Bezwoda (Universidad de Witwatersrand), era el investigador líder.

Presentó el primer ensayo clínico controlado como primera línea de tratamiento en mujeres con cáncer de mama metastásico, donde fueron aleatorizadas 99 pacientes siendo asignadas a la rama de altas dosis de ciclofosfamida, mitoxantrone y etopósido por dos ciclos versus dosis convencionales de ciclofosfamida, mitoxantrona y vincristina. La respuesta global en la rama de altas dosis fue de 95%, alcanzando 23/45 respuesta completa.

High-Dose Chemotherapy With Hematopoietic Rescue as Primary Treatment for Metastatic Breast Cancer: A Randomized Trial

By W.R. Bezwoda, L. Seymour, and R.D. Dansey

Purpose: The aims of this study were to compare in a randomized trial the results of high-dose versus conventional-dose chemotherapy as first-line treatment for metastatic breast cancer. The comparison included complete response (CR) rate, duration of response, and duration of survival.

Patients and Methods: Ninety patients were entered onto a study to compare two cycles of high-dose cyclophosphamide 2.4 g/m², mitoxantrone 35 to 45 mg/m², and etoposide (VP16) 2.5 g/m² (HD-CNV) versus six to eight cycles of conventional-dose cyclophosphamide 600 mg/m², mitoxantrone 12 mg/m², and vincristine 1.4 mg/m² (CNV) as first-line treatment for metastatic breast cancer. The high-dose regimen included either autologous bone marrow or peripheral-blood stem-cell rescue. All 90 patients are assessable.

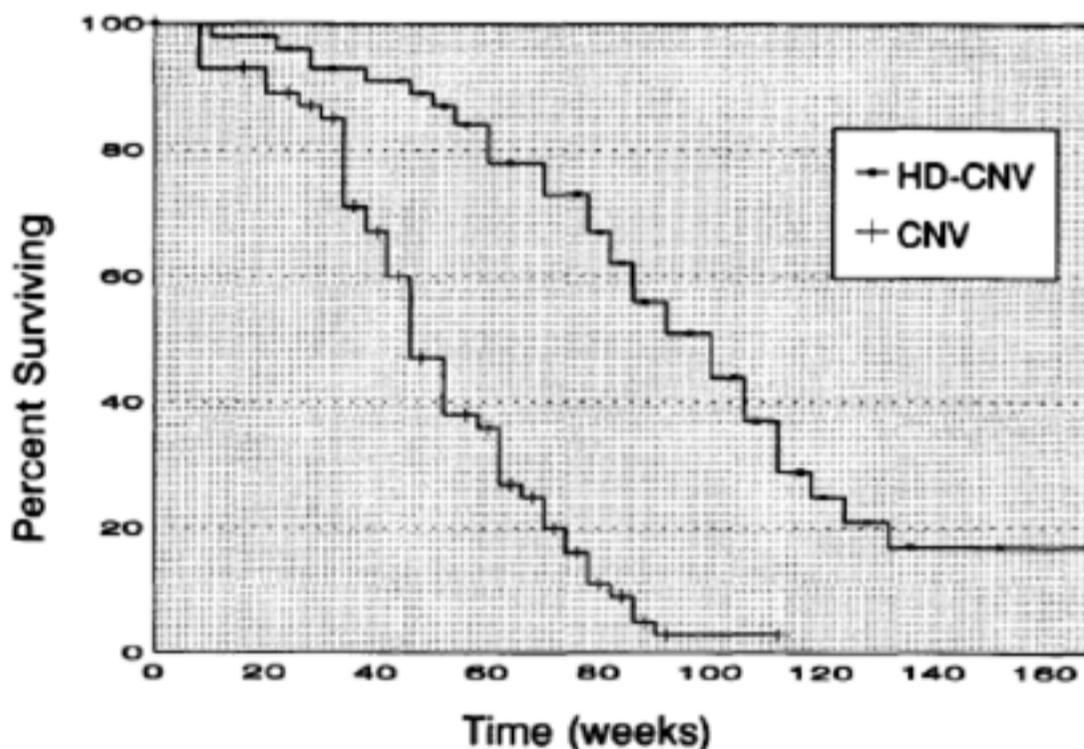
Results: The response rates were significantly different. The overall response rate for HD-CNV was 43 of 45

(95%), with 23 of 45 patients (51%) achieving CR. Twenty-four of 45 patients (53%) who received conventional CNV have responded, with only two patients achieving CR. Both duration of response and duration of survival were significantly longer for patients who received HD-CNV. Toxicity of the high-dose therapy was moderate in most patients. Grade 2 to 3 mucositis and hematologic suppression that required supportive treatment was universal, but hematologic recovery to a neutrophil count more than 500/ μ L and platelet count more than 40,000/ μ L occurred at day 18 (median) after therapy.

Conclusion: HD-CNV appears to be a promising schedule that results in a significant proportion of CRs and increased survival in patients with metastatic breast cancer.

J Clin Oncol 13:2483-2489. © 1995 by American Society of Clinical Oncology.

Bezwoda W y colaboradores. High - dose Chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer. A randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*. 1995



Supervivencia en pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia (HD -CNV) versus CNV (quimioterapia convencional). *Journal of Clinical Oncology*. 1995

Este artículo fue, a todas luces, un suceso, siendo citado por numerosos autores. Los pacientes también se entusiasmaron por los resultados de este ensayo clínico y los pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia aumentaron rápidamente.

En 1999, el Dr. Bezwoda presentó un nuevo trabajo en la reunión de ASCO en Atlanta, ante una audiencia de más de 20.000 personas (reunión plenaria). En esta reunión su ensayo dio resultados positivos a favor de la rama de altas dosis de quimioterapia. Resultados que iban totalmente en contra de otros trabajos presentados en la misma reunión, como el ensayo clínico de William Peters, quien presentó los resultados preliminares del estudio del CALGB, donde no se encontraron diferencias significativas entre la supervivencia libre de eventos o global entre ambas ramas (altas dosis de quimioterapia versus dosis convencionales). En la rama de altas dosis de quimioterapia se reportaron 31 muertes (7.4%).

En esta reunión el último en exponer fue W. Bezwoda. Comunicó los resultados de su estudio clínico con 154 pacientes, siendo la mayoría de estos negros y menores de 55 años. Este ensayo difería de los otros en que los pacientes no recibían terapia de inducción y fueron inmediatamente aleatorizados a la rama de altas dosis de quimioterapia versus terapia estándar. Luego de cinco años, 21 de los 75 pacientes en la rama de altas dosis habían recaído, comparándolos con 55/79 en la rama de terapia estándar. La supervivencia libre de recaída y la supervivencia global fueron significativamente mejor en la rama de altas dosis.

Una de las conclusiones del Dr. Bezwoda fue que la combinación de CMVP resultó segura en pacientes jóvenes con cáncer de mama de alto riesgo. Las altas dosis de quimioterapia dieron como resultado una baja tasa de recaída, además de asociársela con una prolongación en la supervivencia libre de enfermedad y global en

este grupo de pacientes.

Estos resultados fueron sorprendentes, sobre todo porque eran totalmente diferentes a los presentados en la misma reunión.

Durante la misma reunión de ASCO, el Dr. Gabriel Hortobagyi (*MD Anderson Cancer Center*), sorprendido por los resultados de Bezwoda, se puso de acuerdo con otros investigadores para realizar una auditoría del investigador.

Esta auditoría encontró severas alteraciones en el estudio de investigación. Se encontraron las historias de 62 pacientes (sobre 154 pacientes). Muchas historias estaban sin firma, no había evidencia de que Bezwoda aleatorizara a los pacientes, ni había alguna historia que mostrara que los pacientes recibieran el tratamiento estándar. La auditoría informó al comité de ética de Wits de los problemas éticos sobre la investigación de Bezwoda en enero del 2000.

La historia es más larga, pero sin entrar en detalles, Bezwoda fue despedido de la universidad en marzo de 2000.

Una de las primeras revistas que criticó con dureza esta situación fue *The Lancet*. Apenas en marzo de 2000, el jefe del comité institucional de revisión comentó que el trabajo de investigación debía ser aprobado por el comité de ética. En este caso, el comité de ética de la Universidad de Wits no tenía la aprobación del ensayo clínico de Bezwoda. El editor de *The Lancet*, Richard Horton, se preguntó si Bezwoda pudo realizar el estudio solo, sin el conocimiento del resto de sus colegas.

Bastantes meses después, George Canellos, director de *Journal of Clinical Oncology*, realizó la revisión del trabajo de Bezwoda publicado en 1995. De esta auditoría surgió que sólo se pudieron encontrar 61/90 historias clínicas. De estas, solo 27 tenían suficiente información sobre los criterios de elección del protocolo. De estos 27, 18 no tenían uno o dos criterios de elección. Sólo 25 pacientes habrían sido tratados con la terapia asignada y solamente tres de estos 25 no recibieron altas dosis de quimioterapia. Adicionalmente, otros nuevos ensayos clínicos de Bezwoda no fueron aprobados por el comité institucional y contenían por lo menos un error mayor.

En 2001, el *Journal of Clinical Oncology* se retractó de los resultados del ensayo clínico publicado seis años atrás. En las conclusiones decía:

“...este ensayo clínico no fue realizado de una forma científicamente aceptable. Este protocolo -aparentemente- fue escrito nueve años antes del comienzo y solamente después que otro estudio del mismo investigador fuera auditado. Ningún paciente firmó el consentimiento informado y hay una escasa evidencia de la aleatorización”. (*Journal of Clinical Oncology*)

No es interés de este libro analizar las causas del fraude cometido por Bezwoda u otras personas. Escapa a nuestro saber las causas de fraude científico, que pueden ocurrir por varias razones, desde las más venales hasta cuestiones ideológicas.

Lecciones aprendidas (o que debimos aprender) de las altas dosis de quimioterapia en el cáncer de mama
Los innovaciones no son necesariamente mejores que el tratamiento aprobado.

Más no es necesariamente mejor.

Los ensayos clínicos en fase II sin grupo control corren el riesgo de presentar numerosos sesgos.

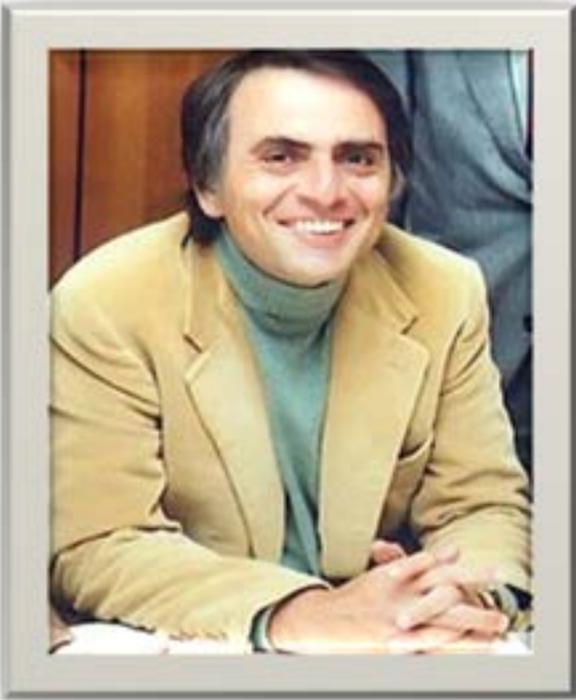
Los resultados, y más cuando son muy buenos, influyen en los médicos.

Cuando no existen ensayos clínicos bien diseñados, todo el mundo pierde, pero sobre todo los pacientes.

Como epílogo de esta situación:

“Una de las lecciones más tristes de la historia es esta: si se está sometido a un engaño demasiado tiempo, se tiende a rechazar cualquier prueba de que lo es. Encontrar la verdad deja de interesarnos. El engaño nos ha engullido. Simplemente es demasiado doloroso reconocer, incluso ante nosotros mismos, que hemos caído en un engaño. Cuando se da poder a un charlatán sobre uno mismo, casi nunca se puede recuperar”. Carl Sagan (Silvia Mercado, “El relato peronista. Porque la única verdad no siempre es la realidad”, Editorial Planeta, Buenos Aires, 2015).

Carl Sagan



Muchas personas fueron curadas. A otras se les prolongó su supervivencia, algunas de las cuales pudieron contar parte de su experiencia. En los párrafos siguientes hay algunos comentarios de Carl Sagan, quien padeció de la enfermedad de síndrome mielodisplásico, fue sometido a un trasplante de médula ósea y falleció tiempo después por la progresión de enfermedad.

“Una mañana de finales de 1994, de pie junto a la tarjeta enmarcada, Annie advirtió que no había desaparecido de mi brazo una fea mancha de color negro azulado que llevaba allí muchas semanas. «¿Por qué sigue ahí?», preguntó. Ante su insistencia, y un tanto de mala gana (las manchas negroazuladas no pueden ser graves, ¿verdad?), fui al médico para que me hiciese un análisis de sangre.

Yo padecía una enfermedad de la que nada había sabido hasta entonces: mielodisplasia. Su origen es casi desconocido. Me asombró saber que, si no hacía nada, mi probabilidad de supervivencia era cero. Moriría en seis meses. Yo era activo y productivo. La idea de hallarme en el umbral de la muerte se me antojó una broma grotesca.

«Afortunado» es, sin embargo, un término relativo. Incluso con una compatibilidad perfecta, la probabilidad general de curación era aproximadamente de un 30 %. Eso es como jugar a la ruleta rusa con cuatro balas en vez de una en el tambor del revólver; pero era, con mucho, lo mejor que podía haberme sucedido, y me había enfrentado en otro tiempo con perspectivas peores.

Al final del tratamiento, mis glóbulos, tanto los rojos como los blancos, procedían principalmente de Cari. Los cromosomas sexuales eran XX, en lugar de XY como en el resto de mi organismo. Por mi cuerpo circulaban células y plaquetas femeninas.” (Carl Sagan)

Los anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos fueron descriptos en 1880 y dominaron los estudios en el campo de la inmunología por más de 100 años, pero con un escaso efecto en el tratamiento del cáncer. En 1975, Georges Köhler (Múnich, 1946-1995) y César Milstein (Bahía Blanca, 1927-2002) desarrollaron un método para producir anticuerpos mediante la fusión de células de mieloma con células B normales de un ratón inmunizado. La disponibilidad de una gran cantidad de *anticuerpos específicos (monoclonales)* permitió el desarrollo de anticuerpos terapéuticos para el cáncer, siendo el rituximab el primero en ser aprobado por la FDA en 1997. Esto fue seguido por una larga serie de moléculas. Baste citar que para el tratamiento del cáncer de colon existen tres anticuerpos monoclonales aprobados (cetuximab, bevacizumab y panitumumab) y, seguramente, este número aumentará en los próximos años.

El primero que utilizó la palabra anticuerpo fue Paul Ehrlich. El término “*Antikörper*”, la palabra alemana para anticuerpo, apareció en un artículo publicado en 1891, “*Experimental Studies on Immunity*”. Sin embargo, el término no fue aceptado inmediatamente y hay varios términos que fueron propuestos, como: *Immunkörper*, *Amboceptor*, *Zwischenkörper*, *substance sensibilisatrice*, *copula*, *Desmon*, *philocytase*, *fixateur* e *Immunisin*.

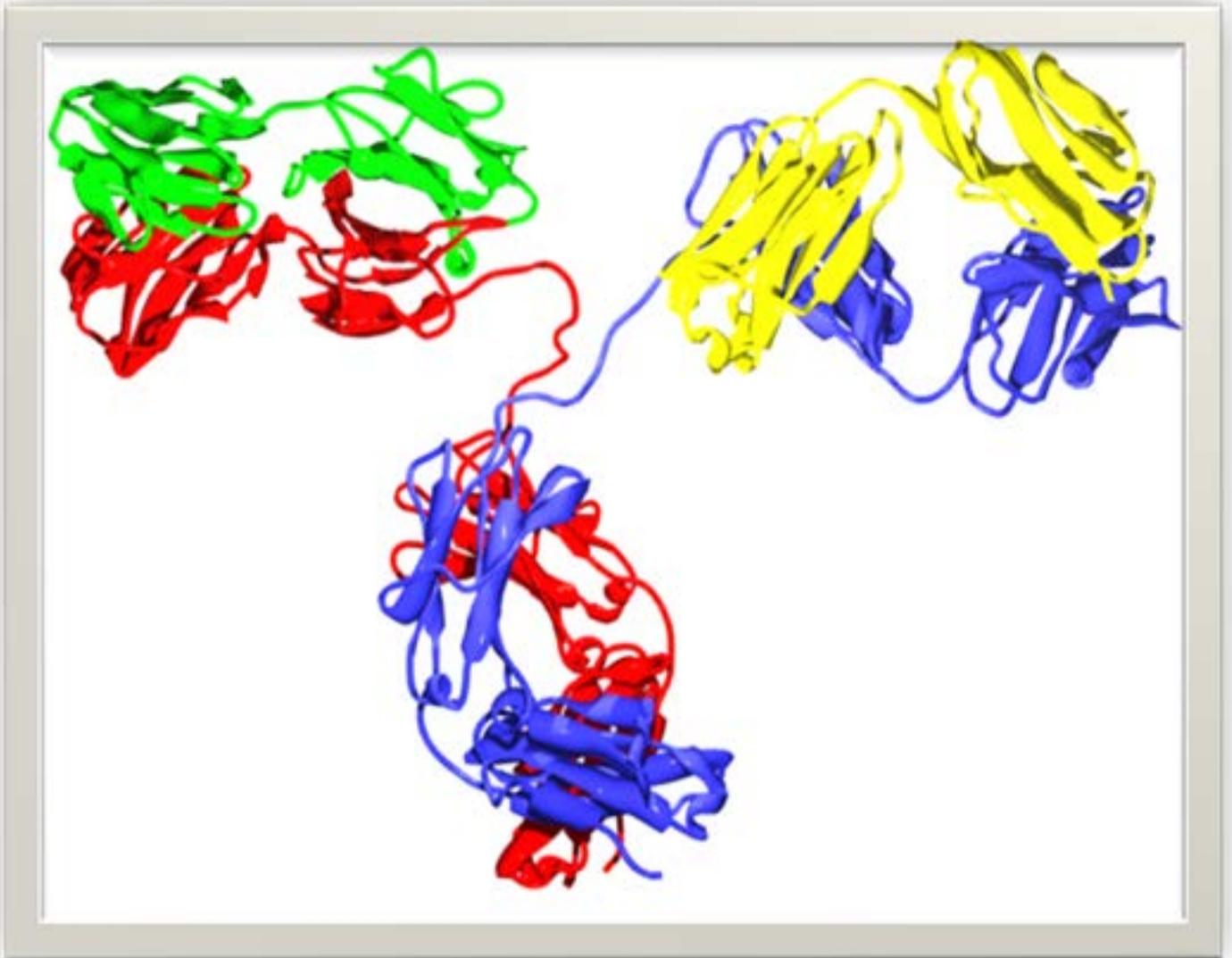


***Angel of the West (2008) - Julian Voss-Andreae* es una escultura basada en la estructura del anticuerpo basada en la publicación de E. Parlan. El anticuerpo está en un anillo, que hace referencia a Leonardo da Vinci.**

Los estudios de los anticuerpos se iniciaron en 1890, cuando Kitasato Shibasaburō (Okuni, 1853–1931) junto con Emil von Behring (Hansdorf, 1854-1917) describieron el anticuerpo contra las toxinas diftéricas y del tétanos. Este autor ideó la teoría de la inmunidad humoral, donde proponía la existencia de un mediador en el suero capaz de reaccionar con un antígeno extraño. Juntos, desarrollaron un suero contra la difteria. Por este trabajo, Behring ganó el premio Nobel en 1901.

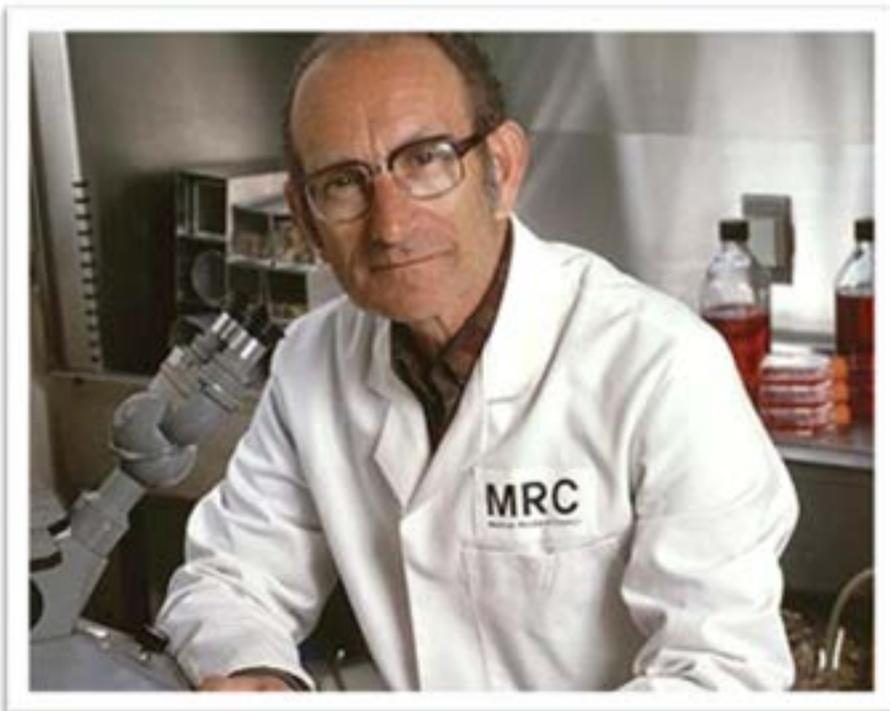
P. Ehrlich propuso la teoría de la cadena lateral para la interacción entre el anticuerpo y el antígeno en 1897, donde propuso que los receptores (cadenas laterales) en la superficie de las células se unían específicamente a las toxinas (llave y cerradura) y esta unión era la que disparaba la producción de anticuerpos.

En 1920, Michael Heidelberger (Nueva York, 1888-1991) y Oswald Avery (Halifax, 1877-1955) observaron que los antígenos se precipitaban con los anticuerpos, por lo que supusieron que los anticuerpos estaban hechos de proteínas. Las propiedades bioquímicas de la interacción de antígeno-anticuerpo fueron examinadas con mayor detalle por John Marrack (Clevedon, 1886-1976) en 1930. El siguiente avance propuesto por Linus Pauling (Oregon, 1901-1994) en 1940, confirmó la teoría expuesta lustros atrás por P. Ehrlich (teoría de la llave y cerradura). En 1948, Astrid Fagraeus (Stockholm, 1913-1997) descubrió las células B, en forma de células plasmáticas, las responsables de la generación de anticuerpos.



Estructura de un anticuerpo

Los siguientes trabajos se concentraron en caracterizar las estructuras de las proteínas de los anticuerpos. Un gran avance en ese campo fueron los trabajos de Gerald Edelman (Queens, 1929-2014) y colaboradores en 1960, con el descubrimiento de las cadenas livianas de las inmunoglobulinas y el descubrimiento de que esas cadenas eran las mismas que había descrito Henry Bence Jones (Thorington Hall, 1813-1873) en 1845. Edelman descubrió que estas proteínas tenían puentes disulfuro que servían de unión entre las cadenas livianas y pesadas. Tiempo después, se descubrió el sitio de unión con los anticuerpos (Fab) y la región Fc de la inmunoglobulina G por Rodney Porter (Newton-le-Willows, 1917-1985). Juntos, estos científicos dedujeron la estructura y la secuencia de amino ácido completa de la IgG, hecho por el cual recibieron el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1972. La historia sigue, pero todos los descubrimientos en este campo escapan al propósito de este libro.



César Milstein

César Milstein, fue un químico argentino nacionalizado británico, ganador del Premio Nobel de Medicina en 1984, otorgado por su trabajo sobre anticuerpos monoclonales.

Nació en Bahía Blanca en 1927, en el seno de una familia judía ucraniana. Fue hijo de Lázaro Milstein, quien había llegado a Argentina a los catorce años desde una pequeña aldea cercana a Kiev en Ucrania. A los 13 años, se sintió muy influenciado por la lectura del libro “Los Cazadores de Microbios” de Paul de Kruif (Zee-land, 1890-1971), allí se recopilaban biografías de biólogos como Louis Pasteur o Robert Koch.

Cursó el colegio secundario en Bahía Blanca y luego se trasladó a la Capital Federal para estudiar en la Universidad de Buenos Aires, donde se graduó de Licenciado en Ciencias Químicas en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Cuatro años más tarde recibió su Doctorado en Química. Militó en su juventud en el Movimiento Anarquista.

Fue becado por la Universidad de Cambridge – MCR –, donde consiguió su segundo doctorado en 1960, trabajando bajo la dirección del bioquímico molecular Frederick Sanger (Gloucestershire, 1918-2013), premio Nobel de Física catorce años después. Regresó a la Argentina en 1961 para hacerse cargo de la División de Biología Molecular del Instituto Nacional de Microbiología. En el desempeño de este cargo, además de dedicarse al trabajo propiamente científico, quiso servir al mantenimiento físico del propio Instituto Malbrán, fabricando él mismo parte del mobiliario que se necesitaba para llevar a cabo las distintas prácticas, o reciclando muebles viejos y ya inservibles; obviamente, a causa de las dificultades presupuestarias.

Tras el golpe militar de 1962, el instituto Malbrán fue intervenido y el trabajo de Milstein, perjudicado. Diversos inconvenientes político-institucionales, que incluyeron numerosas cesantías, perturbaron a su equipo en la etapa crucial de un programa de estudios muy avanzado para el contexto de entonces, incluso a nivel mundial. Milstein era uno de los que no había sido directamente damnificado, aunque ya estaba cansado de las gestiones y las estratagemas, de las intrigas y de los comentarios a hurtadillas: todo esto le sacaba la energía que deseaba dedicar a sus actividades científicas. Ese mismo año regresó a Inglaterra.

Estando en la Universidad de Cambridge, a los 36 años, formó parte del laboratorio de biología molecular y trabajó en el estudio de inmunoglobulinas. Junto con G. Köhler desarrolló una técnica para crear anticuerpos con idéntica estructura química, que denominó anticuerpos monoclonales. Por este trabajo recibió el premio Nobel de Medicina en 1984.

A pesar de que lo hubiera hecho enormemente rico, Milstein no registró ninguna patente por su laureado descubrimiento, pues pensaba que era propiedad intelectual de la humanidad y como tal lo legó. De acuerdo a sus convicciones, su trabajo carecía de interés económico y sólo poseía interés científico.

El descubrimiento

El éxito, el descubrimiento, significan el aporte de un nuevo conocimiento muchas veces sin aplicación práctica a la vista. Sin embargo, el descubrimiento del método de hibridoma para la producción de anticuerpos monoclonales es un ejemplo de un experimento con casi inmediata aplicación práctica para el inmunodiagnóstico en diversas enfermedades y una potencial terapia. Este grandísimo descubrimiento fue hecho por Georges Köhler y César Milstein; el primero, un becario y el segundo, su director de beca. Köhler llegó al laboratorio de biología molecular de MRC en abril de 1974, como becario postdoctoral. Durante dos años, Milstein y Köhler compartieron el trabajo en el instituto. El mismo laboratorio donde años atrás Francis Crick y James Watson descubrieron la estructura de ADN (1953).

¿Qué fue el invento de los *anticuerpos monoclonales*? Durante la elaboración de su tesis doctoral, en el Instituto de Inmunobiología de Basilea, Köhler había demostrado que un antígeno proteico tenía cinco regiones inmunodominantes contra las cuales se podían formar 1.000 anticuerpos diferentes y había calculado que un ratón producía alrededor de 10 millones de anticuerpos diferentes. La discusión en esa época era si todos los anticuerpos eran heredados o si solamente algunos lo eran, mientras que los demás eran derivados de mutaciones somáticas en linfocitos B (la Teoría de Jerne). Milstein estudiaba un problema similar en líneas celulares de mieloma (linfocitos B) que crecen *in vitro* gracias a su carácter neoplásico. Sin embargo, cuando se fusionaban dos líneas de mieloma, se obtenían tantos anticuerpos que era difícil seleccionar las mutaciones. La solución a este problema fue obtener células esplénicas de un ratón inmunizado con un determinado antígeno (glóbulos rojos de carnero) y fusionarlas con células de una línea de mieloma de ratón. Se obtuvo un hibridoma (mieloma-plasmocitos) en grandes cantidades, con una rápida división, aumentando de 10 a 50 veces su cantidad, con un inesperado resultado que fue crucial para la obtención de una cantidad importante de células híbridas productoras del clon específico, anticuerpos anti glóbulos rojos de carnero. Este trabajo fue publicado en 1975 en la revista *Nature*.

¿De quién fue la idea de la fusión? En esos años, Köhler tenía 28 años y Milstein 20 años más. Según relatos del primero, la idea fue suya. Sin embargo, esta circunstancia no era un dato menor. La técnica de hibridomas tuvo casi inmediatamente repercusión y surgieron patentes de diversas empresas farmacéuticas que ganaron miles de millones de dólares. Milstein había preguntado al MRC si querían patentar la técnica y al no recibir respuesta, había publicado el trabajo. Un error que costó muchos millones cualquiera sea la moneda. La controversia sobre este punto fue larga. Quizás fue zanjada en parte cuando ambos recibieron el premio Lasker. En esa oportunidad, Milstein dijo:

“Estamos de acuerdo en que tanto la concepción y ejecución de la obra fue el resultado de una estrecha colaboración entre nosotros. Además, estamos convencidos de que el efecto combinado que resulta de una colaboración tan estrecha era de naturaleza sinérgica. Los efectos sinérgicos adoptados para significar -como con efectos de los anticuerpos monoclonales que se derivan de la acción combinada de dos, pero no pueden ser producidos por los dos por separado Fue un trabajo colaborativo, que era un documento de colaboración. Estamos felices de compartir este premio Lasker y no queremos hacer más comentarios sobre este asunto”. (César Milstein)

En 1984, ambos, junto al Dr. Niels Jerne (Londres, 1911-1994), ganaron el premio Nobel. El artículo había sido publicado nueve años antes.

Köhler falleció en 1995 a la edad de 49 años.

Actualmente los *anticuerpos monoclonales*, como medicación, son unos de los más vendidos. No solo en oncología, sino también en otras especialidades (por ejemplo: reumatología). La utilidad de estos es bastante mayor. Sirven para diagnóstico, desde test de embarazo hasta gripe, SIDA, etc.

César Milstein falleció el 24 de marzo de 2002 en Cambridge, víctima de una afección cardíaca a los 74 años de edad.



César Milstein y Georges Köhler
Las balas mágicas de Ehrlich

Con la comprensión de la biología de células cancerosas, varios agentes biológicos se desarrollaron en el tratamiento del cáncer. Dentro de todas estas moléculas, una de las más interesantes son los anticuerpos monoclonales. No tenemos que dejar de lado a otras moléculas como los inhibidores de tirosina quinasa, ITQ o TKI. Los primeros anticuerpos monoclonales, rituximab (Rituxan) y trastuzumab (Herceptin) fueron aprobados durante los años '90 para el tratamiento del linfoma y el cáncer de mama, respectivamente. Además, se están realizando ensayos clínicos con vacunas, las cuales refuerzan la respuesta inmune del cuerpo a las células cancerosas. El concepto de respuesta inmune, con las nuevas drogas que modifican esta respuesta (nivolumab, pembrolizumab y los que seguirán) ha modificado la estructura de la oncología. Es una nueva arma dentro del arsenal terapéutico.

En 1983, uno de los grandes problemas en la oncología era la falta de especificidad sobre las células tumorales. Basados en estudios preclínicos y en tratamientos de menos de 100 pacientes, era evidente que en ese año los anticuerpos monoclonales serían un gran avance.

Los primeros pacientes en ser tratados con estas nuevas moléculas tenían diagnóstico de linfoma no Hodgkin. Los autores describieron un tratamiento utilizando un anticuerpo monoclonal murino -AB 89. Esta terapia no provocó ningún tipo de respuesta en estos pacientes. Demostró, sin embargo, que los anticuerpos monoclonales podían inducir respuestas transitorias, como ser la disminución en el número de células circulantes, inducir la muerte de estas y formar complejos con los antígenos circulantes, con una toxicidad mínima sobre el paciente.

[CANCER RESEARCH 40, 3147-3154, September 1980]
0008-5472/80/0040-0000\$02.00

Serotherapy of a Patient with a Monoclonal Antibody Directed against a Human Lymphoma-associated Antigen¹

Lee M. Nadler,² Philip Stashenko, Russell Hardy, William D. Kaplan, Lawrence N. Button, Donald W. Kufe, Karen H. Antman, and Stuart F. Schlossman

Divisions of Tumor Immunology [L. M. N., R. H., S. F. S.], Nuclear Medicine [W. D. K.], and Medical Oncology [D. W. K., K. H. A.], Sidney Farber Cancer Institute, Harvard Medical School; the Department of Hematology, Children's Hospital Medical Center [L. N. B.]; and the Department of Immunology, Forsyth Dental Center [P. S.], Boston, Massachusetts 02115

Nadler L y colaboradores. Serotherapy of a patient with a monoclonal antibody directed against a human lymphoma-associated antigen. Cancer Research 1980.

En los albores de los estudios de los *anticuerpos monoclonales* (1983, poco tiempo después del descubrimiento por parte de Milstein y Köhler), se publicaron solamente 10 artículos sobre anticuerpos monoclonales. Todos estos estudios fueron con anticuerpos murinos y en fase I/II. Siendo en su gran mayoría enfermedades hematológicas (leucemia y linfoma). Y estos pioneros en el tratamiento con anticuerpos monoclonales creían que era el inicio de una nueva era en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas. También en esos años se especulaba sobre la posibilidad de unir a los anticuerpos monoclonales con otras sustancias, isótopos radioactivos, drogas, toxinas, etc., que utilizando la especificidad de los anticuerpos monoclonales aumentaban la capacidad de matar células tumorales.

No todo era perfecto en los primeros años y las críticas para este tipo de tratamiento fueron muchas. Una de estas fue la toxicidad con los anticuerpos monoclonales, que fundamentalmente era la inmunogenicidad. Las proteínas murinas eran altamente inmunogénicas. La aparición de los anticuerpos dirigidos contra los antígenos murinos aparecía luego de unas pocas infusiones -HAMA- que tantos dolores de cabeza nos provocó en un principio. Se podían aplicar pocos ciclos de tratamiento. Generalmente, la respuesta HAMA dificultaba o era prohibitiva para el segundo curso. La primera aplicación, no era un jardín de rosas, padeciendo el paciente de importantes toxicidades, Sumado al hecho que las respuestas no eran importantes.

Otro de los problemas, era su corta vida media. Por lo cual los investigadores en esos años sostenían que los anticuerpos murinos debían modificarse, humanizarse, o mejor, ser completamente humanos. Asimismo, sobre la base de la experiencia con las inmunoglobulinas, la vida media de los anticuerpos humanizados o humanos sería más larga.

En ese momento, muy pocos antígenos específicos se habían identificado en patología oncológica. Muchos de estos eran antígenos embrionarios y anógenos que eran compartidos entre las células tumorales y normales. Este problema subsistió por muchos años. Una de las excepciones fue el trabajo de Levy y colaboradores, publicado en 1981 en el NEJM, que desarrolló un anticuerpo monoclonal contra un idiotipo de las células del linfoma de células B. El primer paciente que recibió esta preparación llegó a una respuesta completa y se mantuvo en remisión por varios años.

Un artículo publicado en el *Journal of Clinical Oncology* (JCO) en el año 2008, comentaba los principios de los anticuerpos monoclonales. Siete años atrás para este tipo de moléculas representan muchísimos años. En ese año, se habían registrado en la FDA 21 anticuerpos monoclonales. El hito más importante fue la aprobación del rituximab en noviembre de 1997. En estos años, en el cáncer de colon existían tres anticuerpos monoclonales aprobados -cetuximab, bevacizumab y panitumumab-. No faltará mucho tiempo para que se aprueben otros.

Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy: 25 Years of Progress

Robert K. Oldham, New Mexico Cancer Center, Gallup, NM
Robert D. Dillman Hoag Cancer Center, Newport Beach, CA

Oldham R & Dillman R. Monoclonal antibodies in cancer therapy: 25 years of progress. *Journal of Clinical Oncology*. 2008

Las modificaciones en los anticuerpos monoclonales que permitieron importantes cambios fueron el uso de técnicas para humanizarlos o la realización de quimeras y así disminuir la posibilidad de reacciones antigénicas. El primer anticuerpo, en el campo de la oncología, totalmente humanizado fue el panitumumab.

El *Rituximab* fue el anticuerpo monoclonal con mayor registro en ventas en el campo de la oncología, siendo activo en una variedad de linfomas humanos y leucemia linfocítica crónica.

El segundo hito, fue el *trastuzumab*, un anticuerpo humanizado que reacciona contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (EGFR 2), anticuerpo que cambió parte de la historia del cáncer de mama en las mujeres que sobre expresaban el factor de crecimiento epidérmico.

Rituximab

Antes de 1975, el progreso en el tratamiento del linfoma se basaba en la quimioterapia, que iba aumentando en su eficacia, pero también lo hacía en su toxicidad. La idea de tratar los tumores con anticuerpos monoclonales es buscar alguna alteración que tenga el tumor únicamente o que lo posea en mayor concentración. Las células tumorales no son extrañas para el organismo, ya que forman parte de nuestro cuerpo, pero expresan ciertas proteínas que las hacen aparecer extrañas. Uno de los desafíos para la producción de anticuerpos es que estos se produzcan en una cantidad suficiente y con una adecuada pureza. Situación que fue resuelta con las investigaciones de Milstein y Köhler.

Luego de subsanados estos puntos, los próximos fueron tratar de buscar un blanco terapéutico que estuviera presente en gran cantidad en las células oncológicas o únicamente en estas, con la idea de disminuir la toxicidad en las células normales.

Uno de estos antígenos, CD20 -presente en las células B-, fue el blanco elegido para un anticuerpo monoclonal -rituximab. El rituximab no afectaba otras células del organismo. Por este motivo, era ideal para combinar con agentes quimioterápicos convencionales. Actualmente, el rituximab es parte fundamental de la terapia de muchos linfomas, aunque también se puede utilizar en patologías no oncológicas, por ejemplo, la artritis reumatoide.

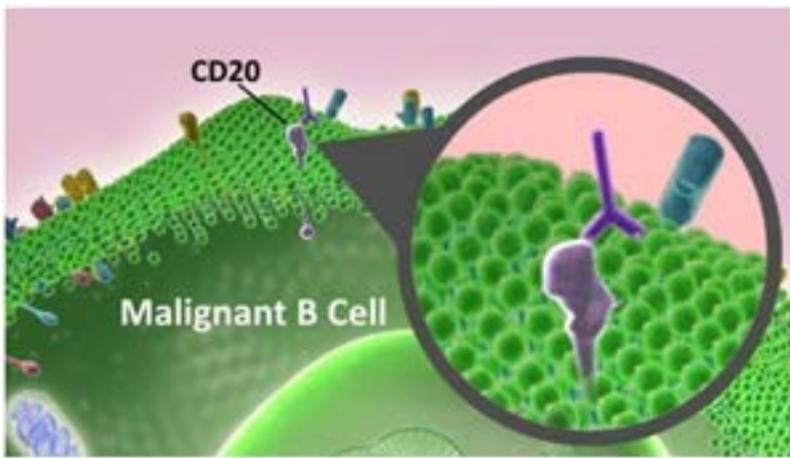
Este antígeno, CD20, (antígeno de diferenciación restringido a los linfocitos humanos B, Bp 35) es una proteína hidrofóbica transmembrana con un peso molecular de aproximadamente 35kD, que se encuentra en los linfocitos B (pre B y maduros). Este se expresa en la mayoría de las células B de los linfomas no Hodgkin, pero no se encuentra en las células madres, la células pro B, en las células plasmáticas normales u otros tejidos normales. Los CD20 regulan los primeros pasos en los procesos de activación del ciclo celular, su iniciación y diferenciación. Posiblemente tenga funciones sobre los canales de calcio. Los CD20 no se desprenden de la célula.

El *Rituximab*, es un anticuerpo monoclonal quimérico (humano/murino) cuya primera indicación fue el tratamiento de linfomas de células B refractarios o en recaída. Está formado por regiones complementarias murinas contra el antígeno CD20 (2B8) en conjunción con la cadena pesadas IgG1 que contiene regiones constantes y kappa. Este vector se clona en ovarios de hámster chinos como fuente de producción de las inmunoglobulinas. El rituximab se compone de dos cadenas pesadas de 451 aminoácidos y dos cadenas livianas de 213 aminoácidos con un peso molecular de 145 kD.

Se han propuesto varios mecanismos de acción para el rituximab. Dentro de estos se puede citar: la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); citotoxicidad celular dependiente de los anticuerpos (ADCC) y la estimulación de la vía apoptótica.

Los eventos adversos que puede provocar el rituximab son: fiebre, escalofríos, rigores, hipotensión ortostática y broncoespasmo. La fiebre es el evento adverso más común (43%), seguido de broncoespasmo. Otros eventos adversos incluyen: cefalea, náuseas, vómitos, rinitis e hipotensión. Estos, en parte, están relacionados con el número de células CD20 circulantes. Se reportaron reacciones adversas relacionadas con la infusión, que responden a la interrupción de la infusión y la restauración de esta con una disminución en la tasa de infusión. No es nuestra idea hacer un panegírico de las reacciones adversas del rituximab.

El rituximab fue desarrollado por *IDEC Pharmaceuticals* bajo el nombre de IDEC-C2B8 y fue aprobado por la FDA -1997- para el tratamiento del linfoma no Hodgkin resistente a otros esquemas de quimioterapia.



Rituximab se une con las CD20. Las proteínas CD20 se encuentran en la membrana celular y el rituximab se une a estas proteínas.

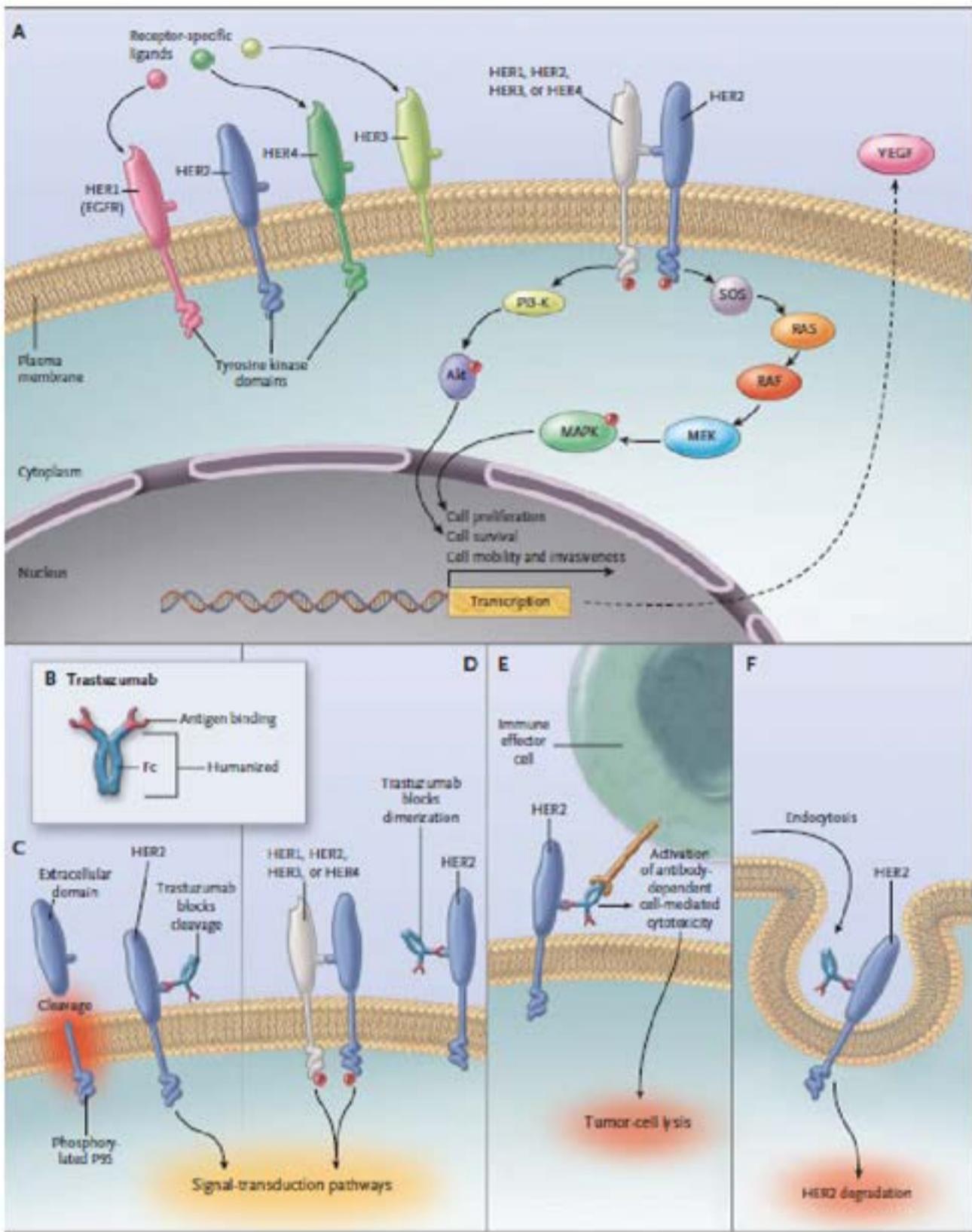
RAPID COMMUNICATION

IDEC-C2B8 (Rituximab) Anti-CD20 Monoclonal Antibody Therapy in Patients With Relapsed Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma

By David G. Maloney, Antonio J. Grillo-López, Christine A. White, David Bodkin, Russell J. Schilder, James A. Neidhart, Nalini Janakiraman, Kenneth A. Foon, Tina-Marie Liles, Brian K. Dallaire, Ken Wey, Ivor Royston, Thomas Davis, and Ronald Levy

Maloney D et al. IDEC C2B8 (rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low grade non Hodgkin lymphoma. Blood.

Trastuzumab



Mecanismo de acción del trastuzumab. *New England Journal of Medicine*

Los receptores del HER son proteínas que cubren parte de la membrana celular y comunican señales moleculares desde el exterior de la célula hacia el interior de la misma, entre otras cosas para prender o apagar algunos genes. Las proteínas del HER estimulan la proliferación celular. En algunos cánceres, el HER2 está sobre expresado y en estos casos las células tumorales se reproducen sin control.

Esta es parte de la historia del trastuzumab. Y como se repite en parte de nuestra narración, el puntapié de inicio de esta historia son los trabajos de Milstein y Köhler: el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales. Un año después de la comunicación de Milstein y Köhler (1976), los investigadores Michael Bishop (Pensilvania, 1936) y Harold Varmus (New York, 1939), (Universidad de California en San Francisco) comunicaron alteraciones en uno o más miembros de una familia de genes que provocaban la transformación de una célula normal hacia una célula cancerosa.

En ese mismo año se fundó “**Genentech**” por Robert A. Swanson (Brooklyn, 1947-1999), el que proveyó el dinero, y el Dr. Herbert W. Boyer (Pensilvania, 1936) el bioquímico. Esta empresa tendría mucho que ver con el trastuzumab.



Genentech, Inc., (**Genetic Engineering Technology**), Inc, empresa fundada en 1976 por Swanson & Boyer. Éste fue uno de los dos científicos pioneros de la tecnología de ADN recombinante. A partir de 2009, esta empresa es subsidiaria de Roche, pero opera en forma independiente. Empezó con un capital de 200.000 dólares. En 1973, Boyer y su colega Stanley Norman Cohen (Perth, 1935) demostraron la actividad de las enzimas de restricción, que pueden ser utilizadas como tijeras para cortar ciertas zonas del ADN, las que podían ser

unidas a vectores (plásmidos). Norman retornó a sus trabajos en el laboratorio de una universidad, mientras Boyer fue contratado por Swanson y fundaron Genentech. Quizás, para Norman, fue un error. Boyer trabajó con otros investigadores del *Beckman Research Institute* y este grupo fue el primero en expresar con éxito un gen humano en bacterias (somatostatina). En 1978 David Goeddel (San Diego, 1951) se incorporó a este grupo, contribuyendo a la síntesis de insulina (1978).

Los productos que ha desarrollado Genentech no solo son del campo de la oncología. Hay otras áreas terapéuticas donde, también, han producido productos. A continuación se muestra una lista de los productos que han sido producidos por Genentech: Insulina humana, Hormona de crecimiento (Protophin) [retirada del mercado en 2004], TPA (factor de tisular del plasminógeno (infarto de miocardio). Herceptin, Omalizumab (asma); Efalizumab (psoriasis); Avastin; Tarceva; Lucentis (ranibizumab) para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad (húmeda); Erivedge (vismodegib) pequeña molécula que tiene como blanco la vía de señalización del Hedgehog, etc.

Los primeros años, Genentech logró un desarrollo espectacular. Pero en un momento, la compañía se dio cuenta de que estaba produciendo medicamentos viejos en una forma moderna (por ejemplo, insulina), y por cierto, de una manera muchos más segura, si ponemos como ejemplo la hormona de crecimiento; por lo que tendría que cambiar en parte su forma de hacer negocios. Tenía que descubrir una droga desde el comienzo. Buscar blancos terapéuticos o dianas.

Tenemos que pensar que sucedía antes de la ingeniería genética. Algunas cuestiones son impensables o no las recordamos. Los problemas que teníamos con la insulina bovina y porcina, los problemas de la hormona de crecimiento y las miles de hipófisis de cadáveres que había que obtener, las nuevas enfermedades como consecuencia de esta (los priones y virus lentos), la situación que se vivió con los derivados de la sangre en pacientes con hemofilia, como la epidemia de SIDA. Nos olvidamos de todos estos problemas gracias a la ingeniería genética. La primera molécula que se sintetizó fue la insulina humana y a finales de los '80 empezó su utilización en la Argentina. La tarea de conseguir esta droga era bastante farragosa. Años después la misma situación y quizás peor sigue pasando con el pedido de anticuerpos monoclonales e inhibidores de tirosina quinasa. Para citar un ejemplo, para la síntesis de insulina -bovina y porcina- se manipulaban toneladas de páncreas de vaca y cerdo. Se obtenía medio kilo de insulina por cada 3.600 kilos de páncreas.

En 1978 se descubre el receptor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB*, HER) por Stanley Cohen (Nueva York, 1922) y colaboradores -Universidad de Vanderbilt-. [* ErbB = virus aviar de la eritroblastosis] [HER = human epidermal growth factor 2]

En 1981, dos científicos de Genentech (John McGrath & Art Levinson) clonaron y secuenciaron una porción del gen humano HER2.

En 1984, Robert Weinberg (Pittsburgh, 1942) y otros, en el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), reportan un gen, poco común, en una rata mutante que codifica una tirosina quinasa que puede producir cáncer en células, al cual bautizan "neu".

Axel Ullrich (Lauban, 1943) con el grupo de investigadores de Genentech, del *Imperial Cancer Research Fund* & Joseph Schlessinger (Topusko, 1945) del Instituto Weizmann, publican en *Nature* la secuencia completa de EGFR humano.

Ullrich redescubrió el gen descrito tiempo atrás por Weinberg, Her-2/neu, un oncogen. El problema era nuevo. Genentech estaba habituado a hacer proteínas que estaban en una concentración muy baja (insulina, hormona de crecimiento). La situación en el cáncer era diametralmente opuesta. Las proteínas estaban en una concentración muy alta.

Un año después, un equipo de Genentech (Axel Ullrich y colaboradores) clonó el gen HER2 en forma completa. Este trabajo fue publicado en *Science*. Stu Aaronson (Mount Clemens, 1942), a la sazón trabajando en el NIH, demostró que el gen HER2/neu está frecuentemente amplificado en los tumores de mama humanos.

En 1987, Michael Shepard, Ullrich y colaboradores en Genentech, desarrollaron un ratón 4D5, en forma simultánea con el Dr. Dennis Slamon (UCLA), que correlacionaba la sobreexpresión del HER2 con tumores de mama más agresivos (aproximadamente en el 25% de los pacientes). En otros trabajos (Shepard), demostraron que 4D5 podía suprimir el crecimiento de las células tumorales que sobre expresaban HER2 y, además, aumentaba la sensibilidad para ser muertas por el sistema inmune.

Faltaba una conexión. Faltaba un fármaco. En una conferencia sobre el HER2 concurre el Dr. D. Slamon (New Castle, 1948) (a la sazón, hijo de un minero), que realizó su especialización en oncología en UCLA. Slamon tenía un pequeño tesoro. Acumulaba, en gran cantidad, tejidos tumorales. La proposición fue sencilla. Slamon le solicitó a Genentech sondas de ADN para someter a un test para evaluar qué tumores tenían este gen y su grado de actividad.

Parte de la historia que sigue es conocida por casi todos. Slamon constató que el HER2 estaba muy amplificado en algunas muestras de cáncer de mama, pero no así en otras, HER2 positivo y negativo. Bastante agua corrió bajo el puente, hasta que se contó con el HERCEPTIN (una combinación de palabras: HER2, interceptar e inhibidor).

Descubrimiento

Una vez que se descubrió el HER2 y su sobre expresión, se inició una carrera para hallar una molécula que pudiera actuar sobre este receptor. Uno de los grupos más involucrado fue el Genentech Inc. Este grupo desarrolló anticuerpos monoclonales murinos dirigidos contra el dominio extracelular del HER2 y demostraron que algunos de estos anticuerpos eran capaces de inhibir el desarrollo del crecimiento de ciertas líneas que sobre expresaban el receptor HER2. Este efecto, también se observó en xerografías de cáncer de mama que sobre

expresaban el receptor. Además, se comunicó que había sinergismo entre el anticuerpo monoclonal y agentes quimioterápicos, en este caso cisplatino.

Los investigadores de Genentech desarrollaron anticuerpos monoclonales murinos que eran capaces de inhibir las células HER2+ y el más potente fue el muMAB 4D5. Este anticuerpo inhibió la proliferación de líneas celulares que sobre expresaban los valores de HER2, pero no tenía efecto o este era pequeño sobre las células sin valores elevados de HER2. Este anticuerpo monoclonal fue seleccionado para el futuro desarrollo clínico. Para disminuir el poder antigénico de este anticuerpo monoclonal, fue humanizado. Las células elegidas para su producción fueron las de ovario de hámster chino, que secretaban el anticuerpo en un medio de cultivo donde el anticuerpo era purificado. El anticuerpo quimérico fue bautizado con el nombre de trastuzumab, con un 95% de componente humano y el 5% murino, que retenía el sector de alta afinidad del epitope del HER2. HER-2 es un miembro de la familia de receptores de tirosina quinasa c-erbB que se encuentra sobre expresado entre el 20-30% de los cánceres de mama (las cifras en nuestro país son más bajas). Esta sobre expresión es un factor de mal pronóstico independiente y también puede predecir la respuesta a la quimioterapia y a los agentes endocrinos.

Ya a principios de los '80, este receptor se relacionó con el cáncer que se describió en el virus del tumor eritroblastosis aviario, que codifica un oncogen y que tiene una alta homología con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (HER-1), también conocido como ErbB1 y EGFR. Subsiguientemente, el gen denominado neu fue identificado. HER-1 y HER-2 difieren en algunos puntos, el HER-2 está localizado en el cromosoma 17; mientras que el 1 lo está en el 7. La longitud del mRNA también es distinta. La familia del receptor tirosina quinasa erbB tiene otros dos miembros (HER 3 y 4). Estos cuatro receptores tienen dominios extracelulares y transmembrana, que contienen una región intracelular con un dominio quinasa, rodeados de tirosinas con sitios de autofosforilación. Estos dominios tienen funciones diferentes, por ejemplo, el HER2 no tiene un ligando directo; mientras el HER3 no tendría una actividad quinasa intrínseca, por lo cual existe una compleja red de interacciones entre los diferentes miembros de la familia y se requiere la formación de dímeros para ejercer su acción (homo y heterodímeros). Por ejemplo, el receptor HER2 puede emitir señales mediante la formación de heterodímeros con otros miembros de la familia o formando un homodímero (dos receptores HER2). La sobreexpresión del receptor HER2 favorece la formación de homo y heterodímeros y la activación de estos receptores, que favorece el reclutamiento de diferentes proteínas en el citoplasma que a su vez, favorece la cascada cuesta abajo. El resultado final: efectos sobre el crecimiento celular, división, diferenciación, migración y adhesión.

En la mayoría de los casos la sobreexpresión del HER2 está causada por la amplificación del gen HER2, que da como resultado un aumento en los valores de ARNm.

La amplificación del gen HER2 se puede ver claramente en el desarrollo del carcinoma ductal infiltrante, como así también en el carcinoma ductal *in situ*.

En 1987 Slamon y otros examinaron muestras de tumor en 86 pacientes con cáncer de mama con compromiso axilar y describieron que la presencia de la sobre expresión de HER2 era un factor adverso independiente. Estos resultados fueron corroborados dos años después con una muestra más grande.

En 1992, Genentech presentó un IND (Investigational New Drug Application) ante la FDA y se iniciaron los ensayos clínicos en fase I.

Una de las primeras mujeres en recibir el Herceptin fue Bárbara Bradfield, de 48 años de edad, que por autoexamen mamario se descubrió un tumor en la mama con compromiso axilar. Cirugía y luego adyuvancia. En poco tiempo tuvo una recaída supraclavicular. El médico tratante le propuso quimioterapia, a lo que la paciente se negó. Prefería realizar medicina alternativa. El médico tratante le solicitó una muestra de tejido para testear la presencia de HER2, a lo que la paciente accedió no de muy buena gana.

El tumor fue HER2 positivo. En esos tiempos se iniciaba la fase I de trastuzumab, por lo cual el Dr. Slamon (a cargo del protocolo) trató de convencer a la paciente para incluirla en el protocolo. Al principio se negó y luego aceptó su participación en el ensayo. Durante el tiempo que tomó la decisión de participar en el ensayo terapéutico, la paciente presentó una franca progresión (metástasis pulmonares).

Bardfield fue una de las primeras mujeres en ser tratados con un esquema de trastuzumab + cisplatino. Además, Bardfield era la única mujer con enfermedad evaluable a la punta de los dedos (tenía adenopatías cervicales). Estas adenopatías fueron palpadas por el resto de las pacientes cual ritual de iniciación. Quince días luego de la primera dosis, el tumor empezó a tener cambios, no estaba tan duro y disminuyó en su tamaño. Bardfield fue la mujer que presentó la mejor respuesta. Siete mujeres debieron abandonar el ensayo clínico por diversos motivos. Muchos años después, permanece viva sin evidencia de enfermedad.

En 1993, Genentech inició dos estudios clínicos en fase II, en los que se evaluó al anticuerpo anti-HER2 como agente único o en combinación con quimioterapia en pacientes recaídos.

En 1995, se ponen en marcha estudios más importantes (fase III) en pacientes con cáncer de mama que sobre expresan HER2, tanto en adyuvancia como en pacientes con enfermedad avanzada.

En 1996, investigadores del MSK publicaron un artículo en el JCO, donde demostraron que el anticuerpo era clínicamente activo en mujeres con cáncer de mama que sobre expresaban el HER2-neu.

Phase II Study of Weekly Intravenous Recombinant Humanized Anti-p185^{HER2} Monoclonal Antibody in Patients With HER2/*neu*-Overexpressing Metastatic Breast Cancer

By José Baselga, Debasish Tripathy, John Mendelsohn, Sharon Baughman, Christopher C. Benz, Lucy Dantis, Nancy T. Sklarin, Andrew D. Seidman, Clifford A. Hudis, Jackie Moore, Paul P. Rosen, Thomas Twaddell, I. Craig Henderson, and Larry Norton

Baselga J y colaboradores. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti - p188HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu - overexpressing metastatis breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 1996

Genentech se unió a la empresa DAKO para desarrollar un test comercial para la identificación de pacientes que sobre expresaban el gen HER2.

En 1998, Genentech solicitó la licencia biológica de aplicación (BLA) para el Herceptin. La FDA designó al Herceptin como droga "Fast Track" para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Durante los primeros estudios clínicos, algunos pacientes presentaron episodios de insuficiencia cardiaca. Algunos de estos, además, recibieron antraciclinas. Este fue uno de los fantasmas del trastuzumab durante los primeros tiempos. Actualmente, no es problema grave si se diagnostica precozmente.

En mayo de 1998, se presentaron en la reunión de ASCO los resultados de una Fase III. Estos demostraron que trastuzumab en combinación con quimioterapia aumentaba la tasa de respuesta y el tiempo a la progresión de la enfermedad.

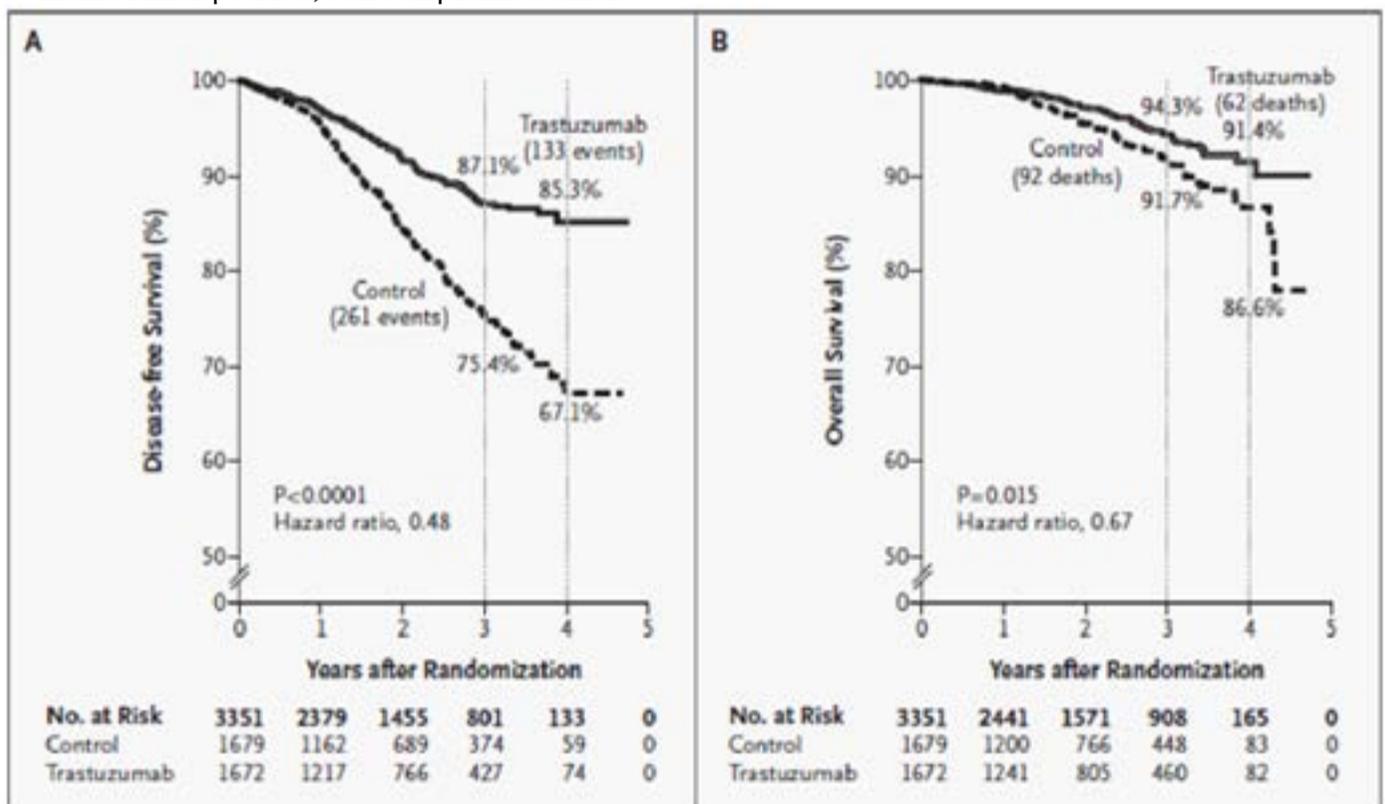
Genentech y Roche firmaron un acuerdo, el cual la daba a Roche los derechos de comercialización, exclusivos, para vender el producto fuera de los EE.UU.

La FDA aprobó el trastuzumab para mujeres con cáncer de mama metastásico que sobre expresan la proteína HER2. Indicado en primera línea de cáncer de mama avanzado, en forma conjunta con quimioterapia con paclitaxel en pacientes que recibieron una o más líneas de quimioterapia. Además, fue aprobado el test Dako HercepTest para el diagnóstico de pacientes con sobre expresión del HER2.

El trastuzumab fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento del cáncer de mama. En 2000, fue aprobado por la Comunidad Europea.

Se inició el enrolamiento (fase III) en ensayos clínicos para evaluar el potencial de trastuzumab en el tratamiento adyuvante en estadios precoces de cáncer de mama en mujeres con sobreexpresión del HER2.

En febrero de 2006, la FDA aprobó al trastuzumab como parte del tratamiento de los regímenes que contienen doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel como terapia adyuvante de los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo, con compromiso axilar.



Romond E.H., Perez E.A., Bryant J., et al. N Engl J Med 2005; 353:1673-1684

En 2008, la FDA, basados en los resultados a un año de HERA, aprobó el uso de trastuzumab en la adyuvancia de cáncer de mama en mujeres que sobre expresan el HER2, con axila positiva o no (receptores hormonales negativos), luego de un esquema de poli-quimioterapia basados en antraciclinas. El trastuzumab puede administrarse como agente único cada tres semanas, con una duración de un año.

Además, basándose en los resultados del BCIRG 006, la FDA aprobó dos regímenes que contienen trastuzumab como adyuvancia en el estadio precoz del cáncer de mama HER2 positivo o axila negativa:

Trastuzumab en combinación con docetaxel y carboplatino

Doxorrubicina, ciclofosfamida y docetaxel.

En 2010, la FDA aprobó trastuzumab en combinación con cisplatino y capecitabina ó 5-fluorouracilo para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastro-esofágica que sobre expresan HER2 y que no recibieron tratamiento para enfermedad avanzada.

Por ahora, el trastuzumab es el único anticuerpo monoclonal aprobado en situación de adyuvancia. No pasó lo mismo con los otros anticuerpos monoclonales. Algunos de ellos, bevacizumab y cetuximab, arrojaron resultados negativos cuando se utilizaron en adyuvancia en cáncer de colon. Todavía nos queda un largo camino por recorrer.

Nuestro armamento aumentó en forma considerable en los últimos años. Algunos de estos anticuerpos han modificado nuestra conducta en forma notable. Además, provocaron importantes cambios en la supervivencia de los pacientes. En algunos podemos hablar de cura. Lamentablemente, no en todos.

Otro ladrillo en la pared

Desde no hace mucho tiempo, contamos con los anticuerpos monoclonales para el tratamiento de enfermedades onco-hematológicas. Estos están dirigidos contra el dominio extracelular de un receptor de la membrana celular o con un factor soluble, como el caso del bevacizumab. Los resultados en el tratamiento son variables. Por el momento, ninguno de estos produce la curación de pacientes, si son utilizados como única droga. Ahora bien, ¿podremos lograr anticuerpos biespecíficos? ¿Qué puedan actuar sobre los receptores o sobre un factor soluble y un receptor?

Los anticuerpos biespecíficos son estructuras que combinan elementos para el reconocimiento de dos o más antígenos, por lo cual son capaces de unirse a dos o más blancos.

Primera generación de anticuerpos biespecíficos

A principios de los '80, se realizaron hipótesis sobre los anticuerpos biespecíficos. Los primeros ensayos clínicos se llevaron a cabo en los '90. Ninguno de estos tuvo impacto significativo en el curso clínico de la enfermedad. Dos fueron las limitaciones; una, factores de producción. Era difícil la producción de grandes cantidades de anticuerpos monoclonales, que los lotes de producción fueran similares entre sí. El otro punto era la falta de eficacia de los fragmentos de anticuerpos murinos. En estos pacientes se observó la respuesta HAMA, que disminuía en forma considerable la eficacia de estas moléculas y dificultaba de manera importante las administraciones múltiples.

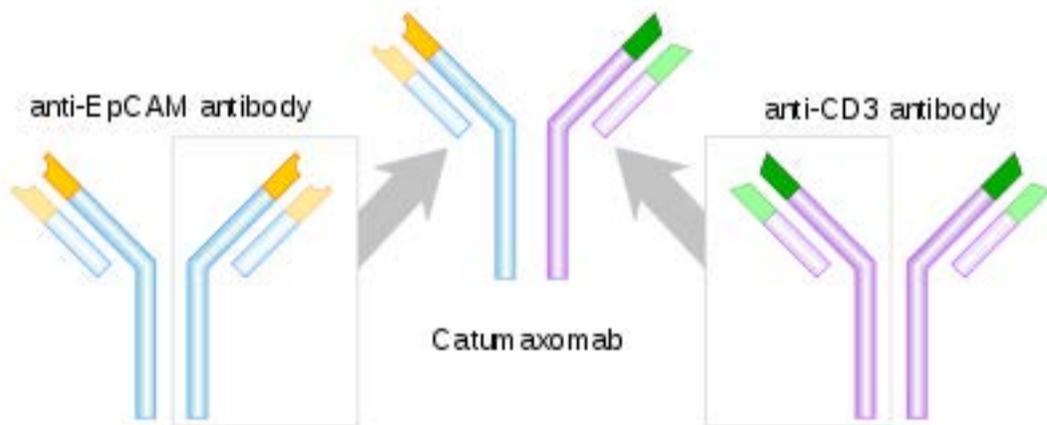
Tri anticuerpos monoclonales

Si la situación de los anticuerpos biespecíficos no fue del todo lo que se esperaba, los resultados con los tri anticuerpos fue totalmente distinta. En 1995, Lindhofer y otros publicaron un artículo donde se describían los mayores avances en la producción de anticuerpos biespecíficos. En este caso, recurrió a combinaciones originales (ratón y rata), del cual, en forma sorprendente, el resultado de este híbrido rata/ratón (porción Fc) interactuaba eficientemente con los receptores Fc humanos. Estos investigadores, mediante esta técnica, crearon un anticuerpo anti CD3 y anti EpCAM (CD326), que era capaz de unirse con las células blancas y con las células T y también de activar a las células dendríticas y estimular la fagocitosis de las células tumorales mediante los macrófagos.

Catumaxomab (Removab) fue el primer anticuerpo (en este caso trifuncional) en ser aprobado por las autoridades regulatorias y está indicado para el tratamiento de la ascitis maligna. Se une a los antígenos CD3 y EpCAM (la droga fue aprobada para el tratamiento de la ascitis maligna en pacientes con EpCAM positivo, de no ser recomendada la terapia estándar). La vía de administración es la intraperitoneal.

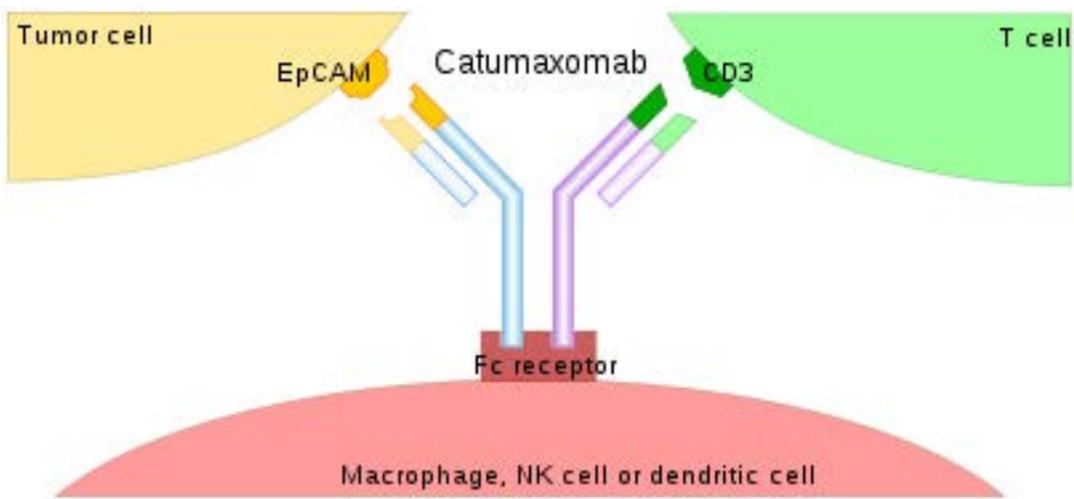
EpCAM está expresado, fundamentalmente, en el adenocarcinoma, ciertos tipos de carcinoma de células escamosas, retinoblastoma y hepatocarcinoma. Además, EpCAM se encuentra en las células madre tumorales, lo que lo posiciona como marcador tumoral.

La estructura química, catumaxomab, consiste en una mitad (cadena liviana y pesada) de un anticuerpo contra EpCAM y otra mitad con un anticuerpo anti CD3, por lo cual esta molécula se une contra el EpCAM y CD3. Además, la región Fc se puede unir con el receptor Fc de otros anticuerpos, formando un anticuerpo trifuncional.



Mecanismo de acción

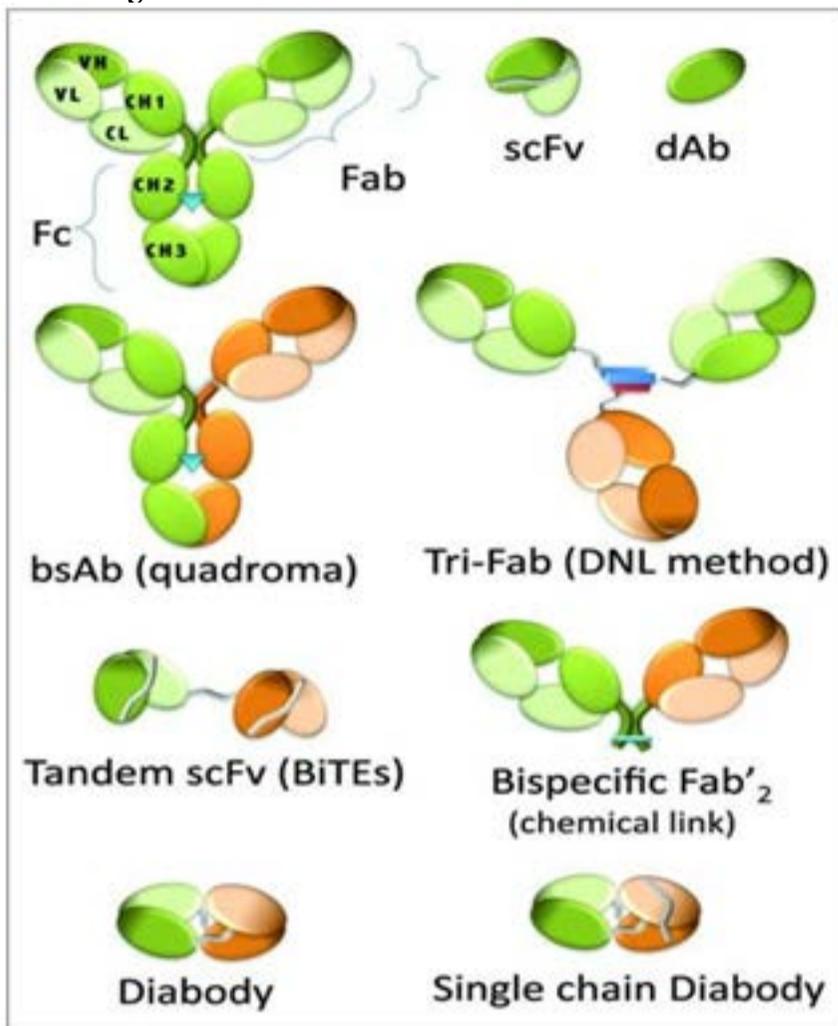
Varios tipos de células expresan EpCAM (molécula de adhesión de la célula epitelial) sobre su superficie. Mediante la unión a esta células por un brazo, a un linfocito T por el otro y a una célula presentadora de antígenos (macrófago, *natural killer* o célula dendrítica) a través de la cadenas pesadas, se dispara una reacción inmunológica contra las células cancerosas.



La disminución o remoción de las células cancerosas de la cavidad abdominal puede disminuir el volumen tumoral, que es la causa de ascitis en los pacientes con cáncer.

Luego del catumaxomab, otros anticuerpos en ser desarrollados fueron: ertumaxomab, Bi20 (Lymphomum o fBTA05), etc.

La nueva generación



Un anticuerpo convencional se representa en verde (claro en cadena ligera, oscura de la cadena pesada, el triángulo azul indica el sitio de glicosilación) y los fragmentos derivados (las áreas sombreadas representan los sitios de unión). El color naranja simboliza una especificidad diferente.

En los '90, los avances en la ingeniería de producción de anticuerpos nos dieron las soluciones para subsanar los problemas en el diseño de anticuerpos, permitiendo la producción de pequeños fragmentos de anticuerpos, que mantienen la actividad de la molécula. Un fragmento es la cadena variable del fragmento (scFv) que se realizó mediante la asociación del dominio variable de la cadena liviana y pesada mediante la unión peptídica. Dos formatos han sido extensamente estudiados, tandem scFv (TaFv), donde hay dos fragmentos de scFv unidos a un péptido extra. Esta molécula puede producirse en células mamarias. Otra modificación, es la reducción del tamaño del péptido de unión entre los dominios variables, que origina un anticuerpo biespecífico compacto, *diabody* (Db).

BiTEs – Células T biespecíficas

Otro tipo de tandem scFv con actividad sobre la células T son los BiTEs (*bispecific T cell Engagers*), que se realizaron mediante la fusión de un anticuerpo anti CD3 y anti TAA sc Fv. Una de las características de este anticuerpo es la baja concentración que se requiere para lograr actividad anti-tumoral.

Como conclusión, podemos decir que estas nuevas moléculas, los tri anticuerpos y los BiTEs, empiezan a demostrar resultados interesantes.

La última de estas nuevas moléculas en ser aprobada fue el *blinatumomab* (Blinicyto) en diciembre de 2014, el cual está indicado para el tratamiento de la LLA Philadelphia negativo en recaída o en refractario. Por sus características, se trata de un BiTE (el primero en ser aprobado por el FDA). La aprobación se basó en los resultados de un estudio clínico en fase 2.

Los nib

Otra división histórica que podemos hacer es con el *Imatinib*. Nos parece que hay un antes y un después en el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC).

Si bien la leucemia se conocía desde hace mucho tiempo, y hasta se conecta con Sherlock Holmes.

Arthur Conan Doyle. (Edimburgo, 1859 – 1930).

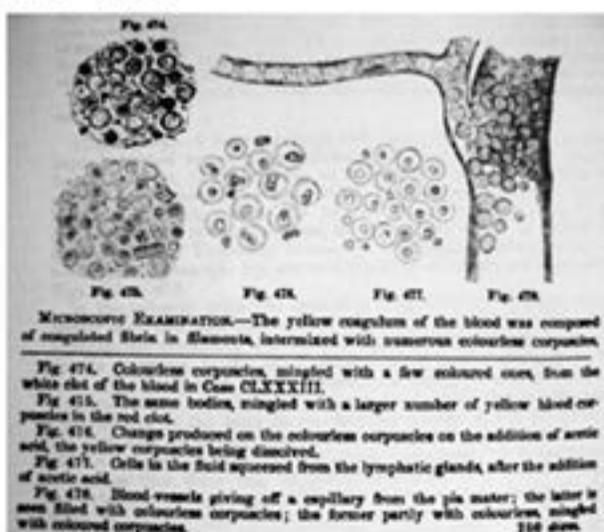


Parte de la historia la comentamos anteriormente. Es el primer paciente descrito en la historia con diagnóstico de LMC, John Menteith. Este fue presentado al Dr. John Hughes Bennett (Exeter, 1812 – 1875), quien como si fuera el Dr. House de esa época se encargó de la autopsia del paciente y la publicación del caso. Además, el Dr Bennett fue el primero que describió la aspergilosis en humanos.

Leucemia mieloide crónica

1845: Bennett describe la leucemia mieloide crónica

Bennett J: Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood. *Edinburgh Med Surgical J* 1845, 64:413–423.

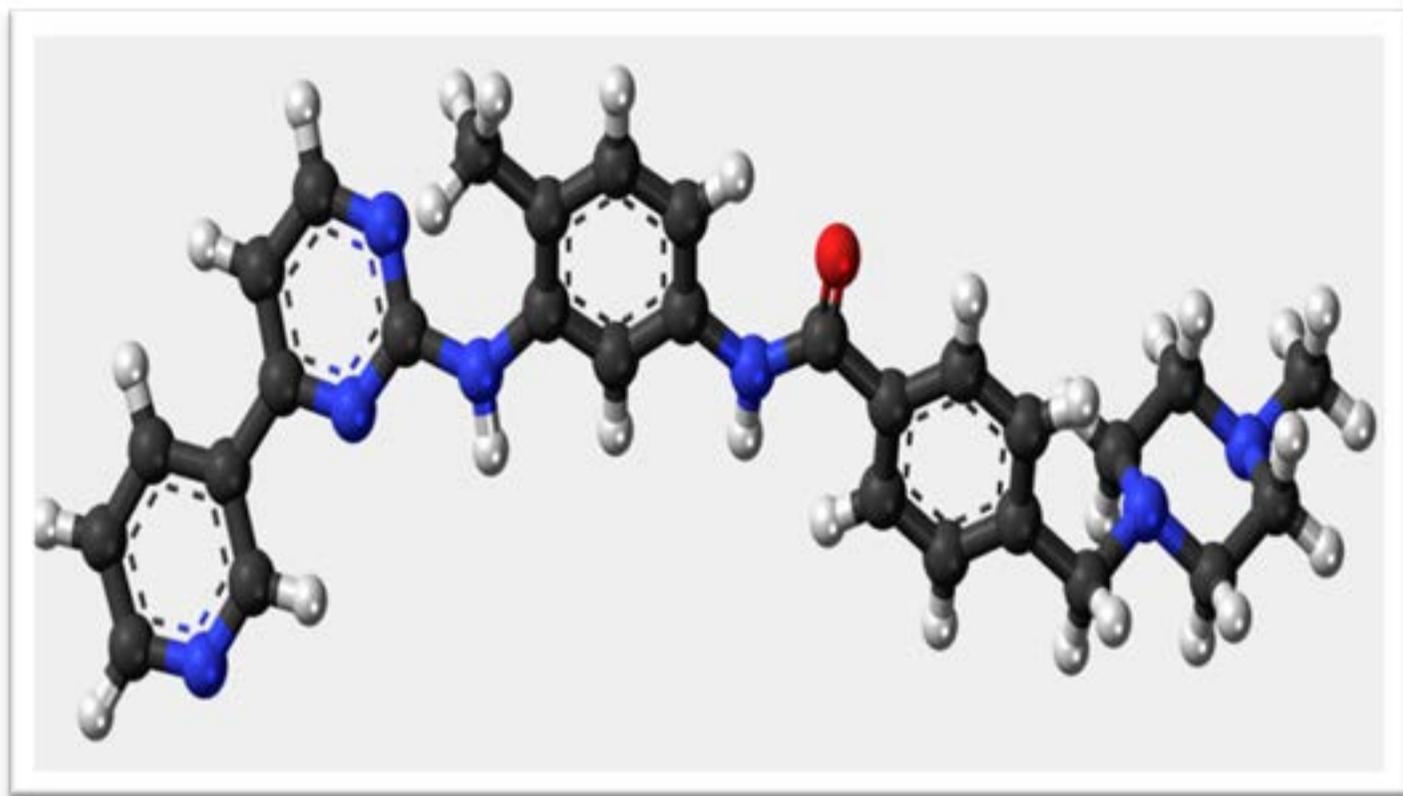


Caso de hipertrofia del bazo e hígado en el cual la muerte ocurrió a partir de la supuración de la sangre (Bennett, 1845)

En 1882, el Dr. Arthur Conan Doyle, médico en el hospital de Birmingham, envió una carta al *The Lancet* sobre un paciente con una leucocitemia. En esta, describía el caso de un hombre de 29 años con una esplenomegalia masiva. En un principio se pensó en malaria. El paciente fue tratado con hierro y quinina. Sin ningún tipo de resultado, lo que era elemental, se cambió el tratamiento a una combinación de arsénico con yodo y clorato de potasio. La evolución fue fatal.

En 2006, Brian Druker (1955) y sus colaboradores mostraron la eficacia del imatinib, una droga diseñada

contra un blanco específico (inhibidor de la tirosina kinasa -TKI-), una anomalía molecular de la LMC. Este trabajo sembró la esperanza de transformar al cáncer en una enfermedad crónica. Desde ese entonces, se observó una increíble transformación en la aprobación de drogas oncológicas y hematológicas. Durante los últimos años, se han aprobado decenas de drogas contra blancos específicos, *targeteadas*, disminuyendo en forma considerable las drogas farmacológicas.



Imatinib

Esta droga es comercializada por el laboratorio Novartis, como Gleevec o Glivec, dependiendo del territorio donde ocurrió el registro (Canadá, USA, en el primer caso; y Australia, Europa y América Latina en el segundo). La diferencia en el nombre fue un reclamo ante la FDA, ya que en EE.UU. había una droga para el tratamiento de la diabetes que se llamaba Glyset. También llamado por su nombre de investigación (STI-571), es un inhibidor de tirosin quinasa que está indicado en el tratamiento de varias enfermedades, siendo la más frecuente la LMC.

No es objeto de este libro explicar el mecanismo de acción de este fármaco, solamente digamos que es un inhibidor de una enzima -tirosina quinasa- que al ser inhibida su acción, impide la cascada de señales que son necesarias para el crecimiento del tumor y la supervivencia de este. Por la acción del imatinib la célula muere (apoptosis).

Historia



Time

Imatinib (STI 517) fue desarrollado en los finales de los '90 por científicos de Ciba-Geigy (que se unió con Sandoz en 1996, formando Novartis), por un equipo liderado por Nicholas Lydon, que incluía a Elisabeth Buchdunger y Jürg Zimmerman, y su utilización en la LMC fue llevada a cabo bajo la tutela de Brian Druker, oncólogo de Oregon Health & Science University, quien fue el líder de los ensayos clínicos que confirmaron

la eficacia de imatinib en LMC. Otros investigadores que fueron de importancia en el desarrollo del Imatinib fueron: Carlo Gambacorti-Passerini (Milán, 1957), hematólogo de la Universidad de Milán, John Goldman (Londres, 1938-2013) del *Hammersmith Hospital*, Londres y por Charles Sawyers (Nashville, 1959) del MSK, Nueva York.

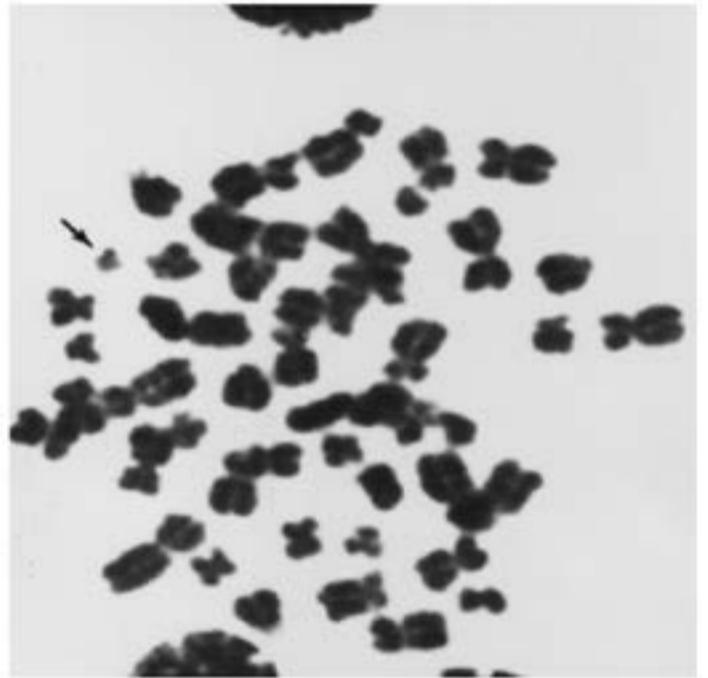
Imatinib fue desarrollado como una droga de diseño. Luego del descubrimiento del cromosoma Philadelphia, los investigadores cribaron cientos de moléculas en las librerías a fin de encontrar una droga que pudiera inhibir a esta proteína. Estos identificaron a los 2 fenilamino pirimidina. Este compuesto fue testeado y modificado por la introducción de grupos benzamida y metilos, que aumentaron la capacidad de unión, dando como resultado el imatinib.

Se registró la patente del imatinib y varias de sus sales en abril de 1992 y casi un año después se patentó en los EE. UU. y otras ciudades europeas. En julio de 1997, Novartis patentó en Suiza la forma beta cristalina del imatinib (mesilato de imatinib). Y esta es la forma actual de la droga.

El primer ensayo clínico se realizó en 1998, siendo aprobada por la FDA en mayo de 2001, solamente dos meses y medio luego que la NDA (“*new drug application*”) fuera presentada.

La historia del imatinib se inició 40 años antes de su descubrimiento, cuando científicos de la Universidad de Pennsylvania descubrieron anomalías cromosómicas en la sangre de pacientes con LMC, el cromosoma Philadelphia.

1960 Peter Nowell y David Hungerford



Nowell P, Hungerford D: A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960, 132:1497.

No fue hasta 1980, cuando estuvo disponible el mapa genético y científicos de la Universidad de Chicago descubrieron que la anomalía cromosómica producía una enzima (quinasa) que producía el cáncer. Con esta enzima como blanco terapéutico, investigadores en Suiza, inventaron y testearon más de 400 moléculas para encontrar una molécula que actuara sobre esta enzima sin afectar a enzimas similares en las células sanas. Luego de dos años de ensayos, estos desarrollaron una molécula que fue conocida con el nombre de Gleevec. Luego de ocho años de ensayos de seguridad y desarrollo, los científicos estuvieron en situación de tratar a los pacientes con esta droga, Se encontraron con resultado dramáticos. Casi todos los pacientes respondieron a la droga, con un perfil de toxicidad por demás aceptable.

A principios de los '90, Dra. Buchdunger (bióloga) y el Dr. Zimmerman (bioquímico), aceptaron el desafío de ser los líderes del equipo de inhibición de la tirosin quinasa.

Años antes, en 1976, un equipo de investigadores japonés, que investigaba sobre venenos en bacterias marinas, descubrió en forma accidental, una vez más, una molécula llamada estaurosporina, la cual inhibía a docenas de quinatas. Esta molécula era incapaz de distinguir entre las quinatas, activas o inactivas en la mayor parte de las células.

Con esta molécula en mente, los investigadores Buchdunger y Zimmermann iniciaron una serie de experimentos, básicamente “ensayo y error”, como en la época de Ehrlich:

“Era lo que hace un cerrajero cuando trata de que una llave encaje en la cerradura. Cambia la forma de la llave y la prueba. ¿Encaja? Si no, vuelve a cambiarla”. Zimmermann

Otro ladrillo fue el descubrimiento realizado por la Universidad de Chicago, explicando que la parte perdida del cromosoma corto se movió y fusionó con otro cromosoma. En base a este hallazgo, se pudo hallar una proteína que provocaba el cáncer, conocida con el nombre de “Bcr-Abl”. Entre 1986 y 1987, varias publicaciones en *Science* identificaron a esta proteína como una tirosin quinasa, enzima de suma importancia que entre otras cosas participa en la regulación del crecimiento y la división celular. Como resultado de la acción de esta

proteína, existe una interferencia en la señal que regula la producción de glóbulos blancos, aumentando de un modo significativo.

Hay que tener presente que el éxito de esta molécula se debe en gran parte a que un solo paso metabólico puede causar la enfermedad -LMC-.

Lo que sigue no difiere muchos de lo que pasó con Slamon. En el Dana-Farber (Boston), un joven médico a punto de terminar su residencia, llamado Brian Druker, estaba muy interesado en esta patología. En el medio existieron algunos problemas legales. Con lo cual, el inicio de los ensayos clínicos se postergó algún tiempo. En 1993, Druker se mudó de Boston hacia Oregon, donde montó su propio laboratorio. Reinició las conversaciones con -en ese entonces- Ciba-Geigy, que le envió algunas muestras de inhibidores de la tirosina quinasa. Tengamos presente que en esos años el único tratamiento efectivo para la LMC era el trasplante alogénico de médula ósea. Las demás terapias, interferon, arabinosido de citocina, la combinación de estas dos drogas, etc., eran (en la mayoría de los casos) meramente paliativos.

En el verano de 1993, Druker inició sus experimentos. Primero en cultivos celulares, luego en animales de laboratorio y por último en la médula ósea de un paciente con LMC. Los resultados fueron espectaculares y fueron publicados en la revista *Nature Medicine*.

Pero las fusiones de las empresas farmacéuticas, retrasaron el inicio de los ensayos clínicos. Novartis no deseaba gastar (invertir) decenas de millones de dólares en una nueva molécula que trataría pocos miles de pacientes. En 1998, Novartis finalmente accedió a entregarle a Druker algunas muestras de GCP57148, para realizar ensayos clínicos para un máximo de 100 pacientes.

La teoría de Druker fue que si se podía inhibir esta quinasa con una droga, se podría controlar a la enfermedad con un pequeño efecto sobre las células normales. El Dr. Druker fue uno de los primeros en demostrar los efectos del imatinib en pacientes con LMC en fase crónica, donde se llegó a lograr un 90% de remisión completa hematológica.

Los resultados en los primeros pacientes fueron espectaculares.

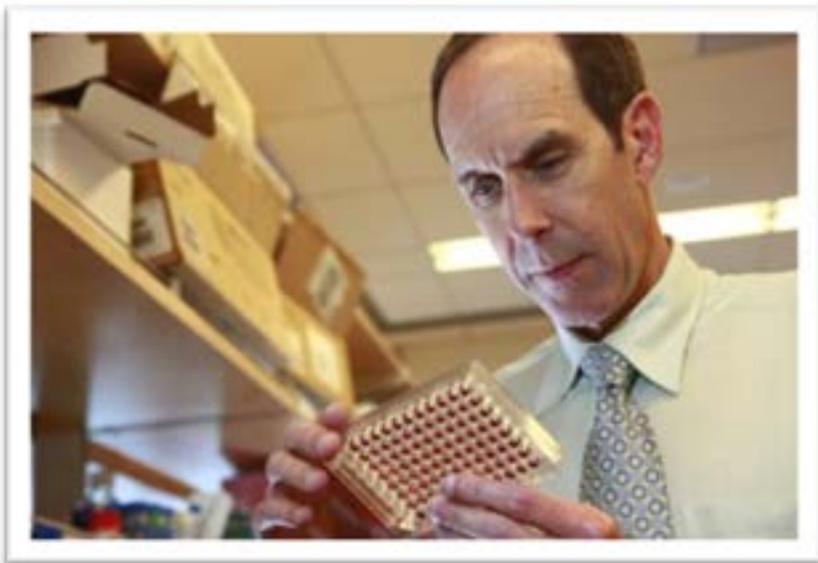
En tal caso podemos citar un comentario de H. Kantarjian (MD Anderson):

“Antes del año 2000, cuando atendíamos a pacientes con LMC, les decíamos que tenían una enfermedad muy mala, su curso era fatal, el pronóstico no era alentador, con una probable supervivencia media de tres a seis años. La terapia de rigor era el trasplante alogénico y no había tratamiento alternativo. Hoy, cuando atiendo a un paciente con LMC, le digo que la enfermedad es una leucemia indolente con un pronóstico excelente y que el enfermo podrá, de ordinario, disfrutar de su período de vida funcional siempre que tome un medicamento oral, imatinib, hasta el fin de sus días.”

El primer estudio en fase I se inició en junio de 1998. Estos resultados fueron excelentes. Las noticias sobre la efectividad de la droga se diseminaron rápidamente. Uno de los casos para mencionar es el de la Sra. Susan McNamara, quien fue diagnosticada con LMC en marzo de 1998. Comenzó a realizar las terapias estándares para esos tiempos, hidroxiurea + interferón. La toxicidad del tratamiento fue importante. Trató de enrolarse en algún estudio clínico con imatinib, sin poder lograrlo (en esos momentos la cantidad de droga era muy escasa). Pensando la diferencia que podría tener con el imatinib, Suzan inició una campaña por Internet, llegando a sumar 4.000 firmas. Fue enviada a Dan Vasella, CEO de Novartis. En ella la Sra. McNamara solicitaba que los estudios se llevaran a cabo con una mayor cantidad de pacientes.

Novartis le asignó prioridad al desarrollo de imatinib. La Sra. McNamara tuvo acceso a la droga. La enfermedad, LMC, remitió. La Dra. McNamara obtuvo su doctorado en medicina experimental de la Universidad McGill. Sus estudios se focalizaron en mecanismos de resistencia para el tratamiento de enfermedades malignas. Luego continuó trabajando en la organización de investigación clínica de Québec a cargo de la coordinación de todo lo relacionado con los ensayos clínicos. Tuvo una activa participación en ayudar a pacientes con LMC a tener acceso a la medicación.

Los resultados positivos de los ensayos clínicos lograron que la FDA aprobara la droga el 10 de mayo de 2001. Gleevec fue aprobado para el tratamiento de la LMC cromosoma Philadelphia positivo en fase crónica, fase acelerada o crisis blástica, ante la falla del tratamiento con interferón.



Brian J. Druker

El Dr. Druker le cambió la cara al tratamiento de la LMC, una enfermedad con una escasa supervivencia, al

formar parte del desarrollo del imatinib. El Dr. Druker fue el primero en identificar el potencial del STI 571. Ya en 1996, este y sus colegas publicaron lo que sería una investigación innovadora en la revista *Nature Medicine*, donde se observó una disminución en el número de colonias BCR-ABL en sangre y médula ósea de los pacientes con LMC en más del 90%. Cinco años más tarde, se publicó en el *New England Journal of Medicine* un estudio clínico aleatorio que demostró la superioridad de imatinib vs. interferón + dosis bajas de citarabina en LMC en fase crónica de reciente diagnóstico.

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia

Stephen G. O'Brien, M.D., Ph.D., François Guilhot, M.D., Richard A. Larson, M.D., Insa Gathmann, M.Sc., Michele Baccarani, M.D., Francisco Cervantes, M.D., Jan J. Cornelissen, M.D., Thomas Fischer, M.D., Andreas Hochhaus, M.D., Timothy Hughes, M.D., Klaus Lechner, M.D., Johan L. Nielsen, M.D., Philippe Rousselot, M.D., Josy Reiffers, M.D., Giuseppe Saglio, M.D., John Shepherd, M.D., Bengt Simonsson, M.D., Alois Gratwohl, M.D., John M. Goldman, D.M., Hagop Kantarjian, M.D., Kerry Taylor, M.D., Gregor Verhoef, M.D., Ann E. Bolton, B.Sc.N., Renaud Capdeville, M.D., and Brian J. Druker, M.D., for the IRIS Investigators*

O'Brien S y colaboradores. *Imatinib compared with interferón and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. New England Journal of Medicine*

Este inhibidor de tirosin quinasa fue el primero de una larga lista de drogas. Ninguna, quizás por el momento, alcanzó el terremoto causado por el imatinib. Dentro de la misma enfermedad, LMC, existen otras drogas que en algunos casos superaron algunos objetivos del imatinib, como dasatinib y nilotinib (por ejemplo: respuesta citogenética completa a los 12 meses, respuesta molecular). Sin embargo, y quizás la historia sea un poco conocida, no hay diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global entre dasatinib e imatinib. No solo en el campo de la hematología se han desarrollado este tipo de moléculas. En los tumores sólidos, también existen una gran cantidad de estas drogas. No es nuestra idea hacer un desarrollo de todas, pero a guisa de comentario, citaremos algunas: sorafenib, sunitinib, pazopanib, erlotinib, gefitinib, crizotinib, etc. Desde ya pedimos perdón si nos olvidamos de algunas de estas. No fue nuestra intención.

El campesino gallego

La vida de Manuel -el campesino gallego-, mi padre, no fue del todo fácil. Nació en 1926 en una zona rural pobre de Pontevedra (Galicia). Fue mellizo. Su hermano murió al día siguiente. Nunca supe su nombre. Manuel nunca me lo dijo, ni hablo de él. Estrella -su madre- murió cuando tenía 6 años (previo a quedar tuerta por la cornada de un buey). El padre, bien gracias, nunca existió. A mi tío Serafín lo mataron en la Guerra Civil Española, pese a faltarle casi todos los dedos de una mano, la que le servía para disparar. La cuestión es que Manuel se quedó solo desde muy pequeño, sin familia, sin comida (algo de hambre pasó) y sin futuro. Tareas del campo, labrador. Estudió algunos años, muy pocos. Creo que la primera vez que comió seguido fue durante la milicia, que fueron dos años. A poco de terminar el servicio militar, el hambre lo mudó de continente. Como muchos, con dos duros llegó a la Argentina. Empezó como lavacopas en la Fundación Eva Perón y poco a poco fue progresando (la cultura del trabajo). Nunca habló de España, de su niñez, adolescencia o su vida en esos años. Sentía odio por Franco.

En 1972 tuvo un episodio de hematuria. No había muchos estudios para realizarse en esos años. Creo, y no estoy seguro, que le hicieron una pielografía. Conclusión: nefrectomía radical derecha, que le dejó una cicatriz que impresionaba. Diagnóstico: cáncer de riñón. Luego radioterapia en el lecho renal. Hasta 1980, sin síntomas. En abril de ese año, paresia braquial derecha, luego crural, que evolucionó a plejía. Metástasis en SNC. Progresión del cáncer renal o cáncer de pulmón. Nunca lo sabré y a esta altura no tiene importancia. Conducta: le propusieron quimioterapia, doxorubicina. Elena, su mujer, se negó (creo que la decisión fue la más

acertada). En julio de ese año, Manuel murió.

Unos cuantos años más tarde, la oferta de drogas para el cáncer de riñón es impresionante. Igualmente, no creo que hubiera cambiado la historia de Manuel, el campesino gallego al que sigo extrañando.

Algunas deudas

El tabaco

El cigarrillo mata por año millones de personas, de forma directa o indirecta. Si bien se atribuye a los estadounidenses el descubrimiento de la relación entre el tabaco y el cáncer de pulmón, hay trabajos previos que demostraron tal correspondencia. En la Argentina, el Dr. Angel Roffo (Buenos Aires, 1881-1947) había llegado a esa conclusión décadas antes. También llegaron a los mismos resultados investigadores en la Alemania nazi. Hay nuevas “propiedades” del cigarrillo que han sido publicadas en el *New England Journal of Medicine*. En esta revista, se estima que en los EE.UU. mueren por causas relacionadas al tabaco más de 480.000 personas. Sin embargo, se piensa que este número está subestimado, entre otras situaciones porque se consideran solo 21 enfermedades que son causadas por el tabaco. Se estima que el tabaco está relacionado con 12 diferentes tipos de cáncer. Existen otras asociaciones entre el tabaco y otras enfermedades reportadas por el Reino Unido y el *Million Women Study*.

Dentro del tópico que nos interesa, en este estudio se encontraron asociaciones significativas entre el tabaco y la muerte por cáncer de mama y próstata. El grupo de investigación no encontró, por el momento, asociación entre el cigarrillo y el cáncer de mama. Pero, sí, encontró una relación entre el aumento en la mortalidad en las mujeres con cáncer de mama y fumadores, riesgo que aumentaba en forma significativa con la intensidad del hábito de fumar y disminuía luego de la suspensión del hábito de fumar. Existe el problema de los factores confundidores (sesgos), como la ingesta de alcohol. También deben considerarse otros factores confundidores, como la diferencias en el cribado o terapia, etc. Se necesitan estudios adicionales para tratar de clarificar esta situación.

La mortalidad en el cáncer de próstata fue un 43% mayor en los fumadores con respecto a las personas que nunca habían fumado. De la misma manera que en cáncer de mama, no existe suficiente evidencia para relacionar al tabaco como factor de riesgo para el cáncer de próstata.

SPECIAL ARTICLE

Smoking and Mortality — Beyond Established Causes

Brian D. Carter, M.P.H., Christian C. Abnet, Ph.D., Diane Feskanich, Sc.D.,
Neal D. Freedman, Ph.D., Patricia Hartge, Sc.D., Cora E. Lewis, M.D.,
Judith K. Ockene, Ph.D., Ross L. Prentice, Ph.D., Frank E. Speizer, M.D.,
Michael J. Thun, M.D., and Eric J. Jacobs, Ph.D.

Carter B y colaboradores. *Smoking and Mortality. Beyond established causes. N Engl J Med* 2015.

El tabaco, producto originario de las Américas, era consumido desde hace siglos por los indios de la región, sobre todo en actos rituales y restringidos a los chamanes. Este producto, para algunos podría ser llamado oro verde, produjo ganancias y fortunas incalculables para ciertas personas. Sin embargo, creemos que produjo más muertes. Y lo que nos parece peor, las seguirá produciendo, sobre todo en los países en vías de desarrollo.

Otro Rodrigo

En España, en los tiempos de Colón -el navegante que no sabía nadar- uno de cada tres hombres se llamaba Rodrigo y una de cada dos mujeres Ximena. Uno de estos Rodrigos (Rodrigo de Xeres) fue enviado por Colón para buscar oro. Rodrigo no volvió con pepitas, pero sí con una noticia verdaderamente nueva, había encontrado la tierra de los hombres-chimenea. Xeres le explicó a Colón que los salvajes, a quienes había observado, echaban realmente humo. Como chimeneas. Adondequiera que fuesen llevaban consigo un tubo marrón ardiendo por un extremo. Se colocaban el otro extremo en la boca y parecían beber del tubo. ¡Y daba la impresión de que disfrutaban con ello! El tubo lo encendían con la ayuda de un cartapacio que portaba una rama ardiendo.

Un poco más poética es la descripción del monje Bartolomé de las Casas:

“...tomar sus sahumeros que son una hierbas secas metidas en cierta hoja, seca también, a manera de mosquete hecho de papel, de los que hacen los muchachos la Pascua del Espíritu Santo y encendido por la parte del [¿], por la otra chupan o sorben o reciben por el resuello para adentro aquel humo, con el cual se adormecen las carnes y casi emborracha, y así diz que no sienten el cansancio. Estos mosquetes, o como les nombraremos, llaman ellos tobacos”.(Guillermo Cabrera Infante, “Puro Humo”, Alfaguara, Madrid, 2000)

Los indios nativos llamaban a estos *Cohiba*.

Esta fue quizás la maldición de Moctezuma.

La revolución industrial en el tabaco -una revolución en la cantidad de muertos.

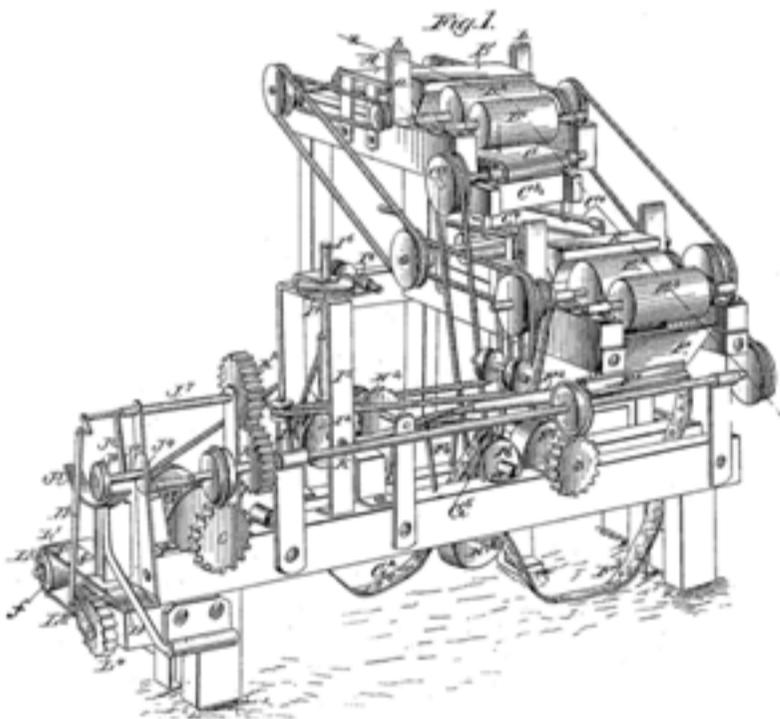
Hace más de 150 años, el cáncer de pulmón era una enfermedad poco frecuente. Según datos del Instituto de Patología de la Universidad de Dresden (Alemania), el cáncer de pulmón representaba el 1% de las autopsias (1878). Para 1918, este porcentaje subió al 10% y para 1927 fue del 14%. La gran mayoría de esta patología se diagnosticaba en el hombre y la supervivencia de estos variaba entre 6 meses a dos años, en prácticamente todos los casos había una historia previa de bronquitis crónica.

No se explicaba las causas del incremento de esta patología. Dentro de los factores se incluyeron: polución ambiental, asfalto, el aumento del tránsito de automóviles, la exposición al gas de la Primera Guerra Mundial, la pandemia de influenza de 1918 y los trabajadores de la industria del benceno y gasolina. Sin embargo, en otras ciudades donde no existían estos factores de riesgo, también se observó un aumento en la incidencia de cáncer de pulmón. Sin embargo, si bien algunos autores sugirieron la relación entre el tabaco y el cáncer de pulmón, esta no se tuvo en cuenta.

Fritz Lickint (Dresden, 1898-1960), un médico alemán, publicó en 1929 un artículo donde relacionaba claramente el hábito de fumar con el cáncer de pulmón. Inició una campaña anti-tabaco que se expandió por toda Alemania.

El Dr. Lickint investigó los problemas de salud y sociales relacionados con el alcohol y el tabaco. Desde el punto de vista político fue un social-demócrata. Por este color político perdió su trabajo en el hospital de Chemnitz, en 1934, poco tiempo después del ascenso de los nazis al poder. En 1939 fue convocado al servicio militar y no fue hasta 1945 que volvió a su hospital donde llegó a ser director. Además, acuñó el término de "fumador pasivo".

El tabaco es originario de América y fue llevado al Viejo Continente en los viajes de Colón. Poco tiempo después, el tabaco en diversas formas era muy frecuente al principio en las cortes europeas, como el rapé. De las cortes europeas viene el nombre de nicotina, en honor de un médico de la corte francesa, Jean Nicot de Villamain (Nimes, 1530-1600), quien además, introdujo el tabaco en Francia. En esos años y siglos después, el tabaco era muy caro. Eran enrollados a mano. En 1876, la empresa de fabricación de cigarrillos Allen & Ginter (Virginia, EE. UU.) ofreció un premio para aquel que desarrollara una máquina para fabricar cigarrillos. Fue James Albert Bonsack (1859-1924) quien inventó la primera máquina para enrollar cigarrillos en 1880. El premio fue de 75.000 dólares, una verdadera fortuna. Antes de este invento, se fabricaban en promedio 4 cigarrillos por minuto. La máquina de Bonsack producía 120.000 cigarrillos en 10 horas (200 por minuto).



Allen & Ginter, si bien fueron los que hicieron la oferta, declinaron hacer uso de ella, con el argumento de que iban a inundar el mercado con cigarrillos, la oferta superaría la demanda. James Buchanan Duke (Durham, 1856-1925) compró dos máquinas. En 1889 Duke fue nombrado presidente de la *American Tobacco Company*. Aparte de quizás un legado de miles de muertos por el tabaco, Duke dejó otra obra, también importante. En diciembre de 1924, estableció la Fundación Duke, de aproximadamente 40 millones, algunos de los cuales fueron para el Trinity College, que luego fue nombrado *Duke University*. Con el paso de los años, la universidad de Duke es una de las universidades más prestigiosas del mundo, en parte por el aporte monetario del tabaco.

El hábito de fumar se popularizó durante la Primera Guerra Mundial, la guerra de trincheras. Precisamente en ellas los soldados fumaban para aliviar el estrés.

Las deudas

El cáncer de pulmón es una enfermedad que, sacando los factores causales, tendría una incidencia bastante menor.

La probabilidad de curación depende en gran medida de la cirugía. La quimioterapia, por el momento, produjo pocos avances (mejoría entre el 4 al 5% en supervivencia global a 5 años en los estadios I a III y de unos escasos meses en los estadios IV).

Según datos de *Globocan* 2012, se diagnosticarán en el mundo 1.825.000 casos de cáncer de pulmón. Si tomamos las cifras de supervivencia americanas a cinco años -15 %-, siendo menores en Europa y quién sabe cuáles en nuestro país, solamente estarán vivos a los cinco años un poco más de 273.000 enfermos. En los próximos años esta cifra va a aumentar y en su gran mayoría serán diagnosticados en países en vías de subdesarrollo. En este tumor, quizás, la solución sea distinta. Impresiona que el rédito pudiera ser mayor si ponemos todo el esfuerzo en la prevención de la enfermedad. Hay que tener en cuenta el gravísimo problema de salud que no solo provoca cánceres en varias localizaciones, labio, boca, tracto digestivo y vía aérea superior, pulmón, riñón, etc., sino también problemas cardíacos y respiratorios. Claramente, la cantidad de personas afectadas, directa o indirectamente, por el tabaco es mayor.

Además, este tumor no tendría un claro beneficio con los programas de tamizaje. Los primeros trabajos no demostraron disminución de la mortalidad con el cribaje (generalmente radiografía de tórax y en ocasiones seriada de esputo). Pero la situación cambió en los últimos años.

En estudios no aleatorios, la tomografía computada en espiral impresiona como más efectiva que las herramientas utilizadas en otros ensayos. Casi un 75% de las lesiones pulmonares se diagnosticaban en estadio I, siendo potencialmente curables con cirugía. Por este motivo, el NCI inició un estudio aleatorio *National Lung Screening Trial* (NLST), donde el objetivo era determinar si el tamizado puede disminuir la mortalidad por cáncer de pulmón en poblaciones de alto riesgo, siendo esta definida como: personas entre 55 y 74 años con una historia de consumo de ≥ 30 paquetes por año de cigarrillos. Se enrolaron más de 53.000 voluntarios. Los resultados fueron positivos. En el grupo de tomografía se diagnosticaron 1.060 cánceres vs 941 en el grupo de radiología. Los muertos por cáncer de pulmón fueron 247 y de 309 cada 100.000 participantes (tomografía y radiografía), lo que representa una disminución del 20% en la mortalidad por cáncer de pulmón, pero el número necesario para prevenir un cáncer de pulmón fue de 320. En el grupo de tomografía, la tasa de mortalidad disminuyó en un 6.7%, comparada con el grupo que fue sometido a controles radiográficos.

El cribado en cáncer de pulmón puede tener bastantes críticas. Una de ellas puede ser el elevado número de pacientes que deben someterse a este estudio, la probabilidad de falsos positivos y negativos, la realización de estudios innecesarios, etc. Pero es un paso de suma importancia, uno de los primeros estudios que demuestra beneficio en el tamizado de cáncer de pulmón.

Durante años el tratamiento del cáncer de pulmón se basó en drogas convencionales, siendo los compuestos de platino las drogas más importantes (cisplatino y carboplatino). Durante los últimos años, sobre todo y casi exclusivamente en el adenocarcinoma de pulmón, se describieron ciertas rutas tumorales, EGFR y ALK, con drogas dirigidas a esos blancos terapéuticos (erlotinib y gefitinib en el primer caso y por ahora crizotinib en el segundo). En los próximos años la lista de estas drogas aumentará en forma considerable. Por el momento, los blancos terapéuticos en tumores epidermoides de pulmón no son tan importantes.

Estas pequeñas moléculas (TKI) son uno de los avances más importantes entre los descubrimientos en los últimos años en la biología del cáncer de pulmón. En un principio, a una de ellas se la llegó a llamar "Lázaro". En el año 2004, tres investigadores en forma separada demostraron la asociación entre la presencia de mutaciones del EGFR (*Endothelial Growth Factor Receptor*) -delección en el exón 19 o mutaciones puntuales en el exón 21. Estas mutaciones se encontraron con mayor frecuencia en las mujeres que no habían tenido un hábito tabáquico importante o no fumaron, asiáticas y con histología de adenocarcinoma. Ensayos posteriores demostraron que los TKI producían una alta tasa de respuesta, menor toxicidad y mejoraban la supervivencia libre de progresión comparado con los esquemas de quimioterapia con platino en pacientes vírgenes de tratamiento con esas mutaciones. Por tal motivo, las guías actuales de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón en su variedad histológica de adenocarcinoma sugieren la determinación de las mutaciones de *EGFR*.

Lamentablemente, estos pacientes no serán curados con los TKI y progresarán luego de 9 a 10 meses (en promedio). Existen varios mecanismos de resistencia propuestos.

En 2007, se reportó otra mutación que puede ser pasible de tratamiento en el cáncer de pulmón. Se describió un gen de fusión en el cromosoma 2, entre el *ALK* y *EML4*. Se describió otra molécula para el tratamiento del cáncer de pulmón, el "Crizotinib". Lo mismo que las moléculas contra el *EGFR*, "gefitinib y erlotinib", esta droga producía una alta tasa de respuesta, pero en meses el paciente se hacía resistente a la droga. Las características de pacientes con esta alteración son: edad joven, sin antecedentes de tabaquismo y de sexo femenino. Este oncogen se describe en los adenocarcinoma de pulmón, y lo mismo que en el caso de *EGFR*, se recomienda que sea testeado.

Existen otros posibles blancos terapéuticos para el tratamiento del cáncer de pulmón. Dentro de estos, podemos citar mutaciones *KRAS*, *BRAF*, *HER2*, *AKT1*, y fusiones que comprometen a los oncogenes *RET*, *ROS* y *NTRAK*. Los próximos años puede ser muy excitantes.

El cáncer de pulmón, no escapa, a la ola de la inmunoterapia. Existen varios trabajos con estas drogas, por ejemplo, nivolumab. Los años que siguen serán muy excitantes.

Hace pocos años, la posibilidad de tratar un cáncer de pulmón, más allá de una primera línea era una fantasía. En la actualidad es moneda corriente. Incluso, las terceras líneas son frecuentes.

Para citar otra deuda grande que tenemos y son muchas: el cáncer de páncreas.

Según datos de 2014, los cánceres del tracto gastrointestinal (a nivel mundial) provocan 2.3 millones de muertes por año. Pero hay que tener presente que hay varios cánceres en el tracto gastrointestinal, con distintos factores de riesgo, pronóstico, evolución, respuesta al tratamiento, etc. En algunas ubicaciones, la mortalidad disminuyó, como es el cáncer de colon. En parte por los estudios de cribado. También debemos citar la mejoría en la cirugía, como la escisión total del mesorrecto, la cirugía por laparoscopia, etc. La quimioterapia produjo una pequeña mejoría en la supervivencia de los pacientes, sobre todo en el cáncer de colon. Los adelantos

en los métodos de diagnóstico, la aparición de la ecografía, la tomografía computada, la resonancia magnética y en los últimos años la tomografía por emisión de positrones; y la mejoría en la radioterapia, que posibilitó un aumento en la dosis con menor toxicidad.

Hace 50 años, la quimioterapia en los tumores gastrointestinales estaba dando sus primeros pasos. En estos años, se había sintetizado el 5-FU y fue utilizado en los primeros ensayos clínicos en la Clínica Mayo y la Universidad de Wisconsin. Se realizaron ensayos clínicos con radioterapia y quimioterapia para el tratamiento del cáncer de recto.

Ubicación	5 años de supervivencia %	
	1975/77	2003/9
Esófago	5	19
Gástrico	15	29
Páncreas	2	6
Hepatobiliar	3	18
Colorrectal	50	68

Cáncer de páncreas

A mediados de los '60, el conocimiento del cáncer de páncreas era escaso, por no decir nulo. Se ignoraban los factores de riesgo, no existía diagnóstico por imágenes de certeza (signos indirectos en radiografías contrastadas) y el diagnóstico de la enfermedad se hacía en estadios avanzados. Ante la terrible fortuna de hacer un diagnóstico precoz, la única estrategia de terapia era la cirugía (Allen Whipple, Urmia, 1881-1963), una cirugía por lo demás compleja que en esos momentos tenía una alta morbilidad perioperatoria e incluso mortalidad, con el agregado de que en pocas ocasiones era curativa.

Pasó mucha agua debajo del puente y desde nuestro punto de vista, los avances no fueron muchos, sobre todo si tenemos presente el objetivo principal que es la curación. Hubo progresos importantes en el campo de las imágenes, tomografía computada, la posibilidad de realizar una biopsia por endoscopia. También se avanzó en el campo de la cirugía, sobre todo en los centros con experiencia, donde la morbimortalidad operatoria, perioperatoria y postoperatoria disminuyó en forma muy importante. Además, mejoraron los cuidados paliativos (stent para resolver las obstrucciones en el árbol biliar, entre otros).

Uno de los problemas más importantes en el cáncer de páncreas es el denso estroma fibroso que envuelve al tumor, el cual limita la accesibilidad al tejido tumoral. Sabemos que más del 90% del cáncer de páncreas tiene mutaciones en el gen *Ras*, sin que se hayan identificado hasta el momento otros genes.

Se conoce más la biología del tumor, con algunos factores de riesgo identificados (por ejemplo: obesidad, tabaquismo), mutaciones en el *BCRA 1 y 2*, etc.

Desde el punto de vista de la quimioterapia -adyuvancia-, creemos que se han realizado pocos avances. Desde 1985, el GITSG estableció como estándar de tratamiento los esquemas con 5-FU. Pocos años más tarde, la gemcitabina provocó una ligera, muy ligera, mejoría en la respuesta. En el campo de la adyuvancia, el tiempo de supervivencia media varía entre 20 a 24 meses, cifras que fueron alcanzadas años atrás. Con todos los avances de los últimos años, esta cifra no se modificó.

Resultados similares podemos citar en los tumores avanzados. La misma droga, gemcitabina, sola o en esquemas de poliquimioterapia, no ha provocado mejorías significativas en el tratamiento del cáncer de páncreas. Desde 2011, se produjo un ligero avance en el cáncer de páncreas avanzado con la introducción del esquema FOLFIRINOX (5-FU, leucovorina, irinotecan y oxaliplatino) y la gemcitabina + nab paclitaxel. En el caso del primer esquema, FOLFIRINOX, este triplicó la tasa de respuesta cuando se comparó con gemcitabina, con un supervivencia media de 11 meses versus 5 meses.

El segundo esquema, gemcitabina/nab paclitaxel, también mejoró la supervivencia media (8,5 meses vs. 5 meses).

Los progresos, si bien los hubo, no nos parecen de importancia, si bien hubo un aumento del 200% en la supervivencia a 5 años, cifra que impresiona. Pero puede tener otra lectura: del 2% nos fuimos al 6%.

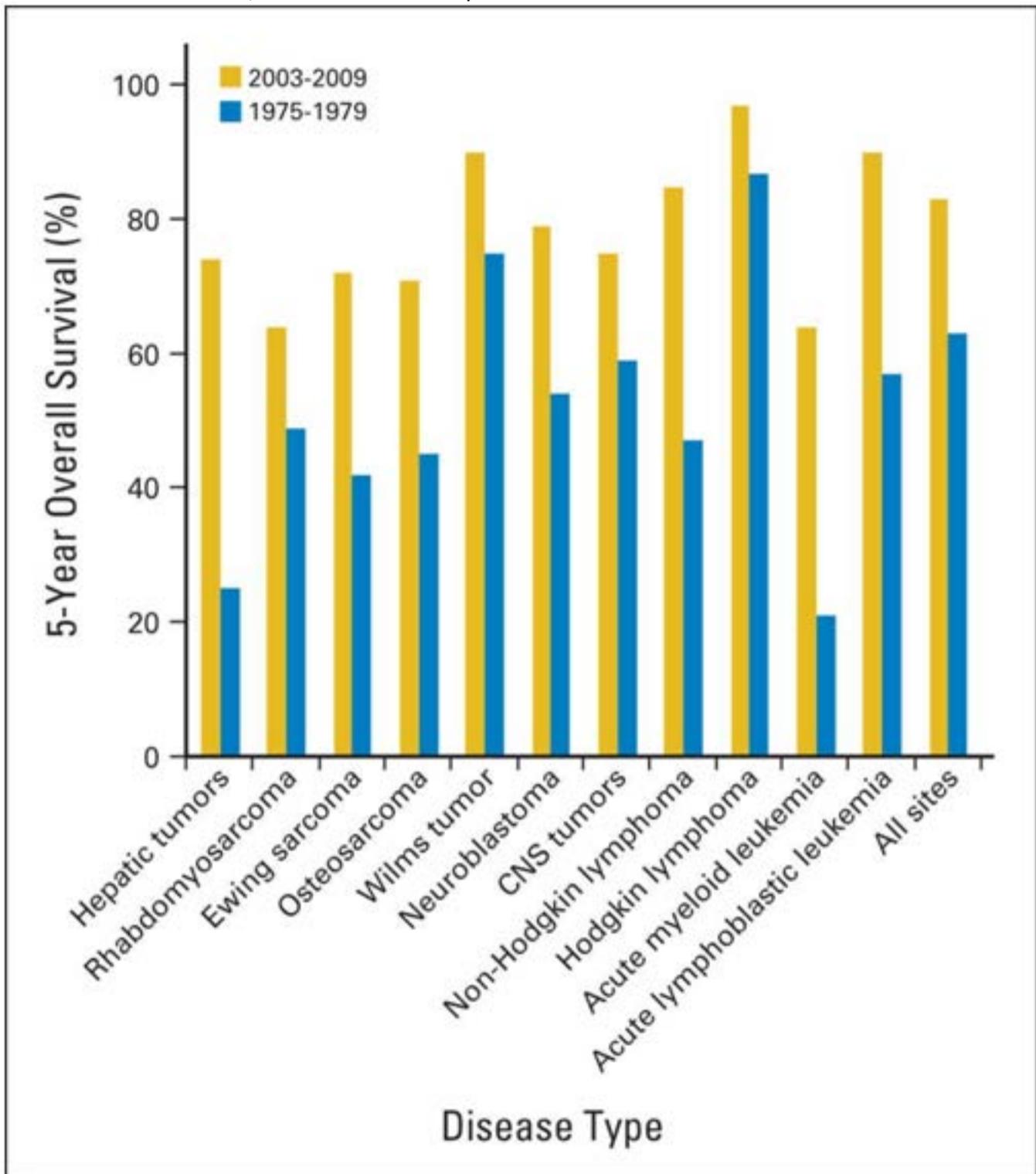
Las batallas ganadas

Quizás el tumor donde se produjo un cambio cataclísmico fue la leucemia linfoblástica aguda. Esta enfermedad tenía una mortalidad del 100% en los '50. Actualmente, la probabilidad de curación supera el 90%, y todo esto en muy poco tiempo.

El avance en este tipo de pacientes fue sorprendente.

Los cánceres en pediatría son una patología especialmente movilizadora. La edad de los pacientes, el manejo de las emociones -tanto del paciente como de la familia-, sumado al hecho de que esta enfermedad no tenía ninguna posibilidad de cura algunos años atrás. Afortunadamente, los tiempos han cambiado.

El estudio y tratamiento del cáncer en pediatría es, probablemente el hecho más remarcable en la historia de la terapia del cáncer en las últimas cinco décadas. Durante este período de avances, pocas veces visto en la historia de la medicina, las tasas de supervivencia a cinco años aumentaron en forma progresiva y actualmente, en casi todas las ubicaciones, excede el 80% en los países desarrollados.



Tasas de supervivencia a cinco años de los tumores pediátricos (desde el nacimiento hasta los 19 años).

Datos del SEER (NCI)

Un punto no menor, ante esta situación, son las complicaciones que se pueden observar, a corto y largo plazo, de los niños curados del cáncer. El problema no es menor y nos encontramos ante una situación que, en algunos casos, no tiene solución, por ejemplo: la obesidad, los trastornos cardiovasculares, diabetes, trastornos del crecimiento, etc.

Al principio, estos se centraron en trastornos neurocognitivos y la disfunción neuroendocrina, que se asociaron con la irradiación del sistema nervioso central y que motivaron por parte de algunos centros de investigación la intensificación de la quimioterapia intratecal con metotrexato, o la combinación de metotrexato con hidrocortisona y citarabina, que podría mantener la respuesta sostenida en el SNC sin el uso de radiación craneana. Estas situaciones motivaron cambios, no solo en la estrategia de tratamiento en el SNC, sino también en otras situaciones (por ejemplo: las segundas neoplasias por el uso de etopósido, el uso de antraciclinas y la toxicidad cardíaca, etc.).

La supervivencia prolongada en estos pacientes, incluso la curación, puso en evidencia el alcance y severidad de los eventos adversos producidos por el tratamiento y la contribución de estos a la mortalidad prematura y la disminución de la calidad de vida.

Uno de los tumores que más éxito tuvo en el tratamiento quimioterápico fue la leucemia linfática aguda (LLA). Antes de 1950, las leucemias agudas en población pediátrica no se diferenciaban entre LLA o leucemia mielocítica aguda. El diagnóstico de esta enfermedad en esos años significaba la muerte en un periodo de tres meses. Esta ocurría, generalmente, por hemorragia e infección severa. El único tratamiento disponible eran las transfusiones de sangre, pero que, generalmente, tenían poco beneficio. Aproximadamente el 80 % de estos pacientes fueron identificados como LLA, que es aproximadamente el porcentaje de casos encontrados en la actualidad.

Entre 1950 y 1960, se produjeron cambios radicales en el tratamiento de la LLA. S. Farber fue el primero en utilizar quimioterapia en los niños con leucemia. En la misma década, George Hitchings y Gertrude Elion, descubrieron la 6-mercaptopurina, el agregado de corticoides, etc. Todas estas drogas, aplicadas como agentes únicos, producían en algunas situaciones una respuesta transitoria, pero finalmente todos los pacientes fallecían.

Observations on the Anticancer Activity of 6-Mercaptopurine*

HOWARD E. SKIPPER, J. RICHARD THOMSON, GERTRUDE B. ELION,
AND GEORGE H. HITCHINGS

(Biological Laboratory, Southern Research Institute, Birmingham, Alabama, affiliated with Sloan-Kettering
Institute and from the Wellcome Research Laboratories, Tuckahoe, N.Y.)

Skipper H y colaboradores. *Observations on the anticancer activity of 6-mercaptopurine. Cancer Research.* 1954

Entre 1958 y 1962, se utilizó la primera combinación sistemática de quimioterapia para el tratamiento de la leucemia en el NCI, el *Roswell Park Cancer Institute* y el MSK. Esta terapia se basa en dos puntos:

- La tuberculosis en humanos se volvía resistente cuando se utilizaba un solo antibiótico, pero respondía a la combinación de tres drogas.
- Estudios terapéuticos prometedores utilizando líneas celulares de leucemia murina L1210. Estas combinaciones dieron como resultado remisiones, que fueron definidas como mejorías transitorias en los síntomas y resolución de algunos signos, pero en las, generalmente, todos los pacientes eventualmente sucumbían por la enfermedad.

Desde 1960 a 1967, se desarrolló una etapa donde se formularon los criterios diagnósticos de la enfermedad. Se designó a la remisión completa como el “*estándar de oro*” y se establecieron los distintos subtipos de la enfermedad, basándose en el microscopio de luz. En esos tiempos, los obstáculos eran muchos, la enfermedad estaba diseminada al diagnóstico, las terapias localizadas eran básicamente inefectivas y tanto la enfermedad como la terapia dañaban la médula ósea.

Los obstáculos se multiplicaban, incluso dentro de los campos menos pensados. Dejando de lado el miedo a la quimioterapia, situación que continúa en el presente, la comunidad médica, entre ellos algunos destacados hematólogos, fue la que más se opuso al uso de la quimioterapia. Muchos hematólogos en centros médicos importantes estaban en franco desacuerdo con el uso de quimioterapia en pacientes pediátricos. Además, había una desconfianza sobre los ensayos clínicos y protocolos, que fueron denominados “libros de cocina” por parte de algunos médicos. Algunas instituciones, como *St Jude Children’s Research Hospital* entre otras, eran despreciadas porque no estaban en la corriente académica. Este punto fue quizás importante en la historia de la leucemia ya que el *St Jude* se convirtió con el transcurso de los años en uno de las instituciones más importantes en el tratamiento de la LLA.

A pesar de todos los obstáculos, se efectuaron enormes progresos desde 1960 hasta 1967. La introducción de nuevas drogas, por ejemplo: vincristina, l - asparaginasa, ciclofosfamida, daunorrubicina y citarabina. Se denominaron distintas fases de tratamiento: inducción, intensificación, consolidación, terapia del sistema nervioso central y mantenimiento. Se reconoció que el compromiso del sistema nervioso central era un grave problema. Se consolidó como precepto el tratamiento pre-sintomático del cerebro.

Teniendo en cuenta estas observaciones, uno de los ensayos de investigación del *St Jude*, cambió la dirección en el tratamiento de la leucemia. Este ensayo combinó dosis máximas de quimioterapia con cuidados de soporte agresivos y profilaxis del cerebro. Este esquema, con algunas variaciones, se mantiene hasta nuestros días.

NINE YEARS' EXPERIENCE WITH "TOTAL THERAPY" OF CHILDHOOD ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Donald Pinkel, M.D., Joseph Simone, M.D., H. Omar Hustu, M.D.,
and Rhomes J. A. Aur, M.D.

From St. Jude Children's Research Hospital and the University of Tennessee
Medical Units, Memphis, Tennessee

Pinkel D et al. *Nine years' experience with total therapy of childhood acute lymphocytic leukemia.*

Pediatrics. 1972

En los años recientes, la respuesta al tratamiento se determina mediante la “*enfermedad residual mínima*”, que provee datos sobre la sensibilidad a las drogas, como así también parámetros de farmacodinamia y farmacogenómica y adherencia al tratamiento. Esta tecnología permitió una estratificación de riesgos más precisa. La caracterización de cambios moleculares y celulares que estimulan el desarrollo del cáncer permite elucidar nuevos blancos terapéuticos (LLA bcrabl like).

El paradigma del tratamiento de la LLA y la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo en pacientes con LLA han sido adoptados como el estándar de terapia para los pacientes con cáncer pediátrico y continúa siendo soportado por médico, pacientes y sus familias. Los factores más importantes para tal éxito son el tratamiento multidisciplinario y la situación de tratamiento de estos pacientes dentro de ensayos clínicos. Un principio fundamental de estos ensayos clínicos es la integración de la biología y la terapéutica a través de la recolección del tejido tumoral. Este factor contribuyó en forma sustancial en el avance de la comprensión acerca de la heterogeneidad de los cánceres pediátricos, como así también, de los subtipos histológicos y las guías de desarrollo de factores de riesgo para una variedad de tumores pediátricos, tanto sólidos como hematológicos. Por ejemplo, para la planeación del tratamiento de los pacientes pediátricos con LLA, Linfoma no Hodgkin, tumor de Wilms, neuroblastoma y rhabdomyosarcoma, de manera rutinaria se consideran factores biológicos (por ejemplo: histología, grado del tumor, diferenciación, ploidía de ADN, alteraciones cromosómicas, etc.)

Ensayos biológicos en curso identificaron nuevos agentes terapéuticos por los hallazgos de moléculas importantes de la enfermedad al diagnóstico y de cómo estos pueden cambiar en la recaída. Luego del paradigma que demostró el beneficio de tratamiento en pacientes con LLA con el cromosoma Philadelphia + con el uso de inhibidores de la tirosina quinasa, se han descubierto una variedad de nuevos blancos moleculares, como el “vandetanib” en pacientes con neoplasias endocrinas múltiples.

En el otro grupo de leucemias, LMA, la situación ha mejorado en las últimas décadas. Para nosotros uno de los hitos más importante fue el uso del ácido trans retinoico en la LMA, M3 o promielocítica (LPA). Esta variedad de LMA se caracterizaba por los episodios de sangrado, que en ocasiones, eran de tal magnitud que el paciente se moría antes de iniciar el tratamiento o en las primeras dosis de la quimioterapia.

Antes de 1980, la LPA era un subtipo de LMA con un pobrísimo pronóstico.

Uno de los principales animadores de esta historia, fue el Dr. Zhen-Yi Wang (Shanghai, 1924), quien obtuvo su título de médico en 1948 en la Universidad Aurora de Medicina, una institución jesuítica en Shanghai.

Inició su carrera médica en el hospital Rui-Jin, donde realizó su residencia en medicina Interna. Eligió como especialidad la hematología. Hay que tener presente que en esos años no se disponía de un entrenamiento sistemático y la educación de postgrado era inaccesible. Por este motivo, el Dr. Wang fue autodidacta. Según sus comentarios, durante su residencia hospitalaria se enfrentó a pacientes sangrando, siendo sus causas desconocidas. Buscaba el diagnóstico de esas patologías en libros y revistas (tendríamos que pensar cuáles eran sus fuentes bibliográficas en ese entonces, tan lejanos a la Internet).

En esos años, la leucemia era la enfermedad hematológica más frecuente en el hospital Rui-Jin, la ausencia de opciones terapéuticas era la regla. El pronóstico era ominoso para la LPA. A mediados de los '60, en China, se produjo la Revolución Cultural. El Dr. Wang fue acusado de reaccionario y fue alejado de la investigación por 11 años (1967-1978). Luego de este período, pudo volver a la investigación, siendo su foco la LPA, pero con la mirada de la filosofía china. La base de este pensamiento era que las células cancerosas eran malos elementos en nuestro organismo, por lo cual deberían ser educadas para retornar a la normalidad, con lo cual trataríamos al cáncer sin matar a las células malignas. Fue uno de los propulsores de la idea de utilizar terapias para diferenciar a las células del cáncer. En esos años, en Shanghai, existía un isómero del ácido retinoico, que con el transcurso del tiempo terminó siendo el ácido all trans retinoico (ATRA). La primera paciente con LPA que fue tratada con ATRA fue una niña de 5 años (1985). Recibió como primera línea un esquema de quimioterapia basado en antraciclinas, sin que diera el resultado esperado y su condición clínica era crítica, con fiebre, hemorragia en piel y mucosas y septicemia a punto de partida de una fístula recto-vaginal. Inició terapia con ATRA (a las dosis habituales). Luego de una semana de tratamiento, parte de su cuadro clínico mejoró, con la normalización de la temperatura. Tres semanas más tarde, la paciente estaba en respuesta completa. Uno de los primeros casos de respuesta completa en una enfermedad generalmente fatal, y con el hecho no menor de ser en una segunda línea.

Otra historia interesante de ser contada es la del Dr. Zhu Chen (Shanghai, 1953), quien creció en una familia de doctores en Shanghai. Tuvo que abandonar su educación en 1966 por la Revolución Cultural China. Fue enviado a una villa rural remota donde se educó a sí mismo y trabajó tanto de granjero como de médico.

Cuando finalizó la Revolución Cultural China, ingresó en un curso médico de dos años en el hospital Rui-Jin, donde se encontró con el Dr. Wang y bajo su supervisión, realizó su especialización en hematología. Continuó su formación en el Hospital Saint Louis en París. En 1989, el Dr. Chen regresó a China (hospital Rui-Jin). A mediados de los '90, con su grupo, fue el primero en demostrar la utilidad del trióxido de arsénico en la terapia de la LPA. Publicó el primer trabajo que describió la eficacia del arsénico en pacientes recaídos a ATRA. Actualmente, ambas drogas son pilares fundamentales en el tratamiento de la LPA, que pasó de ser una enfermedad con escasas posibilidades de curación a una enfermedad con altísimas probabilidades de curación. Estos son algunos de los hitos del pasado de nuestra profesión. Elegimos los que, a nuestro juicio, son de nuestro agrado o consideramos que hicieron mella en la historia de la oncología. Seguramente, con esta elección puede estar de acuerdo en unos y en desacuerdo con otros.

El futuro

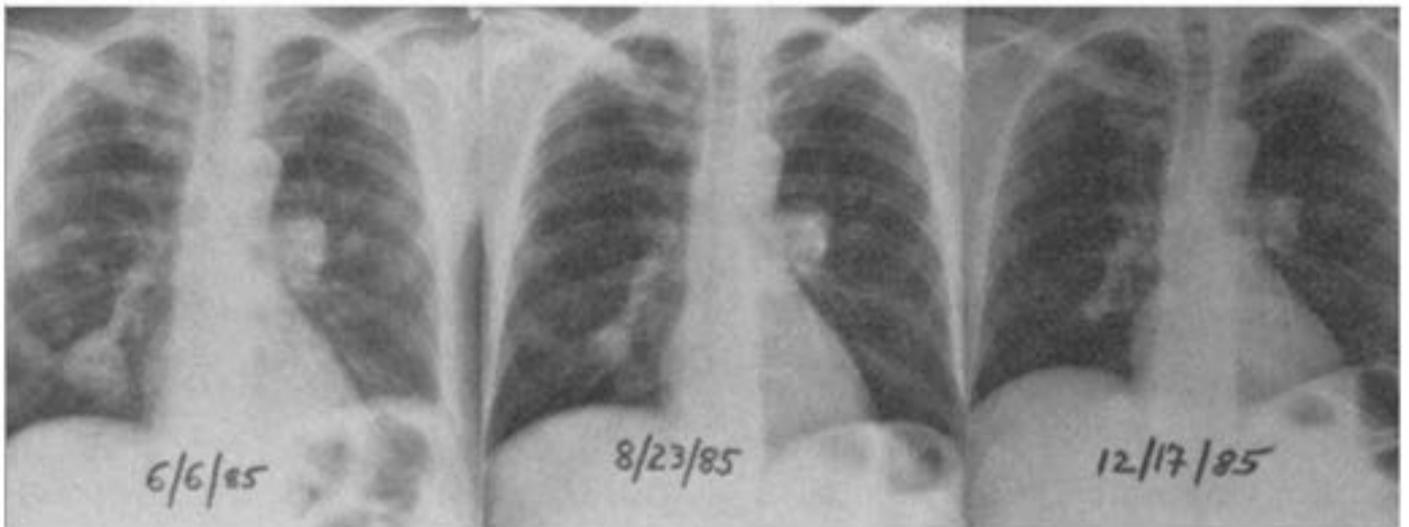
“Apenas ha perdurado algunas de las cosas materiales o de renombre que crecí considerando como permanentes o vitales. Todo aquello que juzgaba imposible que sucediera, o me enseñaron a juzgarlo así, ha sucedido.” Winston S. Churchill (Max Hasting, “1914. El año de la catástrofe”. Crítica. Barcelona, 2014)

El cáncer (en realidad los cánceres) es una patología que puede presentar una gran cantidad de retos, los cuales, entre otros, la salud pública deberá tratar de resolver en los próximos años. Uno de estos es la coordinación de diversos profesionales de la salud para garantizar la correcta atención del paciente, integrar la información aportada por las ciencias básicas -que dentro de unos años será fundamental-, y volcar todas estas experiencias en la práctica diaria.

Si tomamos una postura fácil y rápida sobre el futuro del cáncer, podríamos decir que no sabemos qué puede pasar. Y en gran medida, esta respuesta es cierta. Pocos podríamos imaginar, si es que hay alguno que lo pensó, que un paciente con cáncer de pulmón pudiera recibir dos o más líneas de terapia. A principios de los noventa se discutía si tenía sentido tratar a estos pacientes. O que hubiera tres anticuerpos monoclonales para el tratamiento del cáncer de colon avanzado (y posiblemente más). Y a esto debemos agregarle la revolución de la inmunología. A principios de 2015, nos impresiona con el horizonte esperanzador, tanto para nosotros -los médicos-, como así también para los pacientes, que también podemos ser nosotros.

Actualmente existen una gran cantidad de nuevos quimioterápicos para una amplísima variedad de tumores, basadas en nuevos mecanismos de acción. Algunas de estas ya fueron aprobadas (pembrolizumab, nivolumab, olaparib, etc.); otras, se encuentran en fase de investigación clínica y probablemente sean aprobadas en un futuro cercano.

Estamos en la ola de la inmunoterapia, que impresiona un tsunami. Los resultados, en algunos puntos, así lo demuestran. En el siglo pasado, los primeros trabajos de Steven Rosenberg (Nueva York, 1940) y colaboradores, que fueron publicados en el *New England Journal of Medicine* y *Annals of Internal Medicine*, también provocaron ciertos movimientos, pero claramente de menor intensidad. Los resultados no fueron tan espectaculares y, sobre todo en el caso de la interleukina 2, su toxicidad -en ciertas situaciones- hacía su uso prohibitivo. El interferón, otra de las drogas de ese momento, se indicó en una serie de cánceres, hasta el cáncer de colon. El paso del tiempo marginó el uso de estas dos drogas. Pero, en el caso de la interleukina, un escaso número de pacientes con enfermedad metastásica obtuvo respuesta completa duradera (¿curación?). Situación que nunca antes fue reportada en pacientes con melanoma y cáncer de riñón.



Respuesta parcial en un paciente con diagnóstico de cáncer de riñón tratado con interleukina 2.

Rosenberg SA. *The development of new immunotherapies for the treatment of cancer using interleukin-2. A review. Ann Surg. 1988.*

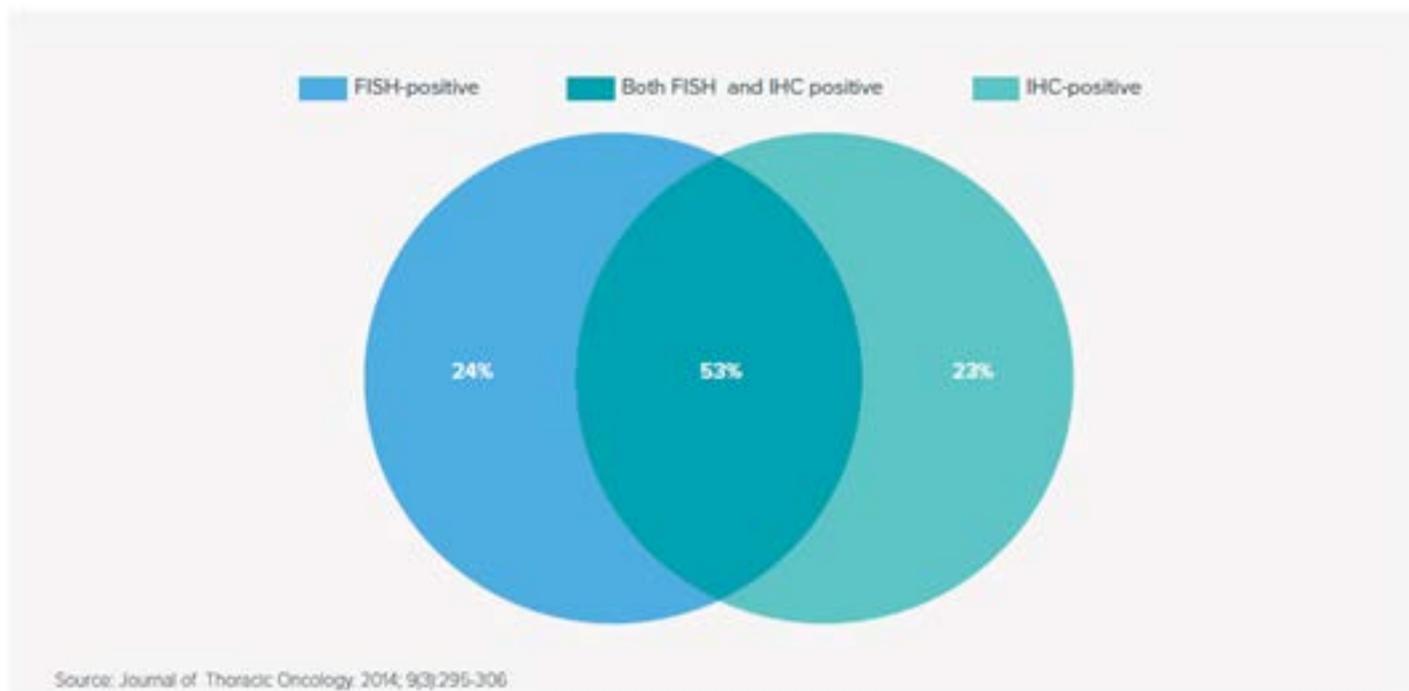
Nos llama la atención ver estas radiografías en la era de la tomografía y la resonancia. Posiblemente, la evaluación de respuesta sería totalmente diferente en estos años.

Pensamos que las nuevas moléculas inmunoterápicas y las que vendrán formarán parte del arsenal terapéutico. Vinieron para quedarse. Es más, ya existe una nueva especialidad, la inmuno oncología.

El tiempo dirá cuales son las indicaciones de utilidad.

Otro horizonte que se nos abre es el uso de biomarcadores.

Pero, por momento y de igual manera que los marcadores tumorales, no existe ninguno que se acerque a la perfección. Con las nuevas moléculas (crizotinib) que tienen algún biomarcador, existen algunos puntos de conflicto. Según figura en el prospecto de su aprobación, el FISH es el procedimiento estándar para el testeo de ALK. Sin embargo, existen otros laboratorios que emplean otras técnicas, como la inmunohistoquímica (IHQ). Además, debemos tener la validación del método. En algunos biomarcadores, por ahora, este punto no está resuelto. Y los resultados falsos, tanto positivos como negativos, es exponer al paciente a una toxicidad innecesaria y en el segundo de los casos, y quizás más importante, negarle un tratamiento beneficioso.



Comparación entre FISH y IHC para el testeo del ALK

Desarrollos en los tratamientos de cáncer, dinámicas de mercado, acceso de pacientes y valor.

(Developments in cancer treatments, market dynamics, patient Access and value.) Global oncology trend report 2015. IMS institute for health informatics. (IMS)

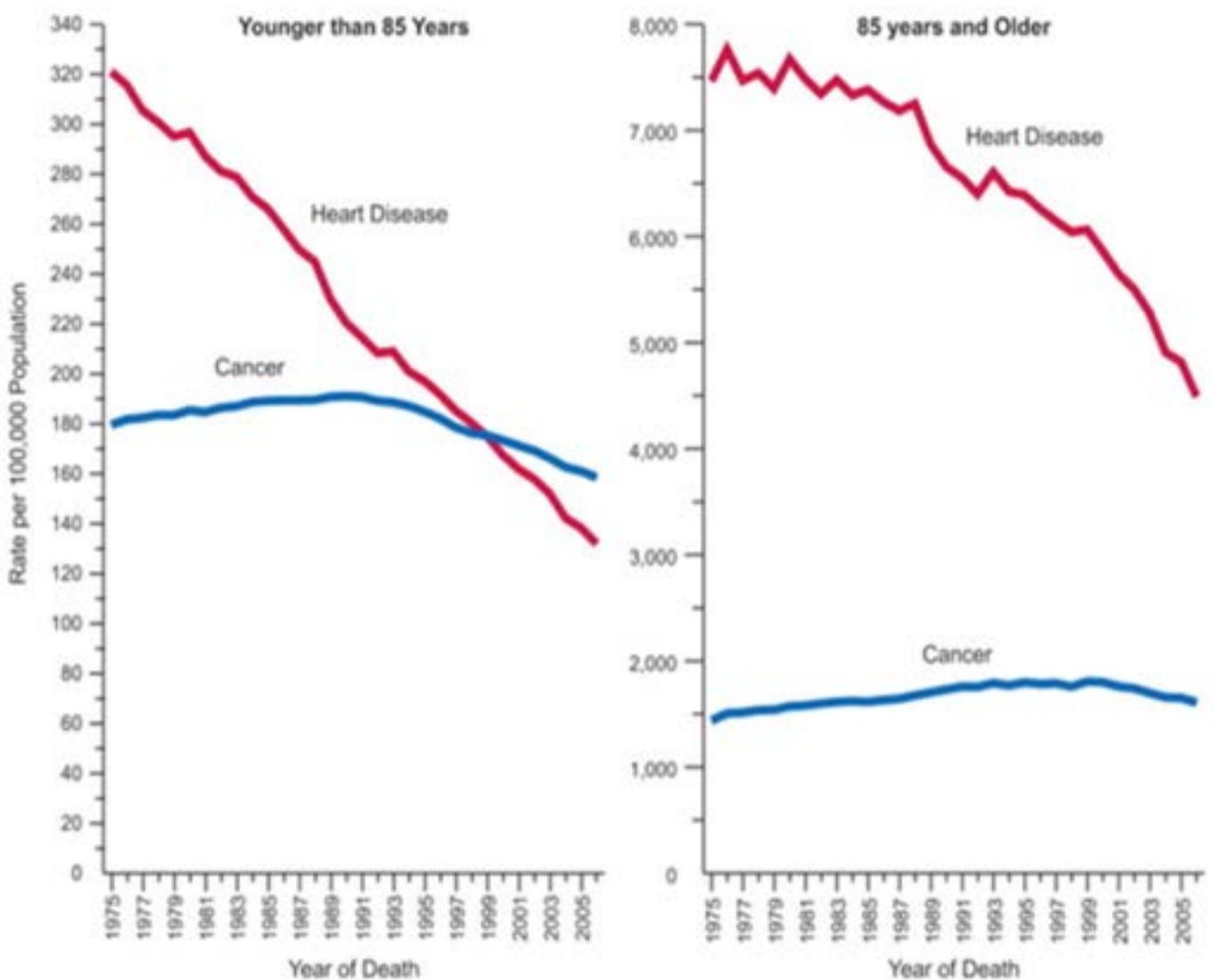
Existen perspectivas de un mayor porcentaje de curas. Con los datos actuales no lo creemos. Pero en un futuro no muy lejano, pensamos que este punto se va a lograr.

En este tópico contamos con ciertas ventajas. La probabilidad de curación aumentó en los últimos años. La disminución en la mortalidad en algunos tumores, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de testículo y los tumores pediátricos -LLA, osteosarcoma, etc.- se deben a varias causas. En alguno de ellos, el pilar fundamental de la curación se debe a la quimioterapia (LLA); en otros, a la combinación de tratamientos, quimioterapia, cirugía y radioterapia, como el caso del osteosarcoma; en algunos otros, el diagnóstico precoz, como en el cáncer de mama, y en otros, evitar la aparición de la enfermedad como en el cáncer de colon y la video colonoscopia.

Toda la comunidad médica, o casi toda, estamos de acuerdo en que existe una nueva era en la terapia del cáncer, por lo cual los cambios que podemos observar en los próximos 20 años van a ser mayores que los que observamos en los últimos 50.

Si tratamos de responder esta pregunta fijándonos en el pasado, el balance es claramente positivo. En 50 años de la moderna oncología, nuestra profesión tuvo grandes avances, que pueden reflejarse en la supervivencia de los pacientes y la calidad de vida de los mismos.

Cancer Statistics, 2010



CA: A Cancer Journal for Clinicians

Otra forma de pensar este punto es hacia donde nos gustaría ir. Por lo menos a nosotros nos gustaría llegar a la curva que se muestra *vide supra*. Las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Si analizamos la curva de las enfermedades cardiovasculares tanto en mayores como en menores de 85 años, la disminución es muy importante. No es así en la patología oncológica.

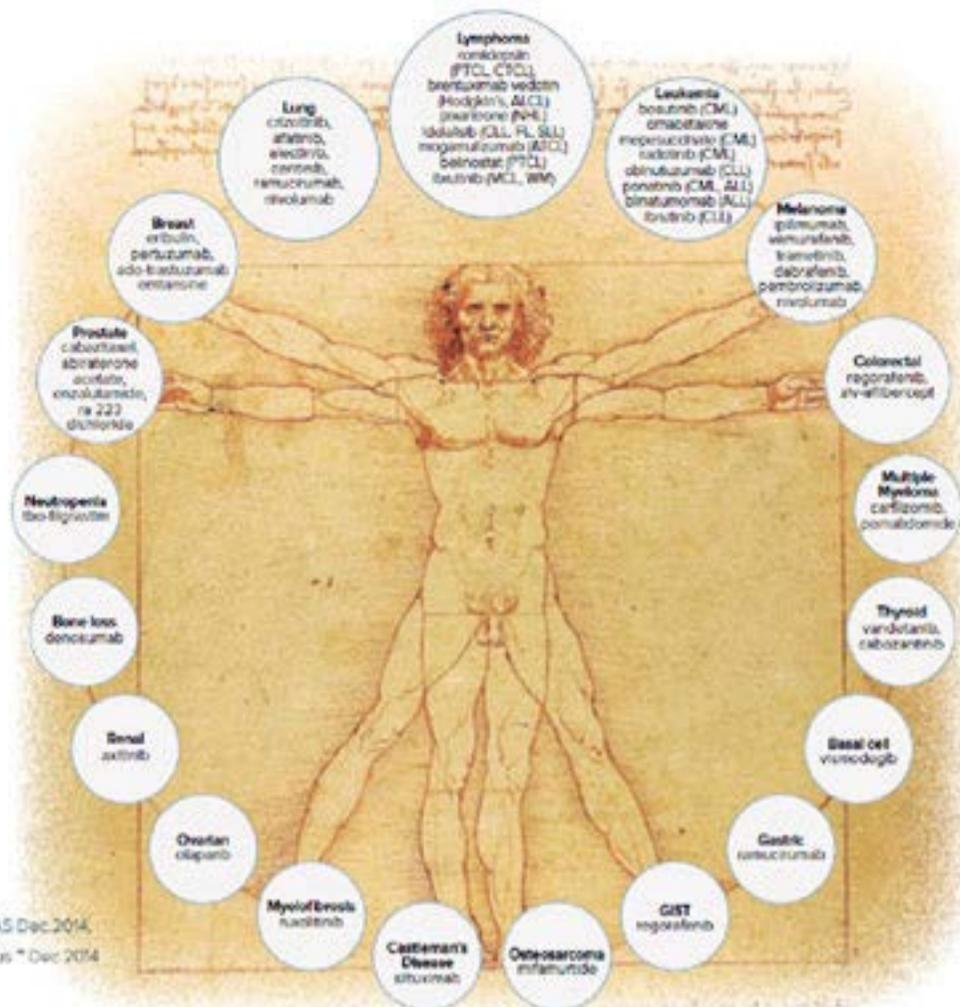
Se gastan o invierten cantidades indecentes de dinero en investigación. Solo algunas de las moléculas investigadas llegan a la fase de comercialización. Muy pocas cambiaron la historia de la enfermedad oncológica (quizás las podemos contar con los dedos de la mano (¿una o dos?). Y lo que se gasta es para una pequeña parte de la población, el 90/10. El 90% de los gastos en salud se utilizan para las enfermedades del 10% de la población. Tenemos tres drogas (quizás en el futuro más) para la sobre expresión del HER2, situación que se presenta en el 20% (porcentaje que puede variar según los lugares, mayores en unos, menores en otros) de los cánceres de mama. Hay mucha, muchísima, más población con malaria. Todavía no tenemos una vacuna efectiva. Muere más gente por picaduras de insectos que por cáncer de mama.

Puntos importantes:

La evolución de los pacientes con cáncer mejoró. Las tasas de supervivencia a 5 años, para los tumores más frecuentes, aumentó.

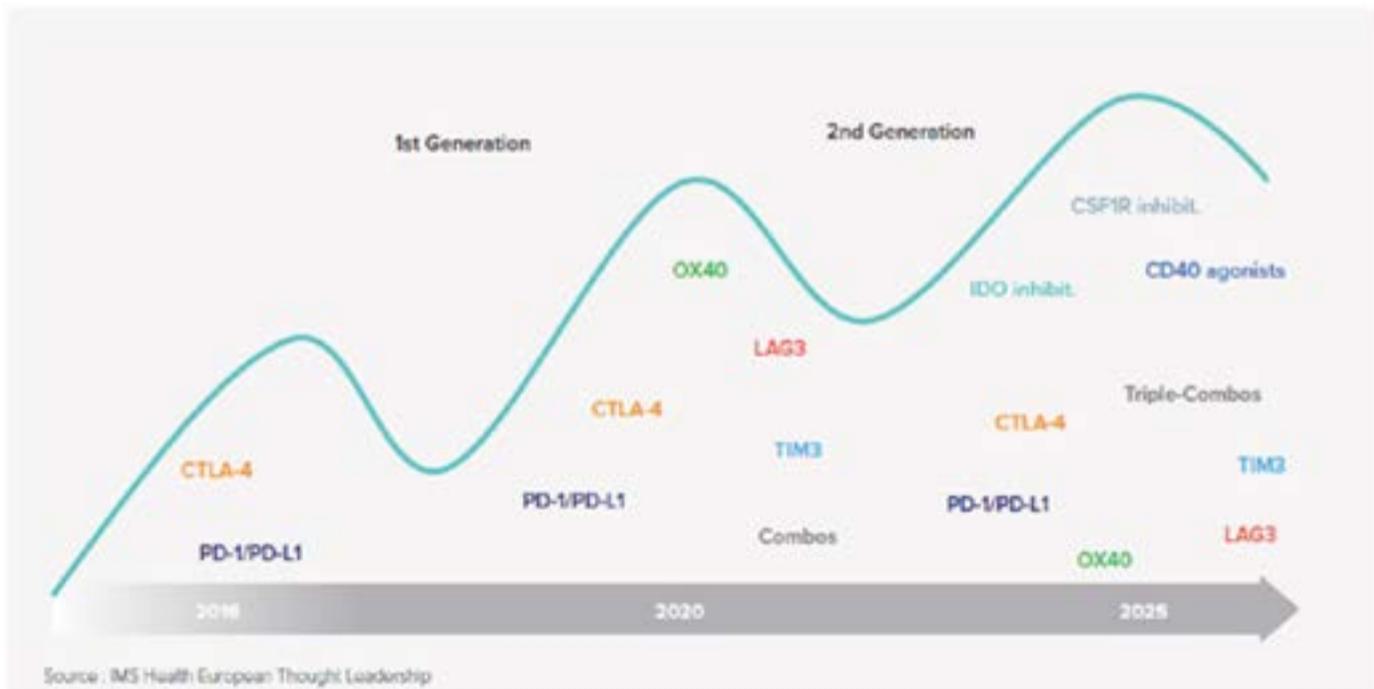
Existe una gran cantidad de drogas en investigación. Algunos de estas son compartidas por varios laboratorios. Desde nuestro punto de vista, esto, es por lo menos, cuestionable. Pero claramente este no es un punto médico y queda fuera de nuestro análisis.

Entre 2010 / 14 se lanzaron 45 nuevas drogas, con más de 53 indicaciones. Desde: se introdujeron en el mercado, entre otras drogas, nivolumab, pembrolizumab, palbociclib, binotumomab (el primero de una nueva clase BiTEs -*bi-specific T-cell engagers*-); ramucirumab, siltuximab, etc. Alguna de estas drogas, eventualmente, se aprobará en múltiples indicaciones.



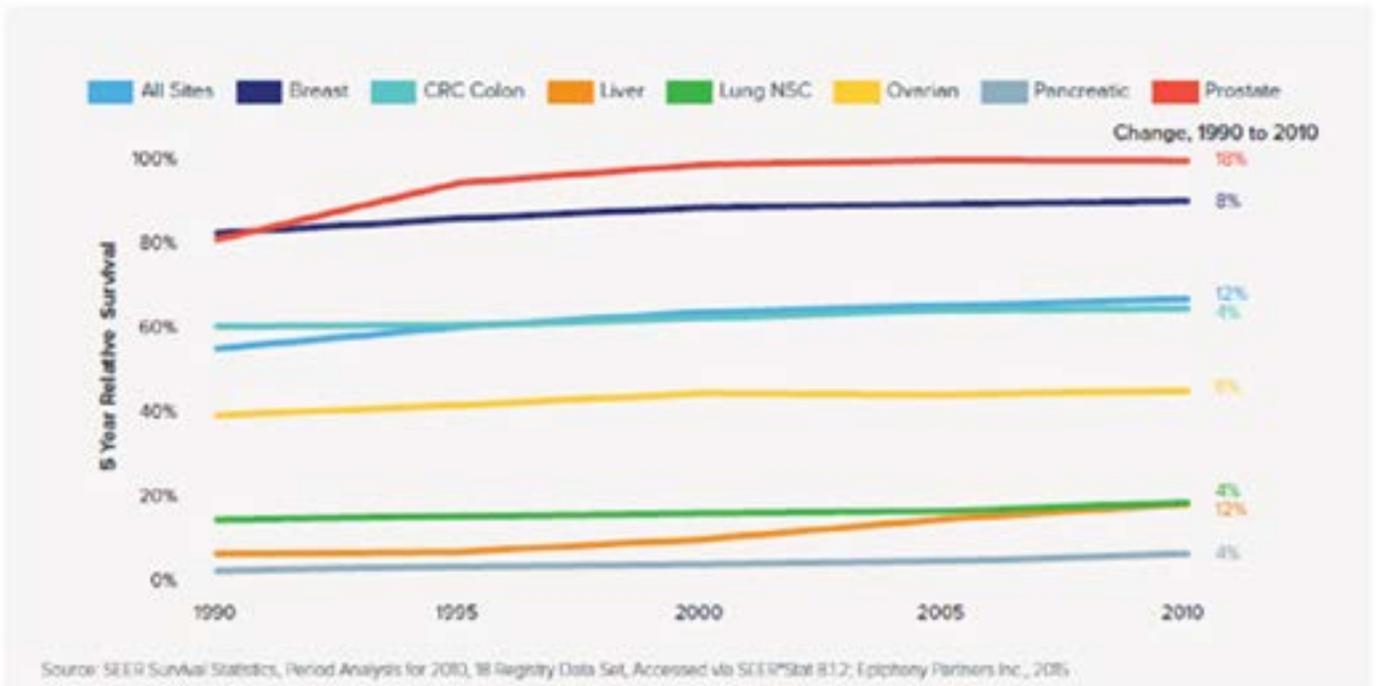
Source: IMS Health MIDAS Dec 2014, IMS Lifecycle™ R&D Focus™ Dec 2014

IMS
 Dentro de las últimas moléculas aprobadas está el ipilimumab (inmunoterapia, la primera droga en serlo -2011-), seguida por los agentes contra PD-1) y por último: *chimeric antigen receptor T cells* (CARTs), otro tipo de terapia de corte inmunológico. Impresiona que estas nuevas terapias progresan en olas, cada una crece sobre otra.



Source: IMS Health European Thought Leadership

IMS
 2/3 de los estadounidenses diagnosticado con cáncer, en la actualidad, vivirá al menos 5 años, comparado con el 50% en la década de los '90. La ganancia en la supervivencia también depende de los programas de tamizado (video colonoscopia en el cáncer de colon), como así también, de los avances en la cirugía y la terapia radiante.



SEER Survival Statistics. IMS.

Creemos pertinente realizar cierta segmentación.

Del primer punto que hablaremos será sobre la atención médica:

Atención médica

¿Cómo será la relación médico-paciente en el futuro? ¿Tendrá una clara influencia de la informática? ¿La relación será más distante?

Quizás cuando el paciente llegue a su primera consulta con el médico oncólogo, este tenga en su poder los datos del paciente (su historia clínica desde su nacimiento) y los resultados de todos los estudios que se realizó para llegar al diagnóstico y quizás su perfil genético.

La informática será, para nosotros, uno de los pilares fundamentales en los cambios en la atención médica del futuro. Los datos que estamos recolectando nos brindarán una información sin precedentes en la historia de la medicina. La posibilidad de tener en el pequeño espacio de un chip toda la historia de un paciente y que estos se puedan compartir con el resto de la comunidad médica, permitirá -siempre y cuando esta información pueda ser compartida- una enorme cantidad de datos del paciente. Dentro de esta, podríamos contar con los datos genéticos del paciente. Evaluar cuáles pueden ser las estrategias de diagnóstico precoz, tratamiento y diseñar drogas contra un blanco terapéutico. Estamos, en algunas situaciones, dando los primeros pasos, sobre todo en la situación de tumores infrecuentes. Por los costos de esta metodología, no todo el mundo puede acceder a esta, y, en algunas situaciones, estos resultados no nos brindan ninguna respuesta.

Cuáles son los criterios de la calidad, en la actualidad, de atención en oncología:

Atención médica coordinada por un profesional médico o sanitario, persona responsable

Accesibilidad

Atención multidisciplinaria

Información disponible sobre la enfermedad

Disponibilidad de apoyo psicosocial

Protocolos existentes para el manejo de los problemas clínicos comunes

Atención integral disponible en todos los servicios, desde la prevención al seguimiento post tratamiento y paliación

Evaluación de los procesos asistenciales y de sus resultados clínicos para garantizar una buena calidad asistencial

Rendición de cuentas de los resultados obtenidos con la atención oncológica

Balance costo/beneficio aceptable

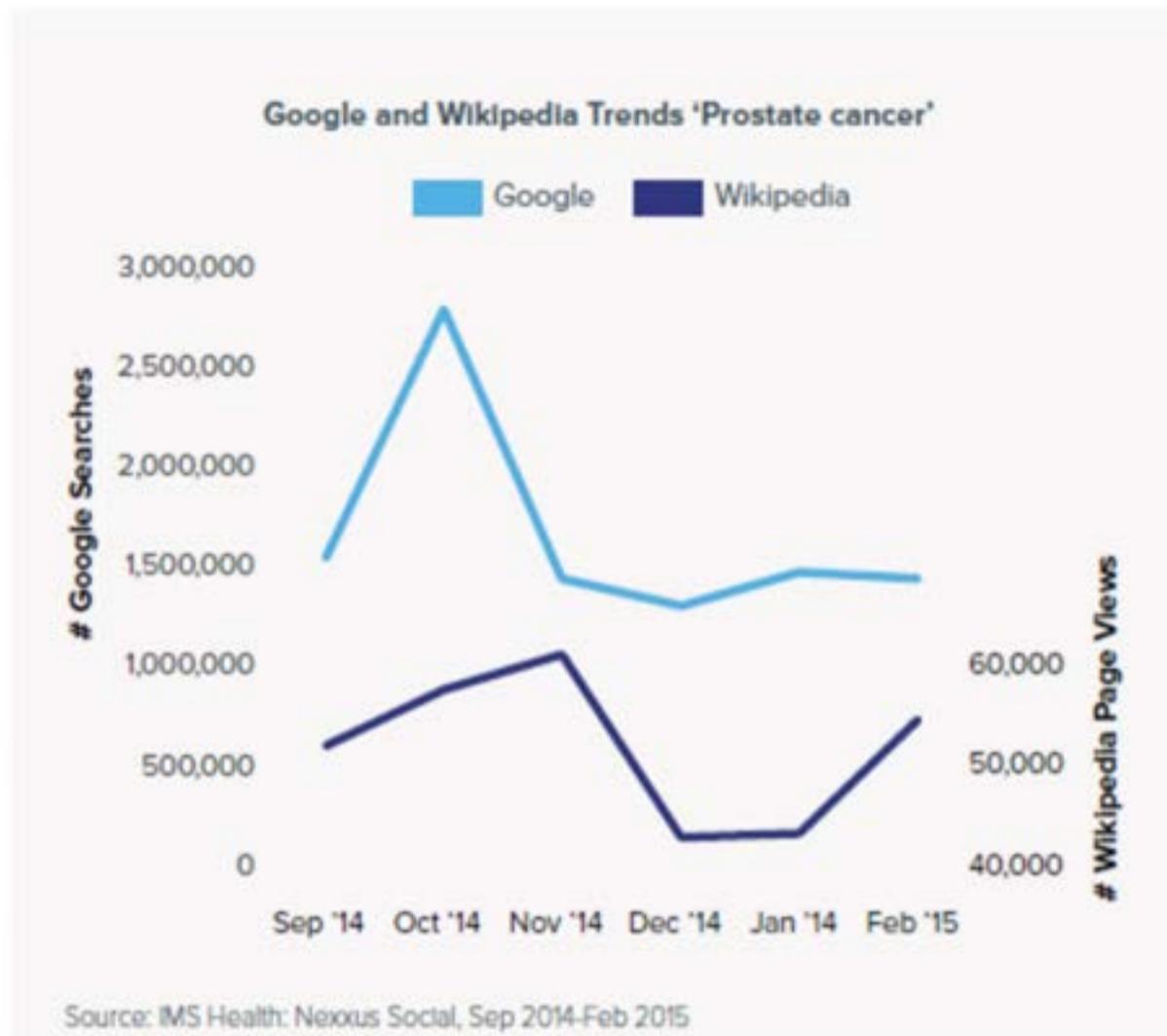
Este es un objetivo de máxima, nos parece, que no se cumple en ningún servicio de oncología. Y esto va claramente en detrimento de la atención de los pacientes. Quizás en todo lo referente al factor humano estamos con buenos parámetros, pero en varios centros no se cuenta con un servicio de apoyo psicosocial, personal a cargo de garantía de calidad, etc. Tiene que quedar sumamente claro quién es el líder de atención del paciente, quien tomará las decisiones de su terapia -independientemente de las interconsultas que se realicen.

Aparte, el acceso a la medicación oncológica varía de país a país. Por ejemplo, los pacientes de Japón, España y Corea del Sur (que precisamente no son países en vías de desarrollo) en el 2014 solo accedieron menos del 50% de la población enferma a las nuevas drogas oncológicas lanzadas a nivel mundial en los cinco años previos. En los mercados "farmaemergentes" (no es un término muy médico, que fue acuñado desde el punto de vista económico y hace referencia al aumento en las ventas observado en los mercados emergentes como Brasil, Rusia, India y China (BRIC) y con Sudáfrica (BRICS) y otros países más, entre ellos Argentina), la disponibilidad de nuevas medicaciones permanece baja, pero está aumentando. Quizás la Argentina sea una excepción, donde las drogas están disponibles a poco tiempo de ser autorizadas por la FDA y EMA.

¿Cómo será el acceso de la información del paciente?

Ya en la actualidad, algunos pacientes tienen acceso a la información, la cual no siempre es bien interpretada. Actualmente, podemos constatar que el paciente tiene acceso a información vía Internet. Entre un 4 a 6% de las consultas de *Google* y *Wikipedia* son sobre cáncer de próstata.

Prostate Cancer Social Media Activity



IMS

Probablemente el acceso a la información en un futuro sea más fácil. El problema, tal vez, sea cuánta gente va a tener acceso a esta.

¿Habrá más casos de cáncer?

Uno de los puntos que tenemos que analizar es el aumento del número de pacientes con cáncer. Para tal aumento, y debemos descartar el tema de la epidemia del cáncer. El incremento en la incidencia, en gran parte, se debe al aumento de la expectativa de vida y en menor medida al crecimiento del número de habitantes. La patología oncológica es una enfermedad de gente mayor. Hay que tener en cuenta que los pacientes de edad tienen otras enfermedades, diabetes, hipertensión, trastornos del sueño, etc., las que, por las interacciones con medicamentos, pueden dificultar el tratamiento. Otro punto es la gran cantidad de personas que se mudaron desde el campo hacia la ciudad.

En algunos lugares, el cáncer es la principal causa de muerte, superando a las enfermedades cardiovasculares. En el siguiente cuadro, se pueden observar las estimaciones del número de pacientes con cáncer. Las proyecciones al 2050 muestran un importantísimo desnivel entre los países desarrollados y los en vía de desarrollo o subdesarrollados (un poco más del 70% se diagnosticará en estos países). En la actualidad, el 27% de los tumores se diagnostican en China.

NÚMEROS DE CASOS ESTIMADOS DE CÁNCER A NIVEL MUNDIAL (millones de pacientes)

REGIÓN	2000	2010	2020	2050
Mundo	10,06	12,34	15,35	23,83
Regiones desarrolladas	4,68	5,31	6,03	6,79
Regiones subdesarrolladas	5,38	7,03	9,32	17,04

Maxwell Parkin D. Global cancer statistics in the year 2000. The Lancet Oncology 2001; 2: 533 - 43

Estas estimaciones fueron realizadas teniendo en cuenta los datos del pasado, siempre presente y a veces, con ganas de ser olvidado. De no ocurrir una franca disminución en algunos tumores (¿vacunas contra el HPV y el cáncer de cuello uterino?), probablemente no observemos ninguna disminución en los números de la patología oncológica.

No podemos predecir lo que ocurrirá en 2050 desde el punto de vista médico, estamos menos capacitados para poder predecir que pasará de acá a más de 30 años en cuestiones sociológicas, económicas, geográficas, ambientales, etc.

Si tratamos de evaluar la situación al 2015, donde existen claras inequidades entre los países, lo que uno puede elucubrar es que habrá una gran diferencia entre los países del primer mundo y los subdesarrollados. La disminución de la mortalidad por cáncer en el primer mundo -métodos de diagnóstico precoz, mayor interconexión entre los médicos, historias clínicas centralizadas y únicas, perfil genético de los pacientes, mejores tratamientos, etc.- y un aumento en la mortalidad por cáncer en los países subdesarrollados, sin acceso a la medicina de primer nivel. Quizás, en parte, es la teoría de Malthus.

Thomas Robert Malthus (1766-1834) fue un clérigo anglicano que popularizó la teoría de la renta económica. Publicó su "Ensayo sobre el principio de la población", donde expone un conjunto de ideas conocidas como "malthusianismo o malthusianismo", referidas a la teoría demográfica, económica y sociopolítica, desarrollada por Malthus durante la Revolución Industrial, según la cual la capacidad de crecimiento de la población responde a una progresión geométrica, mientras que el ritmo de aumento de los recursos para su supervivencia sólo lo puede hacer en progresión aritmética. Según esta hipótesis, de no intervenir obstáculos represivos (guerras, pestes, etc.), el nacimiento de nuevos seres mantiene la población en el límite permitido por los medios de subsistencia, en el hambre y en la pobreza.

La repercusión de las medidas preventivas en la incidencia del cáncer no puede considerarse a corto plazo. Por el momento la vacunación contra la hepatitis B disminuyó en algunos países (Taiwán) la incidencia de cáncer de hígado. La vacunación contra el HPV disminuyó la incidencia de lesiones premalignas, pero todavía no demostró una disminución en la incidencia del cáncer de cuello uterino.

Las medidas higiénico-dietéticas pueden hacer cambios en la incidencia del cáncer, pero estas son difíciles de lograr. Estas medidas, cuando surten efecto, son de una gran importancia. La disminución de la mortalidad

por enfermedades cardiovasculares lo demostró.

En el caso del cáncer, el descenso en la prevalencia del consumo de tabaco que tuvo su origen hace más de 20 años, tiene su traducción en la actualidad con una estabilización y un descenso en la incidencia del cáncer de pulmón en los hombres, no así en las mujeres.

Los cambios en las técnicas diagnósticas, que por el momento nos sirven para muy pocos tumores, pueden en un futuro cercano diagnosticar a más pacientes con estadios precoces de su enfermedad y en los cánceres más frecuentes, como ser, mama, pulmón y cáncer de colon. Pero lo más excitante será el diagnóstico a través de análisis moleculares pudiéndose detectar la enfermedad, quizás, antes de incluso el comienzo de los síntomas clínicos, como con la biopsias líquidas.

Estos cambios sin duda son apasionantes, pero también, tenemos que pensar en la situación en nuestro país. Es inadmisibles que en el 2015 mueran tantas pacientes por cáncer de cuello uterino. En algunas provincias del norte, la causa más importante de muerte por cáncer, es el cáncer de cuello uterino. A esta altura, esta situación debería ser inaceptable. Sobre todo si tenemos en cuenta que el método diagnóstico del cáncer del cuello uterino tiene muchísimos años.

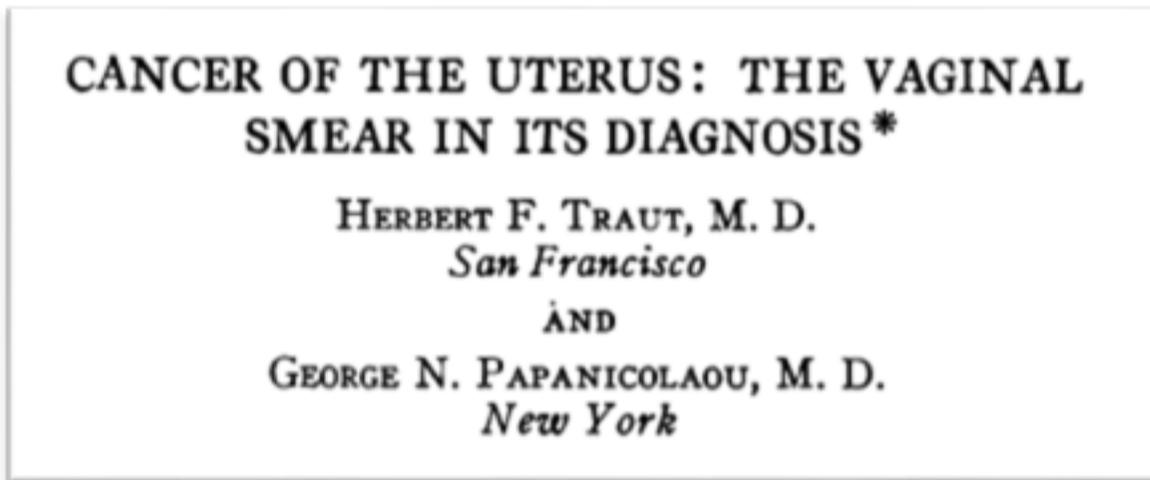
Georgios Papanicolaou (Kymi, 1883-1962)

Fue un médico nacido en Grecia, pionero de la citopatología y la detección precoz del cáncer. Papanicolaou estudió en la Universidad de Atenas donde se graduó de médico en 1904. Seis años más tarde obtuvo su doctorado por la universidad de Munich. En 1910, luego de realizar pasantías por la Universidad de Jena y Freiburg, volvió a Atenas. Luego se mudó a Múnaco, donde trabajó en el Instituto Oceanográfico.

En 1913 emigró a los EE. UU. Y, sin un centavo al bajar del barco y sin trabajo como investigador, se vio obligado a trabajar como vendedor de alfombras hasta que consiguió trabajo en el departamento de patología del Hospital de Nueva York y en el departamento de anatomía de la Universidad de Cornell. En esa institución se le encomendó el estudio del ciclo menstrual de los conejillos de la India, una especie que no tiene sangrado visible ni elimina tejidos durante las menstruaciones. Papanicolaou, utilizando un espéculo nasal y bastoncillos de algodón, empezó a raspar células cervicales de los conejillos y a extender las muestras delgadas y acuosas en portaobjetos de vidrio. Estas células cambiaban su forma y tamaño de acuerdo a los cambios hormonales. El paso siguiente fue realizar esta técnica en mujeres. Se especula que su mujer fue la primera paciente en ser sometida a esta técnica (la leyenda dice que le realizaba un examen todos los días). La pregunta fue, para qué puede servir esta técnica. No aportaba nada. Hasta que cambió el foco de su investigación hacia situaciones donde existía una patología.

Cuando realizó este cambio, pudo darse cuenta de que el cáncer era particularmente propenso a desprender células anormales. En casi todos los casos de cáncer de cuello uterino descubría formas aberrantes y grotescas con núcleos anormales e hinchados, que no se asemejaba en nada a las células normales.

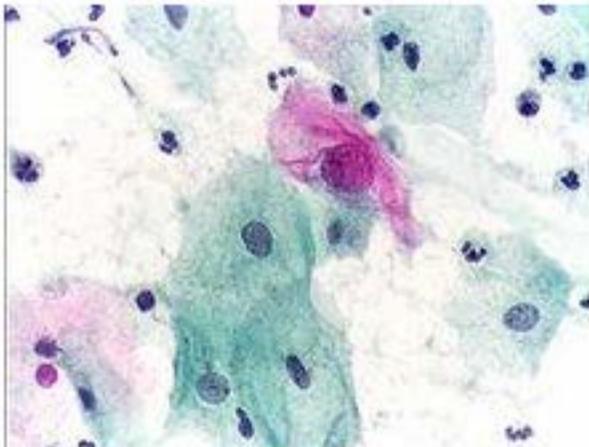
Fue el primero en reportar el cáncer uterino mediante el diagnóstico de extendido vaginal en 1928. Pero el trabajo quedó olvidado por muchos años, hasta que fue publicado en 1943 (*Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear*). La publicación discute la preparación de los extendidos vaginales y cervicales, los cambios fisiológicos de la citología durante el ciclo menstrual, los efectos de varias condiciones patológicas y los cambios que se observan por la presencia del cáncer de cuello uterino.



Traut H & Papanicolaou G. *Cancer of the uterus: The vaginal smear in its diagnosis*. *Cancer*. 1943.



El retrato de Papanicolaou aparecía en el billete de 10.000 dracmas



Papanicolau – Citología anormal.

En 1843, Walter Hayle Walshe (Dublín, 1812-1982) reportó que las células malignas se podían ver en un microscopio. Esto fue descrito en un libro sobre enfermedades del pulmón.

Otro investigador, Aurel Babes (Rumania, 1886-1961), realizó similares descubrimientos acerca del diagnóstico citológico de cáncer de cuello uterino. Este presentó sus hallazgos en la Sociedad Rumana de Ginecología

(Bucarest-1927). Y su metodología para realizar el diagnóstico de cáncer fue publicada por una revista francesa en 1928. Pero, por alguna razón, toda la gloria se la llevó Papanicolaou. En Rumania, esta metodología tiene el nombre de “método de Babes-Papanicolaou”.

Los reportes de Papanicolaou no fueron aceptados inmediatamente. La comunidad médica recibió estos resultados con escepticismo y resistencia. La próxima comunicación de Papanicolaou fue en 1941. La historia que sigue es un poco más conocida. Esta técnica, simple, salvó miles (¿millones?) de vidas.

¿Cómo serán los pacientes en el futuro?

No creemos que cambien su apariencia, aunque quizás nos sorprenda su vestimenta. Como, tal vez, les pueda asombrar nuestra vestimenta a nuestros bisabuelos.

Parte del cambio en la cultura de los pacientes, lo estamos viendo en la actualidad, es el acceso a la información. El paciente puede acceder a centenares/ miles de páginas de Internet. Algunas de estas páginas son de gran calidad, pero otras no lo son. Estas lecturas pueden confundir al paciente. Pero, sin duda, son un reto para los médicos que debemos esforzarnos para estos desafíos.

Con mayor información y sobre todo la pérdida a padecer esta enfermedad (por suerte, no se lee con tanta frecuencia en los medios gráficos: “él murió tras una larga enfermedad”), los pacientes pueden tener una mayor participación sobre la decisión de su terapia. Y también, tendrán un papel importante en el diseño de los estudios clínicos. Quizás el diseño de estos cambie en forma radical.

¿Cómo serán las terapias alternativas en el futuro? En la actualidad, un número muy importante de pacientes utiliza estos tratamientos no convencionales. Quizás la complejidad de los tratamientos futuros, la tendencia es que estos sean por vía oral con importantes interacciones a nivel de los sistemas de metabolización (citocromo P450). Algunas de las medicaciones no tradicionales tienen interacción sobre el sistema de la citocromo P450. Sustancias inductoras o inhibidoras tendrían efectos sobre el índice terapéutico de estas drogas. Índice que no es muy amplio.

Este tipo de terapias tendría que tener mayor control en el futuro, sobre todo, por las autoridades regulatorias. Las empresas farmacéuticas tienen numerosos controles que cumplir para que el medicamento sea seguro y eficaz.

Esto puede ser, a veces, un arma de doble filo, si recordamos la historia de las altas dosis de quimioterapia en cáncer de mama en la década de los '90. Las pacientes ejercieron presión sobre diversos medios para que las entidades terceras pagadoras se encargaran del desembolso del trasplante. El final de la historia, como sabemos, no fue de los mejores.

Algunas lecciones aprendidas de los ensayos clínicos, en particular, altas dosis de quimioterapia con trasplante autólogo de médula ósea.

Las innovaciones no son necesariamente mejores que el tratamiento aprobado para una indicación específica y no es necesariamente mejor.

Los resultados esperanzadores influyen en todos (también en los médicos) y estos resultados, en ocasiones, no se confirman.

La influencia de los grupos de pacientes debe utilizarse con prudencia.

CUANDO NO EXISTEN ENSAYOS CLÍNICOS BIEN DISEÑADOS TODO EL MUNDO PIERDE.

¿Cuál será el rol del médico en el futuro?

La información médica tiene un crecimiento exponencial. También hay importantes cambios en el lenguaje médico, los nuevos métodos de diagnóstico, etc. Nos cuesta creer que podamos seguir tratando a todos los tumores (como si fuéramos el clínico de familia de años atrás). Tenemos la impresión de que, tarde o temprano, la sub especialización (la cual se hace en ciertos centros de nuestro país) tendrá que ser la situación habitual y no una excepción.

Es altamente probable que dispongamos de una gran cantidad de información. La biología del tumor se conocerá en gran detalle.

La información que dispondremos será de tal magnitud que nos parece que será sumamente difícil que una sola persona pueda manejarla. Será indispensable el trabajo en equipo. Tendrá una importancia superlativa el comité de tumores.

Sin duda tendrá que haber un líder que trate al paciente, que sea el encargado de diseñar la estrategia del tratamiento, que derive a este con otros profesionales.

¿Cómo serán los tratamientos?

El tratamiento oncológico está inmerso en un proceso de innovación continuo. Las primeras drogas oncológicas fueron hallazgos puramente casuales (mostazas nitrogenadas, cisplatino, etc.). En los últimos años observamos un profundo cambio. Desde la primera droga contra un blanco específico (imatinib), el primer monoclonal (rituximab), el renacimiento de la inmunoterapia con ipilimumab y las nuevas drogas aprobadas nivolumab y pembrolizumab, sin dejar de lado al ADN, con la aprobación de olaparib, los nuevos blancos que aparecerán, los que recobrarán importancia y lo que no podemos imaginar.

Los nuevos descubrimientos beneficiarán a los pacientes y su calidad de vida. Se modificará su pronóstico y esto lo podríamos diferenciar en tres puntos:

el primer grupo de pacientes, los avances realizados tendrán impacto en la supervivencia a largo plazo (medidos a los cinco años o quizás en el futuro medidos a 10 años - curación)

un grupo de pacientes donde el beneficio será marginal, mejora en la supervivencia de semanas/meses los progresos se producen en áreas más difusas (difícil de evaluar) como calidad de vida, etc.

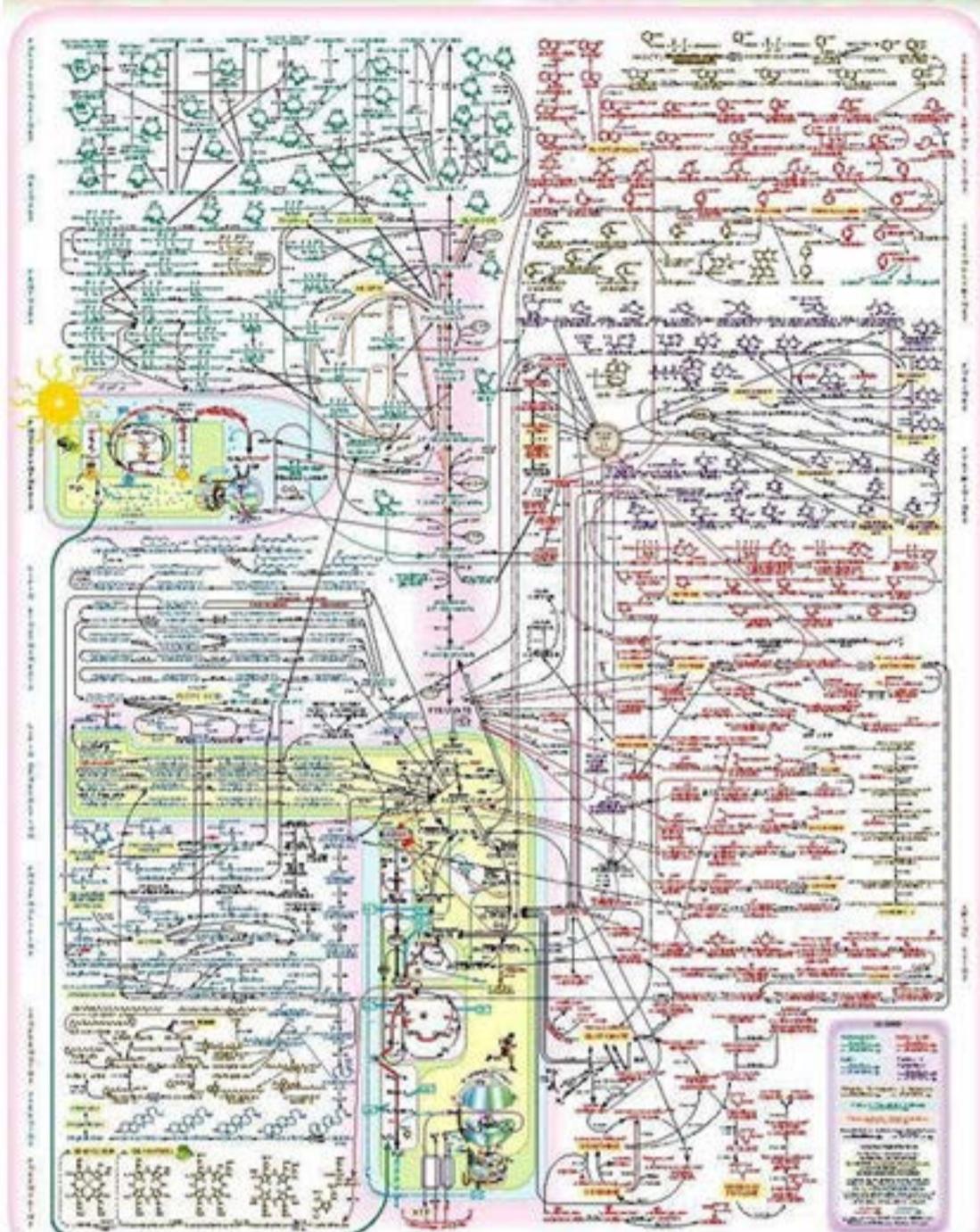
La mayoría de las drogas, por ahora, están en el segundo punto. Algunas, aprobadas por agencias regulatorias, con lastimosa diferencia en la supervivencia global de apenas unas semanas.

No debemos olvidar otras terapias que seguirán siendo pilares fundamentales del tratamiento de nuestros pacientes. La cirugía, especialidad que podría evolucionar hacia la extirpación más precisa del tumor y la preservación del órgano. La cirugía robótica seguirá su avance. Un ejemplo de los avances de los últimos años fueron las técnicas de laparoscopia en la cirugía oncológica (por ejemplo, cirugía de colon). Y en este punto, entendemos que es de fundamental importancia la curva de aprendizaje. La radioterapia, donde existen nuevas técnicas que permiten mayor cantidad de radiación con una menor toxicidad.

El conocimiento del perfil genético permitiría la terapia contra blancos moleculares, y la combinación de estos sería el estándar de tratamiento en el futuro, un punto que por el momento nos cuesta creer. Actualmente, todos estos nuevos tratamientos son complementarios y no sustitutivos de los existentes. Por tal motivo, no pensamos que en los próximos años vayan a cambiar de forma radical las estrategias de tratamiento quimioterápicos, tomando en cuenta que ya existen ciertas excepciones (neoadyuvancia en cáncer de mama, solamente con anticuerpos monoclonales).

Las vías metabólicas implican una variedad de tumores. Nivolumab y pembrolizumab, tienen actividad en una serie de tumores. Por ejemplo, otra alteración, la mutación en el BRAF (por ahora como indicación aprobada melanoma), está alterada en el mieloma múltiple en un porcentaje del 4%. Las mutaciones cruzaron la división entre la oncología y la hematología. Se llevaron ensayos clínicos con vemurafenib en el mieloma múltiple. La puerta a una dimensión desconocida. Se dará la situación contraria (de la hematología hacia la oncología). En parte, hay un antecedente con la LMC y el GIST.

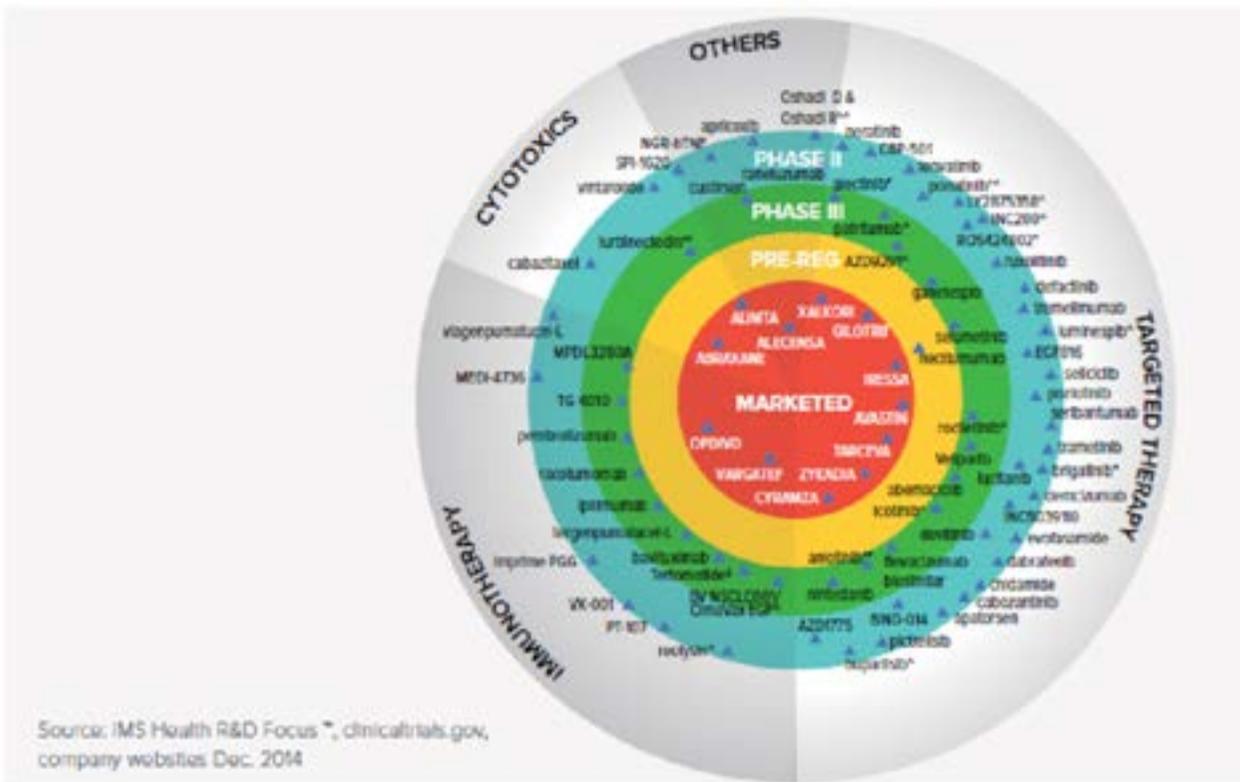
Metabolic Pathways



Vías metabólicas

Nos es dificultoso pensar que en un futuro cercano se pueden analizar todas estas variables y las nuevas que aparezcan, y formular un tratamiento tratando de inhibir estos pasos metabólicos. Las alteraciones genéticas que se pueden observar en el cáncer de pulmón, por ejemplo, son muchas y todavía no podemos comprender a ciencia cierta cómo es su funcionamiento. En otras enfermedades, LMC, la mutación en la fase crónica es fundamentalmente una, BCR-ABL, y los resultados en esta enfermedad son fantásticos, antes y después del imatinib (o cualquiera de los ITQ que aparecieron posteriormente). Cuando la LMC progresa, aparecen nuevas mutaciones. El resultado, la evolución y el pronóstico de estos pacientes no es el mismo. O encontraremos algún nudo o punto fundamental que puede permitir el bloqueo de varias señales corriente abajo.

Uno de los cánceres para analizar, el de pulmón, se conocen varias vías metabólicas, algunas con tratamiento disponible (erlotinib, gefitinib, crizotinib, etc.). En 2012, se diagnosticaron cerca de 1.800.000 millones de personas con cáncer de pulmón. De estos, el 85% (1.530.000) tuvieron cáncer de pulmón de células no pequeñas. La gran mayoría de estos fueron diagnosticados luego de los 65 años, si bien hay pacientes diagnosticados en edades más tempranas. Al diagnóstico, la gran mayoría se presentan con estadios avanzados y la supervivencia es menor a dos años. Solamente, el 15% vivirá 5 años.

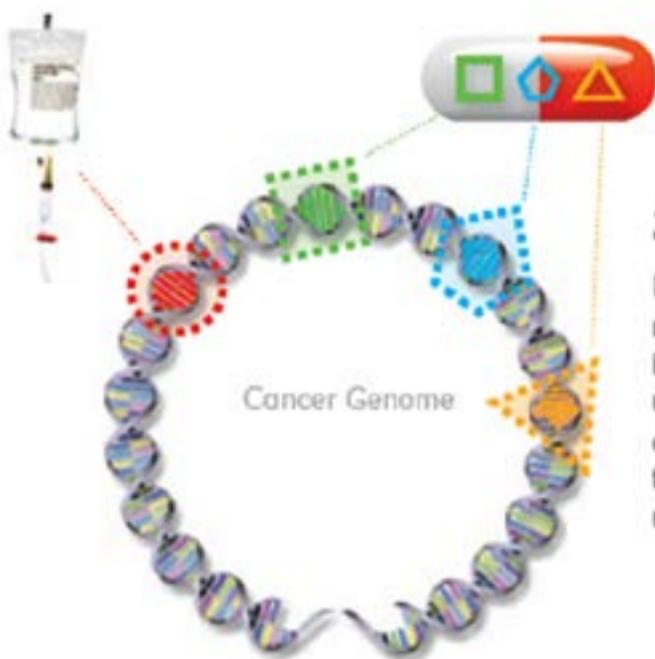


IMS



Today

Available drugs target single mutations within the cancer genome, often resulting in only temporary delays in progression and limited impact on survival.



2030

For common cancers, multiple targets and their interactions will be understood. Treatment combinations will be tailored to the individual patient's molecular profile.

Shaping the future of oncology. Envisioning cancer care in 2030. ASCO.

Probablemente tendremos un mayor acceso a las muestras médicas, un punto que envidiamos de los hematólogos que tienen la respuesta al tratamiento en la punta de una aguja. Nosotros tenemos, en la actualidad, algún que otro problema para tener una buena muestra de tumor para realizar varias determinaciones. Necesitaremos menor cantidad de muestras o estas se podrán realizar de sangre periférica, tal como ya existe, para la determinación del EGFR.

Pero con la gran cantidad de muestras médicas que tendremos, la resistencia a los fármacos (uno de los pro-

blemas más importantes que tenemos en la actualidad), podremos entenderlos con mayor facilidad y eventualmente prevenirlo o incluso solucionarlo.

Un capítulo de fundamental importancia es el diagnóstico precoz de la patología oncológica. Tenemos pocos tumores, por ahora, donde el cribado pueda tener alguna importancia. A los convencionales (mama, próstata, colon, cuello uterino -que merece un capítulo especial-), se está agregando el cáncer de pulmón en algunas situaciones (pacientes de alto riesgo). Una de las posibilidades futuras es que dispondremos de ciertos biomarcadores que nos puedan decir qué pacientes están en riesgo de desarrollar cierto cáncer en el futuro. ¿Podremos llegar a modificar en algún punto el genoma para disminuir o desaparecer ciertos tumores?

El diagnóstico molecular podría transformar rápidamente el desarrollo de drogas y la selección de pacientes. Los ensayos clínicos donde se utilizan biomarcadores tienen un mayor éxito con respecto a aquellos donde no se emplean. El nuevo diagnóstico molecular puede simplificar la decisión para tratar a los pacientes y disminuir las dudas. Pero, también, puede complicar la selección del tratamiento, habida cuenta de que existen múltiples ensayos que se pueden utilizar para identificar marcadores y estos resultados pueden variar en especificidad y sensibilidad.

Esta nueva situación, mayores opciones de tratamiento -por ejemplo, anti PD1 y PDL1, las que están aprobadas y las que vendrán-, mayor cantidad de combinaciones, mayor tiempo de tratamiento y aumento en las tasas de supervivencia, aumentarán la necesidad de monitorear a los pacientes por una mayor cantidad de tiempo.

Protocolos de tratamiento versus medicina personalizada

Probablemente el futuro esté marcado por lo que será la medicina personalizada. Ya tenemos esbozos de la misma y algunos de estos son muy viejos. El tamoxifeno en los tumores que expresan receptores hormonales y en forma moderna, los que más conocemos, K RAS; N RAS; HER 2; EGFR; ALK y los que aparecerán en los próximos años.

Venimos de una oncología donde nos manejamos con protocolos de tratamiento, CMF, AC + T, FAC, FEC, etc. que son claramente muy simples. Estos tratamientos eran para todas las mujeres/hombres con cáncer. Algunos de estos pacientes respondían de una manera espectacular. En otros, el crecimiento tumoral durante el tratamiento o pocos meses después era devastador.

El algún momento, deberíamos hacer el cambio de una a otra forma de medicina. La farmacogenómica se asoció a la personalización de los tratamientos. Lo que tenemos actualmente, las guías de tratamiento como las propuestas por el NCCN o los consensos argentinos, que contemplan un plan de diferentes estrategias terapéuticas, en las que disponemos de evidencia científica sólida y evaluada mediante criterios de calidad conocidos. Uno de los problemas a los cuales nos enfrentamos son las zonas grises, donde no existe una clara recomendación. En algunos puntos, estos protocolos pueden ser un instrumento de contención de costos que no mejora la calidad asistencial.

Llegará un momento donde todo esté regido por la medicina personalizada, esta quedará restringida -en un principio- a los casos difíciles de resolver (tumores de muy baja frecuencia).

Nuestra postura es que viviremos un tiempo entre ambas terapias. Esta situación la estamos viviendo en la actualidad (cáncer de mama, pulmón, colon, etc.). Probablemente debemos modificar alguna conducta con respecto a la toma de muestras, que en algunas ocasiones no es suficiente para realizar diagnóstico (cáncer de pulmón), situación que se podrá solucionar con la biopsia líquida.

Como citamos en párrafos anteriores, en el caso particular del cáncer de pulmón, alguna de las modificaciones al diagnóstico puede ser la determinación de las alteraciones moleculares en sangre (EGFR), que nos evitará volver a repetir una biopsia en aquellos pacientes con material insuficiente. Y eventualmente evaluar la respuesta al tratamiento, la aparición de resistencia, nuevas mutaciones, etc. El laboratorio en la punta de la aguja.

Biopsia líquida

La biopsia líquida es un método mínimamente invasivo (solo se saca sangre) que sirve para detectar la presencia de células tumorales circulantes (CTC) y fragmentos del ADN del tumor que son desechados por el tumor primario (también por las metástasis) hacia la sangre.

En término de muestras, la CTC han sido las más estudiadas. Estas células son relativamente raras y requieren métodos de recolección sensitivos, proveen información a nivel genético y celular. Los fragmentos de ADN (entre ellos el *cell-free tumour DNA-cfDNA*), son una alternativa a las CTC con algunos beneficios, entre ellos su recolección y análisis.

Esta tecnología podría tener implicancias en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad oncológica, la medicina de precisión.

¿Qué puede pasar con toda esta situación? La secuencia genómica del tumor contiene la información que es de suma importancia para la toma de decisiones. La terapia a medida (*tailored therapy*) permitirá (como en algunas situaciones ahora, EGFR, ALK, HER2, etc. o como en el pasado con los receptores hormonales) la correcta identificación del blanco molecular. En la actualidad, que será pasado en muy poco tiempo, la biopsia del tumor primario, se utiliza para determinar, cuando es suficiente, los blancos moleculares. Hay que tener en cuenta, que estos procedimientos no están carentes de riesgos (neumotórax, perforaciones intestinales, etc.), costos y, que en algunas situaciones, muy pocas por cierto, pueden arrojar resultados falsos positivos o negativos. En los últimos años, se suma a estos inconvenientes la heterogeneidad del tumor. La biopsia líquida puede capturar todas las variantes del tumor. Además, debemos tener en mente que el genotipo del tumor es inestable y propenso a cambiar bajo la presión de la selección (la teoría de las especies en su máxima expresión). La biopsia líquida, permitirá observar los cambios en el genoma del tumor en tiempo real. Esto permitirá observar la respuesta a la terapia seleccionada y prestar atención a la aparición de cualquier resistencia. Se podrá evaluar la respuesta al tratamiento en forma precoz y no esperar el resultado de los estudios por imágenes y no someter al paciente a una toxicidad innecesaria. También, se sabría si apareció un nuevo blanco molecular que pueda ser pasible de otra terapia.

Sin duda, esta tecnología podrá revolucionar el tratamiento de los pacientes con cáncer, proveyendo la información a nivel molecular.

En un futuro, no muy lejano, se podrá utilizar para hacer diagnóstico de cáncer.

Uno de los puntos conflictivos de esta tecnología es la estandarización del método, la cual todavía no está.

Otro punto complicado es sobre las modas en oncología. Muchas innovaciones fueron sucesos de pocas semanas (metafóricamente), sin que dejaran ningún impacto. El futuro no dirá si esta solo es una moda o no.

Norte versus Sur. La equidad.

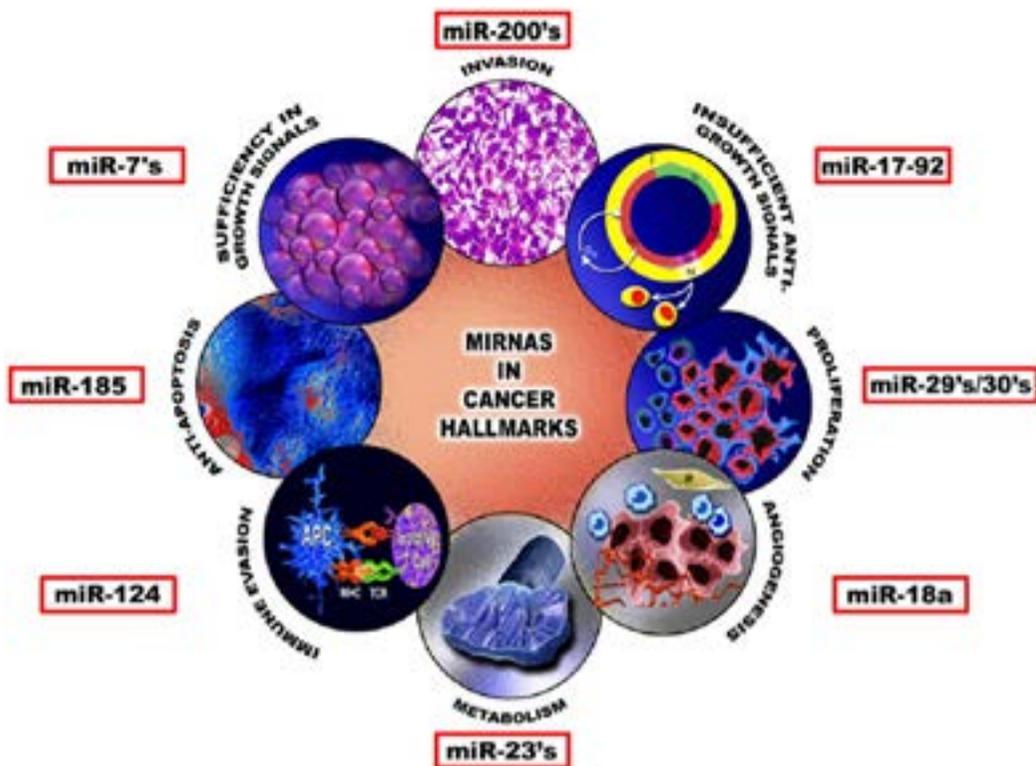
Este debe ser un punto fundamental en la atención médica del futuro. Que todos los habitantes tengan acceso a una salud digna. La inequidad es una materia pendiente en nuestro país. Ya nos referimos al número de pacientes muertas por cáncer de cuello uterino en el norte. Esta situación es inaceptable.

Los pacientes deben tener garantizadas las terapias de tratamiento estándar.

Todo cambia

Durante años fuimos criados con el teorema central ADN → ARN → Proteínas. Una verdad irrefutable. ¿Irrefutable?

Parece que todo lo que sabíamos tambalea. Los microARN mueven los cimientos del dogma central de la biología. En los últimos años, se demostró que segmentos de ADN producen ARN que no expresan proteínas. Estos se conocen con el nombre de ARN no codificado (*ncRNA*) y son considerados como una zona oscura, no explorada del genoma humano. Los microARN son una clase de ncARN. Estos microARN constan de 19 a 25 nucleótidos que pueden regular la expresión genética por varios mecanismos, los que no están del todo investigados.



Ejemplos de microARN involucrados en el cáncer.

Berindan-Neagoe I y colaboradores. *MicroRNAome genome: A treasure for cancer diagnosis and therapy.* *CA Cancer J Clin.* 2014.

El impacto económico

El costo de los tratamientos oncológicos ha aumentado en forma exponencial. Las nuevas drogas tienen un valor sumamente elevado. No es nuestra intención hablar de valor. Tal es así que algunas instituciones (NICE -National Institute for Health and Clinical Excellence) dentro del análisis de las nuevas drogas introduce el concepto de coste-efectividad, para determinar si vale la pena financiar públicamente el nuevo tratamiento. Es más, esta política ha provocado algunas situaciones extremas. En algunas situaciones el NICE ha dictaminado que algunos de los nuevos fármacos oncológicos no eran costo-efectivos y, por lo tanto, no debían ser financiados por el *National Health Service*, cuando otros países de la Unión Europea financiaban los mismos medicamentos.

El efecto de los nuevos fármacos sobre el presupuesto anual es creciente. Tengamos en cuenta que la patología oncológica tiene un fuerte impacto sobre la población en general. Una de las situaciones a las que nos vemos frecuentemente enfrentados es el tratamiento del cáncer de colon. A mediados de los '80 contábamos con el 5 Fu en diferentes formas de aplicación, en bolo durante cinco días con leucovorina o con levamisol, en esquemas semanales, etc. Esta terapia, por cierto, era bastante barata. Luego, con el advenimiento del oxaliplatino, irinotecan y las diferentes combinaciones (FOLFOX 4; FOLFIRI, etc.) el costo de la terapia fue en aumento, lo mismo que lo hacía la supervivencia global. Tiempo después, se sumaron al arsenal los anticuerpos monoclonales (cetuximab, bevacizumab y panitumumab), con lo cual los costos se incrementaron más. La posibilidad de utilizar todas las drogas es, en los pacientes con buen PS, alta. Y después, tendríamos la posibilidad de utilizar regorafenib. Por suerte, para la economía de las entidades terceras pagadoras, los resultados con la combinación de anticuerpos monoclonales han sido negativos, por el momento.

El tratamiento del millón de dólares

En la reunión del Congreso Americano de Oncología (ASCO 2015) se discutieron asuntos económicos. Las nuevas drogas, inmuno oncología, son extremadamente caras. Sobre todo una de ellas. Tal es así que el tratamiento anual puede costar 1 millón de dólares (a la dosis más alta). Situación, a todas luces, insostenible.

En esta reunión, el Dr. Leonard Saltz (MSK), mostró los resultados de la combinación de dos drogas: ipilimumab y nivolumab, en el tratamiento del melanoma metastásico, enfermedad que era básicamente intratable unos años atrás.

Nos encontramos frente a dos caminos. Uno de ellos claramente excitante. El traslado de las ciencias básicas en la práctica médica. Los hallazgos de nuevas vías. Y el otro, el costo del medicamento. Exagerado. Se notará más la diferencia entre los países ricos y los pobres.

Dentro del análisis, se tomó en cuenta el costo del nivolumab por mg, que fue de 28,78 dólares y del ipilimumab de 157,46 dólares por mg. Para poner en otro contexto, es aproximadamente 4.000 veces más caro que el oro. No en vano la industria farmacéutica es una de las más importantes en el mundo.

El cálculo que realizó el Dr. Saltz fue el costo de las dos medicaciones, tomando como peso 80 kilogramos (teniendo en cuenta la epidemia de obesidad en los EE. UU.). En uno de los ensayos clínicos, el costo del ipilimumab fue de 158.282 dólares (por una supervivencia libre de progresión -SLP- de 2,9 meses) y el costo del nivolumab fue de 103.220 dólares (SLP 6.9 meses) y el costo para la combinación fue de 295.566 dólares (SLP 11,4 meses). La SLP, en la rama de combinación, fue cuatro veces superior al grupo de ipilimumab, considerando el tratamiento estándar. Y no estamos hablando de curación.

En los EE.UU., los pacientes que tienen la cobertura de Medicare, tienen que afrontar el 20% del costo en concepto de copago. Lo que sería aproximadamente 60.000 dólares. La situación en nuestro país es un tanto diferente.

En el caso del nivolumab, por ahora cuenta con la aprobación (FDA) en melanoma y cáncer de pulmón. Posiblemente, en los próximos años, sus indicaciones sean mayores, basándonos en los resultados que se obtuvieron en otros cánceres. Si parte de los pacientes metastásicos se trataran con esta combinación u otras, el gasto en salud sería imposible de solventar.

El pembrolizumab fue aprobado en 2014, para el tratamiento del melanoma metastásico, con una dosis de 2 mg/kg. Con esta dosis, la terapia mensual saldría 14.500 dólares. Pero, si asumimos otra dosis, 10 mg/kg, el costo aumentaría a 83.000 dólares por mes. En un paciente de 75 kilogramos, con la dosis de 10 mg/kg, con 26 dosis por año, el costo sería de un poco más de 1.000.000 de dólares.

Tal es así, que las quejas sobre los precios exorbitantes de medicamentos crecen. En los EE.UU. se presentaron proyectos para que las firmas farmacéuticas justifiquen los precios de los medicamentos, que por lo general son atribuidos a los altos costos de investigación y desarrollo.

Fuera de la patología oncológica, también existen drogas de precios descomunales. Una de ellas es sofosbuvir o la combinación de esta más ledipasvir, indicadas en el tratamiento de la hepatitis C, cuyo precio es de 1.000 dólares la píldora. En el año 2014, el precio de la terapia durante 12 semanas era de 84.000 dólares, ascendiendo a 168.000 dólares en los pacientes afectados por el genotipo 3 del virus (cuyo tiempo de tratamiento es de 24 semanas). Algunos investigadores sostienen que este medicamento sólo debería emplearse en pacientes con complicaciones graves, como la cirrosis.

La pregunta sería, ¿cómo se fija el precio del medicamento? ¿Qué se tiene en cuenta?

Algunos sostienen que parte del precio de los medicamentos no se debe al medicamento aprobado, sino a los medicamentos que no fueron aprobados, que no pasaron la fase I, que demostraron eficacia en la fase II, sin que se comprobara esta eficacia en la fase III. Recordemos que la minoría de las drogas llegan al mercado.

¿Quién debe pagar la terapia?

Uno de los puntos a tener en cuenta son los costos que pueden acarrear las terapias. Las drogas son cada vez más caras. Uno de las situaciones a tratar es cómo el sistema de salud va a afrontar el aumento de las medicinas. En los países en vías de desarrollo, gran parte de la población está por fuera del sistema y nos guste o no, la atención en este grupo no es igual a los sectores de mayores ingresos, cuando la tienen. Esto nos pone ante un problema de desigualdad. En nuestro país, ¿quién se hará cargo del tratamiento de los pacientes por fuera del sistema? ¿Qué médico estará a cargo del tratamiento de los pacientes oncológicos? ¿Solamente los oncólogos creemos firmemente en este punto? ¿O continuarán apareciendo nuevos actores con poder de prescripción?

Nuestro pensamiento es que nosotros los oncólogos somos los que debemos tratar a los pacientes oncológicos, aunque esto suene a una verdad de Perogrullo. Tenemos la capacidad y el conocimiento para tratar a estos pacientes.

¿El precio del medicamento se justifica por los gastos de investigación y desarrollo? Existen gastos impresionantes en la industria farmacéutica de drogas que no llegan a fase III ó IV. Miles de pacientes son sometidos a ensayos clínicos, los cuales son suspendidos antes de finalizar por la futilidad de los resultados. Debería pensarse en otros tipos de estudios, que generen mejores resultados con un menor gasto. Dentro de la generación de los estudios clínicos, creemos que los pacientes serán una parte fundamental en el diseño de estos. Tal como sucedió y sucede de alguna manera en los pacientes con VIH-sida.

Por ahora, la medicina personalizada gasta miles de millones de dólares. Los sectores de investigación y desarrollo requieren cantidades indecentes de dinero en investigación para una droga que será de utilidad en una pequeña población de pacientes.

Financiar el nuevo tratamiento a costa del paciente generaría un sistema desigual. Los pacientes que lo puedan pagar accederían a este, mientras los que no pueden pagarlo no lo utilizarían. Tal como sucede en algunos países de Latinoamérica.

Solventar, la entidad tercera pagadora, las indicaciones que se encuentran aprobadas únicamente. Situación que parece ser la más razonable. Puede ocurrir, de ser las entidades pagadoras, seguidoras a pie juntillas las indicaciones de la droga, que algunas indicaciones *off label* no sean cubiertas.

Un sistema mixto, que comparta los riesgos entre la industria (que paga el costo del tratamiento, de ser este inefectivo) y el sistema sanitario, que se haría cargo del costo de la terapia de ser la droga efectiva.

Posiblemente, si invertimos el peso de la carga y destinamos más dinero, bastante más, a la prevención, obtendríamos mayores beneficios.

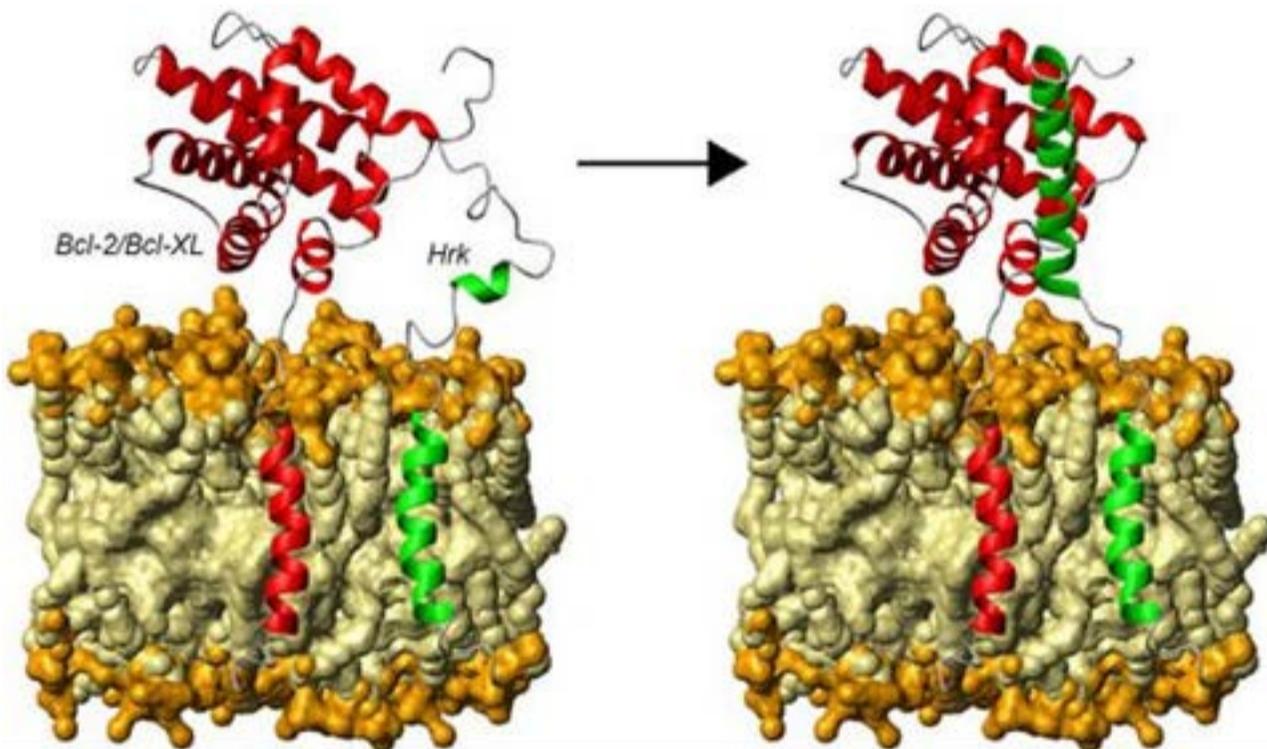
***Nihil novum sub sole* (¿No hay nada nuevo bajo el sol?)**

Las proteínas intrínsecamente desestructuradas (PID), son estructuras que se caracterizan por su falta de estructura terciaria estable, cuando está en forma de cadena peptídica aislada bajo condiciones fisiológicas *in vitro*. Su descubrimiento desafió el paradigma clásico de la estructura de las proteínas, que consideraba que una estructura bien definida era imprescindible para que la proteína pudiese desempeñar su función. A todas luces, éste no es el caso de las PID, que mantienen su funcionalidad a pesar de la falta de una estructura bien definida. Tales proteínas, en algunos casos, pueden adoptar una estructura tridimensional definida tras su unión a otras macromoléculas.

Desde hace más de medio siglo, la función de las proteínas se interpretó en base a su estructura tridimensional. Sorprendentemente, algunos ejemplos de proteínas que en condiciones fisiológicas carecen de estructura aparente, pero que misteriosamente tienen funciones, han ido apareciendo en la literatura científica en las últimas décadas. Estos ejemplos han sido ignorados principalmente por desviarse del dogma estructura-función y sólo hace 10 años se empezó a aceptar la posibilidad de que proteínas sin estructura (desordenadas) puedan ser funcionales.

La palabra clave para definir las es = flexibilidad. Las proteínas desordenadas (PD) existen como un conjunto de conformaciones que se interconvierten unas en otras. No es una estructura rígida.

Las PD suelen desempeñar funciones que dependen de la unión a otras moléculas, generalmente otras proteínas o el ADN. Las diferencias encontradas en comparación con la unión de proteínas con estructura terciaria, por ejemplo: llave y cerradura, para el funcionamiento de las enzimas, son sustanciales, por ello los factores físico-químicos que determinan el mecanismo de unión en las PD son actualmente objeto de intenso estudio. Los procesos de unión de las PD están caracterizados por la baja afinidad, (uniones débiles). Pero en cambio son altamente específicas. Durante la unión, la proteína desordenada usualmente adquiere estructura y fija su conformación.



Proteína desordenada de la familia Bcl-2 (en verde), anclada a una membrana celular, que adquiere estructura al unirse a su diana molecular, en este caso una proteína con estructura (en rojo) de la misma familia.

Las PD pueden unirse a diversos blancos moleculares e incluso pueden adoptar estructuras diferentes en los distintos complejos finales. Esta versatilidad o plasticidad, posiblemente relacionada con la flexibilidad, podría ayudarnos a contestar la pregunta anterior.

Las PD son más abundantes en eucariotas y lo son aún más al aumentar la complejidad del organismo. Para asegurar el correcto funcionamiento de los organismos, la evolución ha desarrollado una intrincada red de interacciones intermoleculares mediante la que se transfieren señales e información que desencadenan las respuestas necesarias para la vida. Cuanto más complejo es el organismo, más complicadas son estas redes. La flexibilidad de las PD y su papel predominante en las funciones de regulación de señales pudieran estar relacionados con la complejidad de las redes de señalización. La flexibilidad les permitiría adaptarse a diferentes condiciones del entorno, haciendo que la red de interacciones sea menos sensible a cambios ambientales y continúe su normal funcionamiento, facilitaría también la unión a diversas dianas y a su vez el control sobre la afinidad de esa unión, ajustando de esta forma el tiempo de transmisión de la señal según las necesidades. Las características dinámicas de las PD aceleran el proceso de unión, lo que puede resultar crucial en las condiciones típicas de baja concentración de proteínas involucradas en procesos de regulación. Siguiendo esta línea, es importante mencionar la hipótesis según la cual las proteínas desordenadas ayudan a la eficiente propagación de las señales celulares, ya que la superficie de interacción (con otra molécula) por longitud de cadena peptídica es muy superior a la encontrada en las proteínas de estructura definida, debido de nuevo a su flexibilidad que da lugar a una cadena más expandida.

La conexión entre patologías y proteínas desordenadas se observó en estudios bioinformáticos. Particularmente se encontró que el 79% de las proteínas asociadas con el cáncer y el 66% de las proteínas con funciones

en señalización celular contienen regiones desordenadas de más de 30 aminoácidos. Estos estudios fueron completados posteriormente para el análisis de otras patologías; por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, el sida, la sordera y la obesidad son algunos ejemplos. En todos ellos se encontraron resultados parecidos a los originalmente hallados para el cáncer. Recientes estudios bioinformáticos sobre los proteomas de los virus de papiloma humano han revelado que las proteínas de aquellos virus considerados de alto riesgo para el desarrollo de carcinomas contienen más regiones desordenadas que las proteínas homólogas en virus no malignos.

Cáncer

Se demostró que diversas proteínas con importantes funciones en regulación de la división celular (alfa-fetoproteína), la red de señalización que regula la expresión de genes (p53), la respuesta a daños producidos al ADN (proteína de la susceptibilidad al cáncer de mama, BRCA1), y la muerte celular programada (miembros de la familia Bcl-2), son total o parcialmente desordenadas. Estos procesos celulares están relacionados de distintas maneras con la aparición y el desarrollo del cáncer. Tal vez el ejemplo más estudiado es la proteína supresora de tumores p53. Esta proteína realiza su función reguladora interaccionando con múltiples proteínas. Aproximadamente el 70% de esas interacciones está mediado por sus regiones desordenadas. Ya sea a través de mutaciones o por cualquier otro factor, si p53 pierde su función, la célula típicamente se convierte en cancerosa.

Dado que las PD están implicadas en diversas patologías, en los últimos años se está realizando un importante esfuerzo para descubrir pequeñas moléculas que puedan reconocerlas y modificar su función. En este sentido las PD presentan algunos problemas para el desarrollo de drogas eficaces. Debido a la plasticidad en su capacidad de unión, una molécula podría unirse a la proteína diana y a varias otras cuya función no se desea alterar. Es posible también que la proteína diana reconozca diversas zonas de unión en la misma proteína que modifican la función con resultados diferentes. Es decir, realmente nos encontramos ante un problema importante de especificidad. En este sentido se necesita aún realizar un largo recorrido, aunque algunos avances ya se han materializado. En concreto cabe destacar el descubrimiento de moléculas capaces de inhibir con cierta especificidad la interacción entre las proteínas c-Myc y Max. Ambas proteínas son factores de transcripción. En particular, c-Myc activa la expresión de hasta el 15% de los genes humanos. La función de c-Myc afecta por tanto importantes procesos biológicos como la proliferación celular, la diferenciación y la muerte celular programada. La disfunción de c-Myc, por ejemplo como resultado de una mutación, y su sobre-expresión están involucradas en numerosos tipos de cáncer humano. Max es capaz de homodimerizar y de interaccionar con otros factores de transcripción como c-Myc. El complejo c-Myc/Max tiene afinidad por determinadas zonas del ADN y la unión favorece el proceso de transcripción. c-Myc y Max son proteínas desordenadas en su estado libre que adquieren estructura al unirse una a la otra. Conseguir inhibir la formación del complejo y alterar su función es un objetivo importante para futuras terapias contra el cáncer.

En el recuadro anterior se puede leer algunos comentarios sobre las proteínas desordenadas, que quizás altera un concepto de varias generaciones. Pero este también puede ser un blanco terapéutico en el futuro. Un blanco que no sabíamos -por lo menos nosotros- que podría existir. Quizás el futuro nos depare nuevos blancos terapéuticos que por el momento no conocemos.

El futuro, quizás y esta puede ser una apreciación con bastante certeza, esté concentrado en la genética. Ya hay varios dispositivos que analizan parte de nuestros genes. Y pueden definir cuáles están alterados y evaluar qué droga puede ser de utilidad. Esta situación, generalmente, no está avalada por estudios clínicos. En otras situaciones se puede demostrar la presencia de alguna alteración genética de la cual no conocemos su comportamiento y no tenemos una droga para tal alteración.

Nos quedan todavía muchas cosas que mejorar. Creemos que vamos por el buen camino.

El jardín de los senderos que se bifurcan

“Tal vez haya un solo pecado capital: la impaciencia. Debido a la impaciencia fuimos expulsados del Paraíso y debido a la impaciencia no podemos regresar a él.” **Franz Kafka** (Praga, 1883-1924)

El cuento de Jorge Luis Borges (Buenos Aires, 1899-1986) hace más referencia al tiempo.

El éxito, posiblemente, del tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa en la LMC (imatinib y los ITQ de segunda generación) se debe a que la mutación es única (cromosoma Philadelphia). Cuando la enfermedad progresa (fase acelerada o crisis blástica), la probabilidad de respuesta cae en forma abrupta y la supervivencia en la crisis blástica no llega al año.

En los tumores sólidos las alteraciones en las distintas cascadas son muchas. Cada día aparecen nuevas. Nos encontramos con sorpresas, al inhibir una se prende la otra (situación que se observó con vemurafenib y el aumento del carcinoma epidermoide). Por lo cual debemos inhibir dos vías. Y quizás en el futuro tengamos que utilizar varias drogas, monoclonales, ITQ u otras, que inhibir varios pasos de esta cascada. Seguramente en estas situaciones aparecerán nuevas alternativas que no conozcamos.

Galectinas

Las galectinas son una familia de proteínas definidas por la capacidad de unirse en forma específica con azúcares (β -galactosido), como la N acetilactosamina (Gal β 1-3GlcNAc o Gal β 1-4GlcNAc), las que se pueden adherir a proteínas por uniones de glicosilación. Se han descrito varias galectinas.

Hay tres formas diferentes de galectinas, diméricas, tándem o quiméricas. Las primeras son homodímeros, mientras que las segundas son heterodímeros, mientras que las quiméricas pueden existir como monómero o una multivalente.

Funciones

Las galectinas son miembros de una familia con una amplia especificidad. Dentro de las funciones se incluyen: la interacciones célula a célula, la adhesión a la matriz celular y las señales transmembrana. Su expresión y secreción están bien reguladas. Las funciones de las galectinas son varias.

¿Cuál es su implicancia en el cáncer?

La galectina 3 es la que tiene alguna relación en el proceso de tumorigénesis, dentro de la que se incluyen la transformación hacia una variante maligna, la metástasis, etc. Existe alguna evidencia de que la galectina 3 interactúa con algunos oncogenes, como el Ras y activa la señal corriente abajo que promueven la proliferación. Además, podría tener actividad en algunas proteínas que regulan el ciclo celular, ciclina E y c-myc. La concentración de galectina 3 está aumentada en pacientes con cáncer de mama (por ejemplo).

Se publicó recientemente (*Cell*) un artículo del Dr. Gabriel Rabinowitz y colaboradores sobre la evasión de la respuesta anti angiogénica.

Desde los trabajos de Judah Folkman (Cleveland; 1933-2008) se sabe que los tumores, luego de superar un tamaño, necesitan imperiosamente generar vasos sanguíneos para seguir creciendo. Las drogas que pueden bloquear este proceso (desde la talidomida hasta el bevacizumab) tendrían beneficio en la terapia del cáncer. Beneficio, que en algunas situaciones, es claro. Pero uno de los problemas a que nos enfrentamos, desde hace mucho tiempo, es la resistencia. Esta se puede manifestar de varias formas. Sigue siendo un talón de Aquiles, del que todavía no tenemos una solución, si bien se han intentado muchas.

En el artículo publicado en *Cell* se describe parte de la acción de galectina 1, una proteína que se une a azúcares en la superficie de las células, desencadenando una cascada de respuestas. Unas de las funciones de galectina 1 es unirse a azúcares situados en el receptor del endotelio vascular, inducir la activación de este receptor, la proliferación y migración de las células endoteliales. Lo que se demostró en el laboratorio es que el tumor cambiaba la glicosilación de los vasos, por medio del cambio de azúcares en la superficie de las células y de esta manera, galectina 1 puede unirse mejor a estas células y desencadenar el proceso de neo formación de vasos.

¿Qué implicancia puede tener este hallazgo en la práctica oncológica? Por ahora, ninguno. Falta recorrer algunos años para ver si este hallazgo de laboratorio puede tener algún beneficio en la terapia.

¿Qué podría implicar este hallazgo? Se desarrolló un anticuerpo contra galectina 1 y este bloqueaba la angiogénesis. Y este fue efectivo.

Solo el tiempo dirá si tendrá alguna importancia en el armamento oncológico.

Conclusiones

Tratamos de hacer un recorrido por la historia de la oncología. Hicimos una evaluación sobre donde irá nuestra especialidad en los próximos años. Conocemos nuestro pasado, nuestro presente y muy poco de nuestro futuro. Y, habida cuenta que no contamos con la imaginación de Isaac Asimov ni de Ray Bradbury, no podemos hacer muchas elucubraciones sobre el futuro de nuestra especialidad.

¿Qué situación puede generar más cambios? Suponemos que el tratamiento, las nuevas drogas, será el punto de partida que modificará las conductas de los pacientes y los médicos. Los nuevos tratamientos nos modificarán algunas conductas, algunas de ellas que teníamos enquistadas. Esta situación será más fácil de resolver para las nuevas generaciones.

Dentro de estas conductas podemos citar entre otras, el mecanismo de acción de las viejas drogas, descubiertas por azar, que llevaron tiempo en demostrar su utilidad, pero, que todavía siguen siendo de suma utilidad, como por ejemplo la doxorrubicina y el cisplatino. ¿Permanecerán estas drogas por algún tiempo? Suponemos que sí. No sabemos si para siempre. ¿Quién podría suplantar al cisplatino en el cáncer de testículo?

Las nuevas drogas, diseñadas contra un blanco específico -cada vez más concreto-, tienen un mecanismo de acción diferente. Nos alejamos del ADN y del ciclo celular. Cambiamos el lenguaje, dejamos de lado la timidilato sintetasa. Tuvimos que aprender una nueva lengua, que quizás no terminamos de aprender y nos cambian de nuevo el abecedario. Los blancos moleculares cada vez son más específicos y abren miles de puertas. La teoría de la llave y la cerradura en su máxima expresión. Y a esto le tenemos que agregar la nueva especialidad, la inmuno oncología.

Gran parte de estos descubrimientos se debe a los primeros pasos que se dieron en los albores de los 70 con la plata puesta en investigación. La guerra contra el cáncer que inyectó gran cantidad de dinero en pesquisa. El proyecto del genoma humano que permitió describir nuevas variedades de tumores, como por ejemplo, *BCR ABL like* de la leucemia linfoblástica aguda en población pediátrica. Esta nueva entidad en la LLA podrá generar una nueva droga contra el blanco alterado.

Nos es imposible calcular las divisas que se generaron por la investigación médica. Genentech empezó con un capital de 200.000 dólares. No sabemos cuál puede ser el valor en la actualidad. La ciencia genera riqueza. Tuvimos que aprender el esquema de Gralla para las náuseas y vómitos, el terror de los pacientes junto a la alopecia. Además, si bien, no es tan frecuente en los tumores sólidos, teníamos que esperar que los blancos volviesen a valores normales, solamente con el tiempo y a veces con el carbonato de litio.

Adquirimos nuevas toxicidades. Debemos aprender a diagnosticarlas y manejarlas.

Por este motivo pensamos que los cambios van a venir de la mano de las nuevas drogas. Ellas nos van a marcar el paso en varias situaciones.

También, nos van a decir qué cambios tendremos que hacer con los pacientes, desde explicarles qué toxicidades pueden padecer hasta las modificaciones en la medición de los tumores.

El tratamiento en un futuro será personalizado, hecho a medida. Para cada paciente en especial. ¿Cuándo llegará? Ya llegó. Y quizás, ya es pasado, si tenemos en cuenta al tamoxifeno, que a todas luces es un tratamiento personalizado, quizás masificado, pero el hecho que sea para miles de mujeres (y hombres también) no significa que no sea personalizado.

Tenemos opciones de terapia individualizada, como ser en el cáncer de mama (receptores hormonales, HER2), cáncer de pulmón (EGFR, ALK), cáncer de colon (K RAS, N RAS), melanoma (BRAF) y sin duda alguna seguirán apareciendo nuevos blancos moleculares. Nuestros colegas, los hematólogos, nos llevan alguna diferencia. El bendito laboratorio en la punta de la aguja.

Pero el cáncer tiene una dramática capacidad de adaptación. Y la oncología aún no puede predecir bien cuáles son los mecanismos de adaptación que aparecerán con los distintos tratamientos. Hay tumores que presentan mayor dificultad, páncreas, cerebro, etc.

Estamos en busca de un marcador (el santo grial de la oncología). Por ahora no lo encontramos. Nos parece que estamos muy cerca. Quizás las células tumorales circulantes sea la punta del iceberg. Por ahora, solo por ahora, los trabajos no dieron resultados positivos. Pero tener en la punta de la aguja la posibilidad de determinar si el resultado del tratamiento es efectivo, con pocas dosis de quimioterapia, continuar si es positivo y cambiarlo si no es eficaz, sería nuestra enfermedad mínima residual (como la que tienen los hematólogos en algunas enfermedades).

Los tratamientos con drogas inteligentes y los avances en la miniaturización de chips, la bioingeniería y la ciencia de materiales están sentando las bases para futuros dispositivos que llevan a ocupar un lugar muy importante a la tecnología médica en el tratamiento de los enfermos, y también en la supervisión de la salud de las personas sanas.

Quizás algunos de los tópicos que tocamos cambien en los próximos meses/años. Nos encontraremos con situaciones que no se nos ocurrieron. Algunos de los hechos irrefutables del presente serán una mentira en el futuro. La información médica no dura mucho. Algunos de los maestros de la oncología citados en este libro habrán muerto. De hecho, mientras terminábamos de escribir el libro, nos enteramos del fallecimiento del Dr. Bonadonna.

Estamos convencidos de que el avance en nuestra especialidad ha sido fantástico. Tenemos deudas, algunas grandes. Por el corto tiempo de nuestra especialidad, creemos que el balance es más que positivo.

El futuro será mejor.

Manuel Vilanova

Mauricio Leonardo Kotliar

Buenos Aires, septiembre de 2015

Bibliografía

Blood

CA CANCER FOR CLINICIANS

Developments in cancer treatments, market dynamics, patient Access and value.) Global oncology trend report 2015. IMS institute for health informatics. (IMS)

Diario La Nación.

Journal of Clinical Oncology

Nelson Castro. *Los últimos días de Eva. Historia de un engaño.* Buenos Aires. Sudamericana. 2014.

New England Journal of Medicine

Página web de la Asociación Argentina de Oncología Clínica.

Puro Humo. Guillermo Cabrera Infante. Buenos Aires. Alfaguara. 2000

Siddhartha Mukherjee. *El Emperador de todos los Males. Una biografía del Cáncer.* Buenos Aires. Editorial Taurus. Marzo 2012.

Susan Sontag. *La enfermedad y sus metáforas.* Madrid. Editorial Taurus. 2003

The Lancet

The Lancet Oncology

Corrección de estilo: Lic. María Victoria Cáceres Mauri

