

HISTORIA DEL CÁNCER Y EL CÁNCER EN LA HISTORIA



**ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE COLOMBIA**

www.anmdecolombia.org.co

**EDICIÓN ESPECIAL
PARTE 1**

MEDICINA

ISSN: 0120- 5498 • e-ISSN 2389- 8356

Volumen 42 No. 4 (131) Octubre - Diciembre de 2020

Revista científica arbitrada de la Academia Nacional de Medicina de Colombia

Fundada como Revista Médica en 1873

714 ediciones, 583 de 1873 a 1967; edición No. 131 desde 1978

www.revistamedicina.net - www.anmdecolombia.org.co

Editor Emérito	Alfredo Jácome Roca, MD
Editor	Jaime Bernal Villegas, MD, PhD Academia Nacional de Medicina de Colombia Carrera 7 No. 69 – 11 Bogotá, Colombia Teléfono: (571) 5550555 revistamedicina@anmdecolombia.org.co
Editora Asociada	Beatriz Suárez de Sarmiento, Enf, MSc
Editor invitado	Andrés Felipe Cardona, MD, MSc, PhD
Comité Editorial	Alberto Gómez Gutiérrez, PhD Universidad Javeriana, Bogotá Alexia Peña-Vargas, MD, PhD Universidad de Adelaida, Australia Carlos Arturo Álvarez Moreno, MD, PhD Universidad Nacional de Colombia, Bogotá Diego Andrés Rosselli Cock, MD, EdM, MSc Universidad Javeriana, Bogotá Gladys Stella Martínez Martínez. Psicol. PhD Centro de Investigaciones en Biomodelos Juan Manuel Anaya. MD, PhD Universidad del Rosario, Bogotá Marta Lucía Tamayo, MD, MSc Universidad Javeriana, Bogotá

Comité Científico

Alberto Vélez van Meerbeke, MD, MSc
Universidad del Rosario, Bogotá

Carlos Corredor Pereira, PhD
Universidad Simón Bolívar, Cúcuta

Edmond J. Yunis, MD
Universidad de Harvard, Boston

Jorge Reynolds-Pombo, Ing. Elect
Fundación Abood Shaio, Bogotá

Luis Alejandro Barrera Avellaneda, PhD
Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá

Nancy Gore Saravia, PhD
CIDEIM, Cali

Nubia Muñoz, MD
Agencia Internacional para Investigación
en Cáncer (IARC), Lyon, Francia

Rodolfo Llinás, MD, PhD
Universidad de Nueva York

Martha D. Mendoza Fernández
Coordinación editorial

Jenny Milena Machetá Rico
Gestión editorial

Biblioteca:

biblioteca@anmdecolombia.org.co

Museo de Historia de la Medicina:

com_museo@anmdecolombia.org.co

Telefax: (571) 5550555

Carrera 7 No. 69-11

Bogotá, Colombia

Revista MEDICINA

www.revistamedicina.net

revistamedicina@anmdecolombia.org.co

Publicación trimestral

Indexada en:

Encolombia.com (Colombia)

BBCS-LILACS (Brasil)

Imbiomed (México)

Latindex (México)

Google Scholar (Estados Unidos)

National Library of Medicine (Estados Unidos)

World Cat OCLC (Estados Unidos)

REDIB (España)

Journal TOCs (Reino Unido)

Hellenic Academic Libraries (Grecia)

Hinari (Suiza)

DOAJ (Suecia)

Sprint knowledge (Rumania)

Impresión

Imagen Editorial

PBX: (571) 8055892

Bogotá, Enero 2021

Presidente

Herman Esguerra Villamizar

Vicepresidente

Germán Gamarra Hernández

Secretario Perpetuo

Gilberto Rueda Pérez

Secretario General

David Vásquez Awad

Tesorero

Augusto Peñaranda Sanjuán

**COMISIÓN DE PUBLICACIONES
2018-2020**

Jaime Bernal Villegas, MD, PhD – Coordinador

Alberto Gómez Gutiérrez, PhD

Beatriz Suárez de Sarmiento, Enf. MSc

Carlos Arturo Álvarez Moreno, MD, PhD

Diego Andrés Rosselli Cock, MD, EdM, MSc

Juan-Manuel Anaya, MD, PhD

Marta Lucía Tamayo, MD, MSc.

Luís Hernán Eraso, MD

Roberto D'Achiardi, MD

Patricia Savino Lloreda, ND, MBA

«La Sociedad de Medicina y Ciencias Naturales está llamada a representar los derechos del cuerpo médico; a mantenerle a la altura que le pertenece, tanto por la respetabilidad, como por el número de sus miembros; a afianzar el cumplimiento de sus deberes para con la comunidad, ilustrándose y moralizando el ejercicio de su sagrado ministerio. 'Un periódico es el complemento necesario del pensamiento que ha precedido a su fundación, y ella ha creado por esta razón, la Revista Médica'».

Pío Rengifo, Redactor
Revista Médica, Serie I, número 1.
Bogotá, 2 de julio de 1873



MinEducación
Ministerio de Educación Nacional



Academia Nacional de Medicina

CONTENIDO/CONTENTS

EDICIÓN ESPECIAL

HISTORIA DEL CÁNCER Y EL CÁNCER EN LA HISTORIA. PARTE I

Editorial / Editorial

El futuro de la oncología

The future of oncology

Andrés F. Cardona..... 516

Artículo de Reflexión / Deeper insight paper

Inmunidad y vacunación contra la COVID-19

Immunity and vaccination against COVID-19

Juan-Manuel Anaya, John M. González, Vivian Villalba-Vizcaino, Pablo Patiño, Camila Rengifo, Carlos Trillos, Luis Fernando Gamboa..... 522

Introducción / Introduction

Historia del cáncer y el cáncer en la historia

Historical overview of cancer

María M. López, Andrés F. Cardona..... 528

Precursores de la investigación en cáncer y de la oncología

Forerunners of Cancer Research and Oncology

Christian Rolfo, Andrés F. Cardona, Alejandro Ruiz-Patiño 563

Artículos históricos / Historical items

La Gran "C". El legado del Radium

The legacy of Radium

María M. López, Andrés F. Cardona..... 581

Nacimiento de la quimioterapia

Birth of Chemotherapy

Luis H. Camacho 597

Historia oral de la oncología clínica en Colombia: entrevistas a los pioneros

History of oncology in Colombia

Mauricio Lema..... 615

Reseña de las instituciones que cambiaron el curso de la historia del cáncer (MDCC, MSKCC, Gustave Roussy, NCI)

Review of the institutions that changed the course of cancer history (MDCC, MSKCC, Gustave Roussy, NCI)

Diana Carolina Sotelo Rodríguez..... 632

Perspectiva del diagnóstico y tratamiento del cáncer / Cancer diagnosis and treatment perspective

La carga del cáncer a nivel mundial: patrones para la toma de decisiones The global cancer burden: patterns for decision-making <i>Marión Piñeros, Jérôme Vignat, Carolina Wiesner, Isabelle Soerjomataram.....</i>	640
---	-----

Evolución de la genómica tumoral Cancer genomics evolution <i>Andrés F. Cardona, Oscar Arrieta, Zyanía Lucia Zatarain-Barron, Christian Rolfo, Alejandro Ruiz-Patiño</i>	656
--	-----

Perspectiva histórica de la Oncología Gastrointestinal Historical perspective of Gastrointestinal Oncology <i>Leonardo Rojas.....</i>	675
---	-----

Neoplasias del tracto Genitourinario: historia de los grandes avances Genitourinary tract neoplasms: history of the great advances <i>Martín Angel, Albano Blanco, Federico Losco, Daniel Bustos</i>	683
--	-----

Sarcomas: cambios en la historia Sarcomas: changes in history <i>Anna Estival.....</i>	693
--	-----

El tratamiento del melanoma: una perspectiva histórica Melanoma treatment: a historical perspective <i>Pablo Cerezueta-Fuentes, María González-Cao, Antonio Piñero-Madrona, Sebastián Ortiz-Reina, Enrique Espinosa-Arranz, Eva Muñoz-Couselo, José Luis Manzano-Mozo, Iván Márquez-Rodas, Teresa Puértolas-Hernández, Salvador Martín-Algarra, Ainara Soria-Rivas, Alfonso Berrocal-Jaime...</i>	707
---	-----

Artículos especiales / Special items

Paleo-oncología Paleo-oncology <i>July Rodríguez, Jenny Ávila, Alejandro Ruiz-Patiño, Carolina Sotelo, Melissa Bravo, Maritza Bermúdez, Tatiana Gámez, Carlos Vargas, Jorge Otero, Andrés F. Cardona</i>	722
--	-----

Secuenciación de nueva generación (NGS) y oncología de precisión Next generation sequencing (NGS) and precision oncology <i>Gonzalo Recondo.....</i>	736
--	-----

De las imágenes, El conocimiento From the images, the knowledge <i>Angélica Zorrilla, Adriana Bustamante.....</i>	754
---	-----

Comprensión del cáncer desde la genética Genetic perspective of cancer <i>Alejandro Ruiz-Patiño</i>	759
---	-----

MUSEO DE HISTORIA DE LA MEDICINA

Tres cerámicas de la cultura Malagana de interés en la historia de la paleopatología en Colombia, a propósito de las masas tumorales <i>Por Acad. Dr. Hugo Armando Sotomayor Tribín</i>	769
Índice de temas y autores 2020	772
Miembros de la Academia Nacional de Medicina <i>Members of the National Academy of Medicine</i>	778
Miembros de los Capítulos de la Academia Nacional de Medicina <i>Members of the Chapters of the National Academy of Medicine</i>	779
Miembros de las Academias Regionales de Medicina <i>Members of the Regional Academies of Medicine</i>	780
Asociaciones y Sociedades Científicas afiliadas a la Academia Nacional de Medicina <i>Scientific Associations and Societies affiliated with the National Academy of Medicine</i>	781
Indicaciones para los autores <i>Instructions to authors</i>	782

EL FUTURO DE LA ONCOLOGÍA

Andrés F. Cardona¹

La mejor manera de predecir el futuro es creándolo.

Peter Drucker

La transición histórica de la contemporaneidad y la notable expansión social (cambios en los factores de riesgo) y poblacional, han hecho de los siglos XX y XXI la era de las enfermedades crónicas no transmisibles. En 1900, un recién nacido tendría una esperanza media de vida al nacer próxima a los 35 años. No obstante, para 2010, la perspectiva vital se había expandido hasta los 82 años en los países con mayor desarrollo económico. La dinámica cambiante de la senectud permitirá que cuatro de cada diez niños nacidos después del año 2010 alcancen los 100 años de vida (1). En el pasado, la mayoría de las muertes estaba relacionada a enfermedades infecciosas como la neumonía, tuberculosis, o patologías gastrointestinales agudas. En la actualidad, las causas se concentran en el cáncer y en la enfermedad cardiovascular. Ahora, la incidencia de las enfermedades crónicas se reúne en las poblaciones con ingresos bajos y medios, que soportan el 80% de la carga global de tales entidades (2).

La Organización de Naciones Unidas (ONU) pronosticó durante el último cambio de siglo que la población mundial llegaría a 7 mil millones en 2021, y a 8.3 mil millones en 2030 (3). Esta variación ha permitido prever que para el 2040 el número de casos incidentes

de cáncer alcanzará los 29,5 millones, y las muertes relacionadas los 16,4 millones cada año. El desarrollo del cáncer sigue la senda de su humanidad. El crecimiento demográfico mundial ha permitido modelar que para el 2030 habrá 41 megaciudades con más de 10 millones de habitantes, hallazgo que conllevará a la urbanización progresiva y a la modificación de hábitos plurales que repercutirán en el estilo de vida. Para el mismo periodo, la atmosfera se calentará 1,5 grados Celsius disminuyendo los niveles de ozono, aumentando la contaminación en 35%, generando inundaciones, sequías y aumento de la pobreza, eventos que amplificarán el efecto global del cáncer en la humanidad y, la necesidad de esta para lograr controlarlo (4). La **Figura 1** muestra la carga mundial del cáncer, considerando la incidencia y mortalidad por región (2012 – 2017).

De forma similar, se ha calculado que en los siguientes 20 años el costo medio del diagnóstico y tratamiento del cáncer se duplicará globalmente. Para el 2040, se proyecta que la inversión mensual promedio por paciente para el tratamiento de primera línea en las cinco patologías más prevalentes se acercará a los \$ 3.040 USD (costos de bolsillo del paciente), mientras los seguros (sin importar el país o el formato de aseguramiento) deberán asumir un monto medio anual próximo a los \$130.000 USD. Siendo así, para mante-

1 Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Clínica del Country. Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC). Grupo de Investigación en Oncología Molecular y Sistemas Biológicos (Fox-G), Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

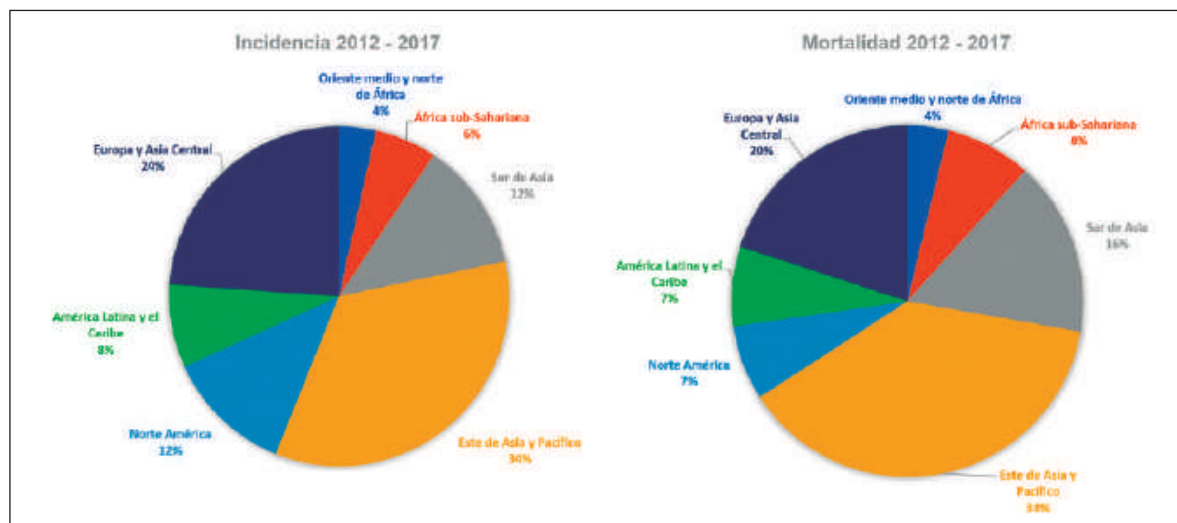


Figura 1. Carga mundial del cáncer, recuento para la distribución por incidencia y mortalidad según la región geográfica (datos para hombres y mujeres entre 0 y 70 años). Figura reproducida y modificada con autorización de Bray F, Jemal A, Grey N, et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2012 Aug;13(8):790-801.

ner la cobertura global de la enfermedad la inversión anual superará los 450 billones de dólares (5,6). Esta información es concordante con la estimación de que el 67% de los pacientes oncológicos que residen en países de ingresos bajos y medios requerirán alguna terapia oncológica de alto costo, siendo las indicaciones más comunes e importantes a nivel global, el cáncer de pulmón (16.4%), el cáncer de seno (12.7%), y el cáncer colorrectal (11.1%). La creciente necesidad de la oncología, una ciencia que nació formalmente en la década de 1960, ha hecho que se requiera una fuerza mundial de atención próxima a los 65.000 profesionales, cifra que será cercana a los 160.000 médicos en 2040 (7).

Por otra parte, durante los últimos 50 años las tasas de mortalidad por cáncer han disminuido en la mayoría de los países altamente desarrollados (**Figura 2**), en gran parte, por las enormes variaciones en el control de los estados avanzados de la enfermedad gracias a la inclusión de la genómica y la medicina de precisión, por la introducción de la inmunoterapia altamente

efectiva, el perfeccionamiento de los programas de diagnóstico temprano y de prevención, y la mejoría sistemática de la cirugía y la radioterapia, además del control óptimo de su morbilidad. En contraposición, las tasas de mortalidad por cáncer de seno, próstata, colon y pulmón, han seguido aumentando en los países en transición, o en el mejor de los casos solo se han estabilizado (8,9).

Recientemente, el estudio ICBP SURVMARK-2 demostró que la supervivencia por cáncer ha mejorado significativamente en siete países de ingresos altos a partir de 1995. En estos lugares, las variaciones han sido especialmente evidentes para las formas más agresivas de cáncer de pulmón, colorrectal, ovario, esófago, estómago y páncreas (10). Las medianas generales de supervivencia fueron superiores en Australia, Canadá y Noruega, donde la mejor tendencia fue para el cáncer de recto que tuvo un aumento que osciló entre 9 y 21 puntos porcentuales. Este hallazgo está soportado por las variaciones positivas en las técnicas quirúrgi-

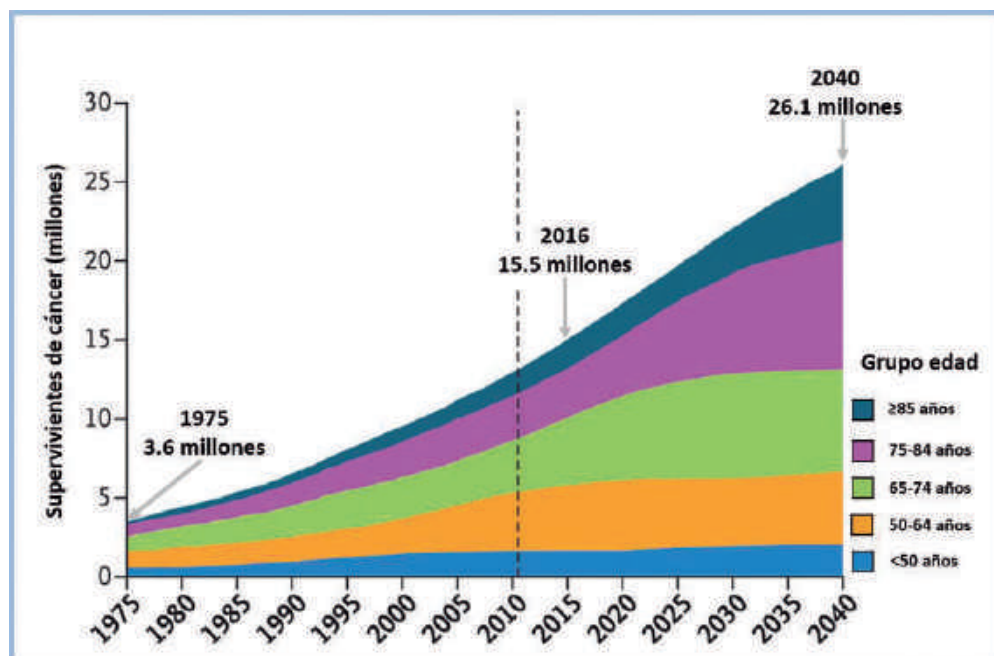


Figura 2. Cambio de las características demográficas de los supervivientes de cáncer en los Estados Unidos. La figura muestra la cantidad de largos supervivientes de cáncer según los estratos de edad, comenzando en 1975, cuando hubo 3.6 millones de supervivientes, y proyectado a 2040, donde el estimado alcanza los 26,1 millones. La línea vertical discontinua en 2011 indica el año en que la población nacida entre 1946 y 1964 cumplió 65 años (Figura reproducida y modificada de Bluethmann SM, Mariotto AB, Rowland JH. Anticipating the “silver tsunami”: prevalence trajectories and comorbidity burden among older cancer survivors in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:1029-36.).

cas, incluida la escisión mesorrectal total, el uso de la radioterapia preoperatoria y la administración de quimioterapia cuando se consideró necesario. Los datos más significativos se obtuvieron en la población menor de 75 años y podrían estar relacionados con un acceso amplio a la terapia sistémica adyuvante, así como por la mejor tolerancia a los tratamientos más agresivos. De forma similar, un común denominador para la aproximación a estos logros en los países con mejor desarrollo económico es la gestión e implementación de los planes nacionales de cáncer, que consideran a la enfermedad como una prioridad en salud pública, acelerando los procesos diagnósticos, favoreciendo el acceso a los mejores tratamientos, direccionando las vías de atención, y cuantificando objetivamente los

desenlaces (10). La **Figura 3** muestra la diferencia gráfica entre las tasas de mortalidad por edad en dos quinquenios a partir de 1981 y 2006, incluyendo los eventos cardiovasculares, el cáncer y otras causas (11).

El objetivo primario del tratamiento del cáncer siempre ha sido y sigue siendo curar la enfermedad. Sin embargo, las diversas intervenciones existentes en la actualidad no proporcionan una garantía completa, en consecuencia, los pacientes requieren extensos seguimientos para descartar una recaída. Con el advenimiento de la Pan-Omica (exploración sistemática de la expresión génica) se han desarrollado nuevos tratamientos habilitados por novedosas tecnologías que facilitan la personalización del manejo. Los avances

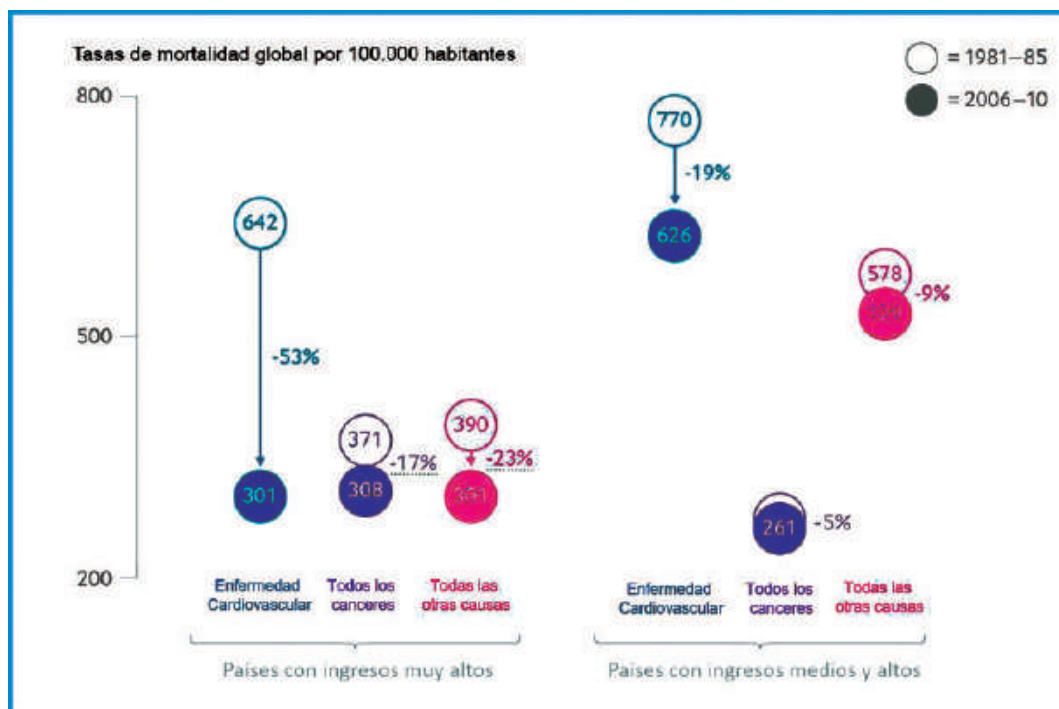


Figura 3. Cambios en las tasas de mortalidad estandarizadas por edad en entre los 40 y 84 años para 1981-85 y 2006-10 debido a enfermedades cardiovasculares (ECV), todos los cánceres y otras causas de muerte en hombres y mujeres combinados. Figura reproducida y modificada con autorización de Cao B, Bray F, Beltrán-Sánchez H, et al. Benchmarking life expectancy and cancer mortality: global comparison with cardiovascular disease 1981-2010. BMJ. 2017 Jun 21;357:j2765.

de la tipificación molecular a gran escala han permitido la caracterización de los defectos somáticos y en línea germinal en tumores individuales, favoreciendo la identificación de nuevas opciones terapéuticas. Las plataformas han evolucionado hasta identificar la carga mutacional, diferentes firmas de mutaciones complejas, antígenos específicos del tumor, y la evaluación de la heterogeneidad intra y extratumoral que explica muchas veces la dinámica del cambio (12). Hace poco, el consorcio Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes reportó el análisis de la secuenciación de más de 2.600 muestras que incluyen 38 tipos diferentes de cáncer procesados en 4 continentes por investigadores con 750 filiaciones. Este proyecto resaltó el alcance y complejidad de la valoración molecular, al encontrar que solo el 5% de los tumores no presentan alteraciones

genéticas conductoras, mientras el resto tienen entre 4 y 5 mutaciones dominantes que proporcionan una ventaja selectiva. En paralelo, se identificó que buena parte de los cánceres exhiben catástrofes genómicas como la cromoplexía (17%) y la cromotripsis (22%), eventos que provocan inestabilidad genómica explicando el avance de la enfermedad (14). La conjunción de este conocimiento amplió las intervenciones clásicas concentradas en la quimioterapia, la cirugía, y radioterapia, hasta alcanzar una pléyade de consideraciones que contempla la terapia génica y celular, la inmunoterapia específica, la terapia blanco dirigida, y novedosos modelos diagnósticos como la biopsia líquida. La **Figura 4** ilustra las diversas alternativas de tratamiento que se utilizan e investigan en la actualidad para beneficiar el control del cáncer.



Figura 4. Diversificación de las estrategias terapéuticas utilizadas en la actualidad para favorecer el control y curación del cáncer.

El pasado, como el futuro, es indefinido y existe sólo como un espectro de posibilidades. Dentro de ellas, la oncología ha abierto las puertas para la formulación de vacunas terapéuticas hechas a la medida, capacitadas para reformular mutaciones aleatorias propias de cada individuo. Comparando las secuencias de ADN tumoral con las de células sanas, se pueden seleccionar aquellas alteraciones que tienen una mayor probabilidad de provocar fuertes reacciones inmunológicas en el hospedero. La mayoría de estas vacunas son partículas de ARN mensajero capaces de forjar instrucciones para crear proteínas específicas, en este caso un antígeno tumoral que prepara al sistema inmune adaptativo contra el tumor. En una dimensión similar, a partir del 2018 vivimos la primera aprobación de una terapia celular contra el cáncer. Esta tecnología conocida como terapia con células CAR-T consiste en la manipulación genética consciente de las células inmunitarias del paciente para que se dirijan contra un antígeno tumoral determinado. El mayor interés en este modelo se basa en la posibilidad de generar efectores capaces de destruir las células neoplásicas sin

alterar las normales. Una nueva frontera tecnológica relaciona la edición génica a través de CRISPR/Cas9 para modificar la expresión de genes represores de la respuesta inmune (por ejemplo, PD-1). Adicionalmente el uso de CRISPR/Cas9 permite cortar el genoma en lugares definidos, generando secuencias que serán complementarias a las de los ARN guía que se han utilizado. Esto ha permitido la eliminación funcional de genes o la introducción de mutaciones, así como la modificación de la transcripción en diferentes niveles. La integración de CRISPR/Cas9 también ha permitido la edición de nuevas células CAR-T. Por último, la identificación y caracterización del microbioma humano y su vínculo con la generación y modulación del cáncer ha promovido la tipificación del “enteroma” que facilita la interacción entre el sistema inmune y el microbioma intestinal para favorecer el control óptimo de la enfermedad (14).

Desde el año 2007 se han iniciado más de 35.000 experimentos clínicos en cáncer, lo que equivale a más de la

tercera parte de la investigación en este formato a nivel global. En la última década, el número de estudios iniciados ha aumentado en más del 75%, y el portafolio de medicamentos en desarrollo llegando a fases avanzadas se expandió en 63% desde 2013 (actualmente incluye 849 moléculas en investigación). Gracias a una inversión compuesta entre los entes gubernamentales, privados y la industria farmacéutica, más de 158 billones de dólares han permitido el impulso de 450 inmunoterapias con 60 mecanismos diferentes de acción, así como la producción de 98 biocompuestos de última generación (terapia génica, celular y nucleótidos anti-sentido). Durante los últimos cinco años, 69 terapias novedosas han recibido más de 90 indicaciones alrededor del mundo, incluyendo, por primera vez una perspectiva agnóstica (15).

Este viaje de cientos de millas aún no recorridas, inició con un solo paso, el de la curiosidad intelectual que negó todos los dogmas, la fuerza motriz del libre examen, la caída del criterio de los padres de la medicina. La oncología se acerca por primera vez a la curación de múltiples enfermedades en estado avanzado, y quienes escriben estas frases han tenido oportunidad de ver esta realidad.

La recopilación de la historia del cáncer y el cáncer en la historia se resume en dos números especiales de la Revista Medicina que intentan reconstruir las bases y evolución del soberano entre todos los males.

Referencias

1. Adams C, Grey N, Magrath I, Miller A, Torode J. The World Cancer Declaration: is the world catching up? *Lancet Oncol.* 2010;11:1018–20.
2. Alwan A, Maclean DR, Riley LM, Tursan d'Espaignet E, Maters CD, Stevens GA et al. Monitoring and surveillance of chronic non-communicable diseases: progress and capacity in high-burden countries. *Lancet.* 2010; 376:1861–68.
3. Beaglehole R, Bonita R, Alleyne G, Horton R, Li L, Lincoln P et al. UN High-Level Meeting on Non-Communicable Diseases: addressing four questions. *Lancet.* 2011;378: 449–55.
4. Farmer P, Frenk J, Knaul FM, Shulman LN, Alleyne G, Armstrong L et al. Expansion of cancer care and control in countries of low and middle income: a call to action. *Lancet.* 2010; 376:1186–93.
5. WHO report on the global cancer epidemic, 2008. The MPOWER package fresh and alive. [Internet] Geneva: World Health Organization; 2008 [consultado 10 octubre 2020]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43818/9789241596282_eng.pdf?sequence=1
6. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman DI. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):790–801.
7. De Santis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson B, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24:1495–506.
8. Patel R, Liu WK, Patel HR, Pickering L, Afshar M. Are health-care policies restricting further progress in cancer survival outcomes? *Lancet Oncol.* 2019;20(12):e657.
9. Arnold M, Rutherford MJ, Bardot A, Ferlay J, Anderson TM, Myklebust TA et al. Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995–2014 (ICBP SURVMARK-2): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1493–1505.
10. Cao B, Bray F, Beltrán-Sánchez H, Ginsburg O, Soneji S, Soerjomataram I. Benchmarking life expectancy and cancer mortality: global comparison with cardiovascular disease 1981–2010. *BMJ.* 2017;357:j2765.
11. Berger MF, Mardis ER. The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(6):353–365.
12. ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. *Nature.* 2020;578:82–93.
13. Wartman LD. The future of cancer treatment using precision oncogenomics. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2018;4(2): a002824.
14. Global Oncology Trends 2019. [Internet]. Iqvia.com 2020 [consultado 10 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2019>.

Recibido: Diciembre 20, 2020
Aceptado: Diciembre 21, 2020

Correspondencia:
 Andrés Felipe Cardona
cardona@clinicadelcountry.com

INMUNIDAD Y VACUNACIÓN CONTRA LA COVID-19

Juan-Manuel Anaya¹, John M. González², Vivian Villalba-Vizcaíno³, Pablo Patiño⁴, Camila Rengifo⁵, Carlos Trillos⁶, Luis Fernando Gamboa⁷

Resumen

Frente al panorama creciente de contagios y con restricciones tanto financieras como logísticas para el acceso oportuno a las vacunas disponibles para la COVID-19, ¿valdría la pena, desde el costo-beneficio como de la selección de candidatos, evaluar la inmunidad individual contra SARS-CoV-2 para la optimización y priorización de la vacunación en países con dichas restricciones? Basados en la respuesta inmune al SARS-CoV-2, los antecedentes históricos y las condiciones del país, se presentan argumentos para la discusión de la evaluación individual de la inmunidad al SARS-CoV-2 en la estrategia de vacunación. Si tal fuese el escenario, la implementación de una prueba costo efectiva y reproducible debería ser discutida y un estudio piloto considerado, el cual podría ser también útil en la evaluación de la inmunogenicidad de las vacunas.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; Vacunas; inmunidad; anticuerpos; costo-efectividad; política pública.

IMMUNITY AND VACCINATION AGAINST COVID-19

Abstract

Given the spread of infection and the financial and logistical constraints regarding timely access to the vaccines available for COVID-19, would it be worthwhile, from both a cost-benefit and candidate selection standpoint, to evaluate individual SARS-CoV-2 immunity for optimizing and prioritizing vaccination in countries with such restrictions? Based on the immune response to SARS-CoV-2, historical background and country conditions, arguments are presented to discuss individual assessment of immunity to SARS-CoV-2 as part of the National COVID-19 Vaccine Program. If this were the scenario, the implementation of a cost-effective and reproducible test should be discussed and a pilot study considered, this could also be useful in the evaluation of the immunogenicity of the vaccines.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Vaccines; immunity; antibodies; cost-effectiveness; public policy

- 1 Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA), Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.
- 2 Grupo de Ciencias Básicas Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.
- 3 Facultad Ciencias de la Salud. Grupo de Investigación en Inmunología y Patología, Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia.
- 4 Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
- 5 Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria (AGROSAVIA), Mosquera, Colombia.
- 6 Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.
- 7 Consultor privado, Bogotá, Colombia.

Introducción

La historia natural de la COVID-19, enfermedad causada por el SARS-CoV-2, comienza a conocerse gracias a la investigación científica. No todos los pacientes que se infectan desarrollan la enfermedad. Un porcentaje variable de la población infectada, pero que corresponde a la mayoría, es asintomático o presenta síntomas leves. En los demás infectados, 15% al 30%, la enfermedad puede ser severa o crítica.

Frente al panorama creciente de contagios, con restricciones tanto financieras como logísticas para el acceso a las vacunas recientemente disponibles, ¿valdría la pena, desde el costo-beneficio como de la selección de candidatos, evaluar la inmunidad individual contra SARS-CoV-2 para la optimización y priorización de la vacunación en países con dichas restricciones?

El Plan Nacional de Vacunación COVID-19 en Colombia recomienda no incluir a personas con antecedente de COVID-19 en la fase 1 (1); sin embargo, no se considera la valoración de la inmunidad humoral, la cual podría permitir seleccionar mejor los candidatos y contribuir a optimizar las dosis, más aún cuando el número de contagios es impreciso, por testeo insuficiente, subregistro y rezago; y dado que los resultados de los estudios de seroprevalencia no son útiles en situaciones individuales. En el presente artículo presentamos argumentos para la discusión acerca de la importancia de la evaluación individual de la inmunidad humoral al SARS-CoV-2 en la campaña de vacunación.

Respuesta inmune al SARS-CoV-2

El virus SARS-CoV-2 induce una respuesta inmune celular, anticuerpos específicos y memoria inmunológica (2,3). La respuesta inmune humoral contra SARS-CoV-2 está dirigida principalmente contra las proteínas S y N (abreviado respectivamente de “spike” y nucleocápside) del virus (4). Esta respuesta

de anticuerpos varía entre individuos y según la gravedad de la enfermedad (5). Grzelak y col. (6) observaron en pacientes hospitalizados con COVID-19 una seroconversión y anticuerpos neutralizantes, que se unen al virus e interfieren con su capacidad de infectar células, entre 5 y 14 días después del inicio de los síntomas. Los niveles de anticuerpos IgG contra la proteína S se correlacionan con niveles de los anticuerpos neutralizantes (5).

Dado el corto tiempo transcurrido desde la aparición de la COVID-19 y con la evidencia disponible, no hay certeza sobre la duración de la respuesta inmune contra el SARS-CoV-2. En el estudio de Wang y col. (7) los anticuerpos neutralizantes fueron bajos durante los primeros 7 a 10 días después del inicio de los síntomas y aumentaron posteriormente.

La respuesta humoral se acompaña de una respuesta celular. Dan y col. (3) observaron que los anticuerpos IgG contra la proteína S fueron relativamente estables durante más de 6 meses, y que las células B de memoria específicas de la proteína S fueron más abundantes a los 6 meses que al mes después de la aparición de los síntomas. Los linfocitos T CD4+ específicos del SARS-CoV-2 y los T CD8+ disminuyeron con una vida media de 3-5 meses. Las cinéticas de anticuerpos, células B de memoria, linfocitos T CD4+ y T CD8+ para el SARS-CoV-2 fueron diferentes (3).

De la misma manera que no hay certeza con respecto a la duración de la inmunidad natural, no la hay sobre la duración de la inmunidad adquirida por vacunación. Sin este conocimiento, el cálculo de la inmunidad colectiva podría ser impreciso. De otra parte, dada la diversidad de los métodos utilizados en los estudios de seroprevalencia y la ausencia de uno universal para la detección de anticuerpos contra SARS-CoV-2, la comparación de los resultados es difícil e inexacta.

Métodos de detección de anticuerpos

Hay dos tipos generales de pruebas de anticuerpos: aquellas que detectan anticuerpos de unión y aquellas que detectan anticuerpos neutralizantes. Las primeras usan proteínas purificadas de SARS-CoV-2 para determinar la unión de anticuerpos, en alguna de las siguientes plataformas: ensayo inmunocromatográfico a base de oro coloidal (también conocido como inmunoensayo de flujo lateral), inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA), y ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Las dos últimas son muy específicas y permiten la semi-cuantificación de la respuesta inmune y, en ocasiones, la cuantificación. Ambas son altamente reproducibles (8). La diferencia más importante está en la sensibilidad, las técnicas luminométricas (CLIA) son más sensibles. Las pruebas para detección de anticuerpos neutralizantes exigen la utilización de cultivos celulares en presencia del virus o, en su defecto, de un pseudovirus (9).

Perspectiva histórica

En algunas enfermedades infecciosas la inmunidad natural es superior a la de la vacuna (p.ej., sarampión, varicela y paperas) y en otras ocurre lo contrario (p.ej., neumococo, meningococo, virus del papiloma humano) (10). A nivel individual, la determinación previa del estado inmunológico frente a un agente infeccioso es importante para la toma de decisión de vacunarse. Algunas vacunas generan una respuesta inmune que puede disminuir con el tiempo requiriendo un refuerzo, el cual es guiado por el examen de anticuerpos (p.ej., Hepatitis B) (10). Sin embargo, la medición del estado inmunológico contra el SARS-CoV-2 podría no ser una medida apropiada, dado que no se cuenta con un método universal para la medición de la inmunidad humoral ni celular. Tampoco existe un antecedente de vacunación masiva con estudio serológico previo, el cual podría retrasar el proceso de vacunación.

Análisis de costos

En Colombia, en el 2020, se registraron 1.642.775 personas contagiadas (<https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>) equivalente, aproximadamente, a un 3,4% de los más de 48.3 millones de habitantes que estima el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (<https://www.dane.gov.co/>) para la población total del país. La tasa de letalidad fue 2,63%. Así, las necesidades de vacunación total se acercarían a 46.6 millones de habitantes, descontando la población infectada (se debería excluir también, por ahora, la población infantil), y sin tener en cuenta a la población migrante, que tendría derecho a la vacuna por principio universal.

Independiente de la vacuna seleccionada, el costo de vacunar la totalidad de la población colombiana estaría entre 1.86 y 3.73 billones de pesos al incluir los costos de la vacuna, el costo económico asociado al ingreso que deja de percibir el trabajador informal y el costo operativo de la vacunación (11). Este valor asume un esquema veloz de vacunación y, por lo tanto, no considera el costo que puede generar una vacunación pausada en la que un porcentaje de la población continuará contagiándose. Adicionalmente, hay preocupación sobre la capacidad estatal para la vacunación en zonas alejadas de las principales ciudades, donde las capacidades instaladas y humanas son modestas.

La incapacidad de disponer de dosis oportunas para la población, de aplicarlas a una velocidad superior a la del contagio y la posibilidad de vacunar a personas con inmunidad natural, son razones para considerar las pruebas de anticuerpos como argumento para la priorización. En la Tabla 1 se presentan los valores de referencia para el cálculo de la costo- efectividad de una prueba de inmunidad. Con un 20% de inmunidad, se estaría gastando ineficientemente el equivalente a 9.387.600 vacunas por las cuales se invertirían recursos por algo más de 2.8 billones de pesos. Esto quiere decir que, al dividir estos dos

valores, el costo perdido por unidad es de \$298.288 pesos y sería lo máximo que se podría gastar en una prueba de anticuerpos. El segundo valor de referencia es mayor, porque considera el costo que se incurre en el tratamiento de la población mayor. No hay una cifra exacta ante la ausencia de evidencia sobre la capacidad de los adultos mayores de generar inmunidad. Asumiendo un nivel de inmunidad del 70%, el 30% de los adultos podrían generar sobrecostos por atención adicional. En dicho caso el valor máximo para una prueba de inmunidad sería de \$509.000 aproximadamente.

Tabla 1. Inmunidad vs. Gasto Ineficiente.

Niveles de Inmunidad (%)	Vacunas efectivas	Gasto Ineficiente en Compra de vacunas*
1	46.468.620	140.010
2	45.999.240	280.021
5	44.591.100	700.052
10	42.244.200	1.400.104
20	37.550.400	2.800.209
30	32.856.600	4.200.313
50	23.469.000	7.000.522

Nota: Cálculos asumiendo tasas de efectividad del 100% para vacuna Pfizer y 20% de inmunidad.

* En millones de pesos

Los recursos económicos involucrados son muy altos y los impactos que generan sobre la sociedad justifican preguntarse no solo por el esquema de priorización poblacional, sino también por alternativas para hacer más eficiente este esfuerzo fiscal que el Estado está asumiendo con cargo a futuros sacrificios en términos de política pública.

¿Qué es y por qué es importante la inmunidad de rebaño?

La inmunidad de rebaño (del inglés “*herd immunity*”) es también conocida como inmunidad de grupo, colectiva

o comunitaria, y hace referencia a la protección que adquiere una población contra una enfermedad infecciosa específica. Se logra cuando se alcanza el umbral de inmunidad colectiva, es decir, el punto en el cual la proporción de personas susceptibles es inferior a la necesaria para la transmisión del agente infeccioso. Para calcular el umbral hay varios modelos matemáticos, que incluyen el número reproductivo básico (R_0), que corresponde al número de personas infectadas por un individuo en una población totalmente susceptible, lo cual ocurre al inicio; o el número reproductivo efectivo (R_e), o número de infectados por un caso en una población parcialmente inmune (12), el cual cambia durante el tiempo en función de las medidas de control que se aplican. Por lo tanto, el umbral y la inmunidad colectiva son dinámicos.

La forma adecuada de lograr la inmunidad colectiva es mediante la vacunación de la población. La inmunidad colectiva es importante para proteger a las personas que no pueden vacunarse. Se ha estimado que para generar inmunidad colectiva es necesario vacunar al 70% de la población (1,13). Sin embargo, la cifra podría ser inexacta por la variabilidad en los factores que afectan el cálculo del umbral (R_e , composición y características de la población, e inmunidad adquirida) así como por la posibilidad de reinfección; todo lo cual favorecería la necesidad de evaluar la inmunidad humoral individual antes de la vacunación. Recientemente se estimó, en un modelo matemático, el impacto de la evaluación de la inmunidad humoral individual en función de la edad de quienes se vacunarían; y se observó una mejoría en el beneficio marginal por dosis (14).

¿Qué es la reinfección y qué tan importante es en el contexto de las vacunas actuales?

La reinfección se refiere a la posibilidad de volver a sufrir un proceso infeccioso producido por un agente que ya produjo un evento previo. En SARS-CoV-2, así como

sucede con otros coronavirus, la reinfección no es la excepción (<https://bnonews.com/index.php/reinfection-tracker-suspected-cases/>). Este es un argumento a favor de la vacunación generalizada sin necesidad de conocer el estado inmunológico, siempre y cuando las vacunas protejan contra las nuevas variantes virales.

La reinfección debe sospecharse cuando se contrae la enfermedad nuevamente (confirmada mediante prueba diagnóstica), un tiempo después, generalmente superior a 90 días, de haberse recuperado. En este caso, la reinfección debe confirmarse por secuenciamiento y demostración de nuevas mutaciones. La reinfección es un factor muy importante a monitorear en enfermedades infecciosas, ya que es un indicio de disminución de la respuesta inmune protectora, o de mutaciones.

De lo innato y el medio ambiente

Los factores genéticos, epigenéticos y medioambientales influyen en el desarrollo de enfermedades transmisibles y no transmisibles. Las características internas de una población pueden afectar el desarrollo y severidad de una infección. Esto explica porque un grupo variable de individuos sanos no desarrolla la enfermedad luego de la exposición a un microorganismo, o porque hay grupos vulnerables que la desarrollan de forma más severa que otros.

La influencia de la etnicidad en el riesgo y severidad de la COVID-19 ha sido observada (15), así como el efecto del índice de pobreza (16) y de la contaminación del aire (16,17) en la mortalidad. Las interacciones huésped-patógeno son vitales para comprender las enfermedades infecciosas, su tratamiento y prevención. Así como existe una susceptibilidad poblacional e individual ("The COVID-19 host genetics initiative" <https://www.covid19hg.org/results/>), considerar la variación del genoma del SARS-CoV-2 (18) (www.gisaid.org) contribuirá al conocimiento de la patogénesis de la COVID-19 y a las estrategias de prevención, incluyendo la vacunación.

Otro aspecto medioambiental que influye en la respuesta inmune es el estado nutricional (19), incluyendo los niveles de ciertas vitaminas, en particular la vitamina D, cuya deficiencia ha sido asociada con la severidad de la COVID-19 (20). Estudios que evalúan su eficacia en la enfermedad se están llevando a cabo. La relación entre Vitamina D y vacunación contra COVID-19 no se conoce.

Conclusión

La evaluación individual de la inmunidad al SARS-CoV-2 podría contribuir en la estrategia de optimización y priorización de la vacunación. Si tal fuese el escenario, la implementación de un método reproducible y costo-efectivo debería ser considerada, y una prueba piloto realizada, la cual, podría ser útil, adicionalmente, para la evaluación de la inmunogenicidad de las vacunas y toma de decisiones futuras.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todos quienes nos compartieron sus opiniones durante el desarrollo de este artículo (<https://twitter.com/JuanMANayaC/status/1336681065524629507?s=20>), a Gustavo Gámez, de la Universidad de Antioquia, Colombia; y a Jorge Osorio, de la Universidad de Wisconsin, E.U.

Conflicto de interés

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés. Las opiniones expresadas no corresponden a posturas institucionales ni oficiales.

Referencias

1. Plan Nacional de Vacunación Contra el COVID-19 [Internet]. 2021 [consultado 06 enero 2021]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/pnv-contra-covid-19.pdf>

2. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:363-74.
3. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021;eabf4063.
4. Shrock E, Fujimura E, Kula T, Timms RT, Lee IH, Leng Y et al. Viral epitope profiling of COVID-19 patients reveals cross-reactivity and correlates of severity. *Science*. 2020;370:eabd4250.
5. Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease patients. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:1478-88.
6. Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Tondeur L, Huon C et al. A comparison of four serological assays for detecting anti-SARS-CoV-2 antibodies in human serum samples from different populations. *Sci Transl Med*. 2020;12:eabc3103.
7. Wang K, Long QX, Deng HJ, Hu J, Gao QZ, Zhang GJ et al. Longitudinal dynamics of the neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 infection. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1143.
8. Guo CC, Mi JQ, Nie H. Seropositivity rate and diagnostic accuracy of serological tests in 2019-nCoV cases: a pooled analysis of individual studies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:10208-10218.
9. Chau CH, Strobe JD, Figg WD. COVID-19 clinical diagnostics and testing technology. *Pharmacotherapy*. 2020;40:857-868.
10. Bloom BR, Lambert P-H. *The Vaccine Book*, 2a ed. Elsevier, 2016.
11. Inmunidad y vacunación Suplementario.xlsx [Internet]. Google Docs. 2021 [consultado 06 enero 2021] Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/11bxByeahvgjnUn0TaKCtOaXW8pP76f1/view?usp=drivesdk>
12. Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;52:737-41.
13. Ashwanden C. The false promise of herd immunity for COVID-19. *Nature*. 2020;587(7832):26-8.
14. Bubar KM, Reinholt K, Kissler SM, Lipsitch M, Cobey S, Grad YH et al. Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus. *medRxiv* 2020.09.08.20190629
15. Sze S, Pan D, Nevill CR, Gray LJ, Martin CA, Nazareth J et al. Ethnicity and clinical outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;29:100630.
16. Rodríguez-Villamizar LA, Belalcázar-Ceron LC, Fernández-Niño JA, Marín-Pineda DM, Rojas-Sánchez OA, Acuña-Merchán LA et al. Air pollution, sociodemographic and health conditions effects on COVID-19 mortality in Colombia: An ecological study. *Sci Total Environ*. 2020;144020.
17. Pozzer A, Dominici F, Haines A, Witt C, Münzel T, Lelieveld J. Regional and global contributions of air pollution to risk of death from COVID-19. *Cardiovasc Res*. 2020;116(14):2247-2253.
18. Luring AS, Hodcroft EB. Genetic Variants of SARS-CoV-2-What Do They Mean? *JAMA*. 2021;Zimmermann P, Curtis N. Factors that influence the immune response to vaccination. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32:e00084-18.
19. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;:1-9.

Recibido: Enero 5, 2021

Aceptado: Enero 8, 2021

Correspondencia:

Juan-Manuel Anaya

juan.anaya@urosario.edu.co

HISTORIA DEL CÁNCER Y EL CÁNCER EN LA HISTORIA

María M. López¹, Andrés F. Cardona²

Resumen

Desde que se mantuvieron los primeros registros médicos, el cáncer como enfermedad se ha descrito en la historia de la medicina. Las primeras descripciones conocidas del cáncer aparecen en siete papiros, descubiertos y descifrados a finales del siglo XIX. Proporcionaron el primer conocimiento directo de la práctica médica egipcia. Contienen descripciones sobre el cáncer escritas alrededor del 1600 a.C., y se cree que datan de fuentes tan tempranas como 2500 a.C. Tras el declive de Egipto, los siguientes capítulos de la historia médica y científica se escribieron en Grecia y Roma. Los grandes médicos Hipócrates y Galeno dominaron el pensamiento médico durante 1.500 años. Sacaron la medicina de los reinos de la magia, la superstición y la religión. Hipócrates y Galeno definieron la enfermedad como un proceso natural y basaron el tratamiento en la observación y la experiencia. Se identificaron neoplasias, con advertencias contra el tratamiento de las formas más graves. A Hipócrates se le atribuye el nombre de “cáncer” como “karkinoma” (carcinoma). En el mundo moderno, la ciencia y la cirugía avanzaron a medida que los médicos volvían a la observación directa del cuerpo humano. Sin embargo, la teoría de que el cáncer fue causado por un exceso de bilis negra continuó prevaleciendo hasta el siglo XVI. La enfermedad se consideró incurable, aunque se formuló una amplia variedad de brebajes que contenían arsénico para tratar sus manifestaciones. En el siglo XVII, la vieja teoría de la enfermedad basada en humores corporales fue descartada cuando los vasos del sistema linfático fueron considerados como su principal causa. En el siglo XVIII Bernard Peyrilhe realizó algunos experimentos para confirmar o refutar la hipótesis no anatómica relacionada con el cáncer. Sus esfuerzos, por absurdos que parezcan en retrospectiva, establecieron la oncología experimental; la ciencia de buscar mejores diagnósticos, tratamientos y comprensión de las causas de la enfermedad. Durante este período, se reportaron cánceres relacionados con exposición ambiental y se abrieron hospitales especializados en atención oncológica. A fines del siglo XIX, el desarrollo de mejores microscopios no solo ayudó a documentar y definir los organismos que causaban las enfermedades, sino que también hizo posible el examen de las células y su actividad. El estudio de los tejidos y tumores reveló que las células neoplásicas tenían una apariencia diferente al tejido circundante normal. El comienzo del siglo XX fue testigo de grandes avances en la comprensión de las estructuras, funciones y química de los organismos vivos. La investigación del cáncer en cultivos celulares, carcinógenos químicos, técnicas de diagnóstico, y quimioterapia estableció firmemente a la oncología como ciencia. En 1911, se documentó una causa viral de cáncer en las gallinas y se identificaron de manera concluyente carcinógenos

1 Historiadora. Magíster en Gestión Cultural. Coordinación Editorial, Señal Memoria RTVC. Dirección proyectos Culturales, Idearium Cultura. Bogotá, Colombia.

2 Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Clínica del Country. Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC). Grupo de Investigación en Oncología Molecular y Sistemas Biológicos (Fox-G), Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

químicos y físicos. También se investigaron las anomalías cromosómicas como posibles causas de la enfermedad. En los años sesenta y setenta, hallazgos impresionantes en torno a la genética transformaron la perspectiva diagnóstica y terapéutica, dando lugar a la medicina de precisión y la mejora de la supervivencia y calidad de vida. Durante tres milenios, el cáncer se ha relacionado con la esencia del hombre, y esta es su esencia en la humanidad. Las posibles soluciones para la prevención y cura del cáncer parecen estar limitadas únicamente por la imaginación.

Palabras clave: *Cáncer; historia; enfermedad; perspectiva; avances.*

HISTORY OF CANCER AND CANCER IN HISTORY

Abstract

Since the earliest medical records were kept, cancer as a disease has been described in the history of medicine. The earliest known descriptions of cancer appear in seven papyri, discovered and deciphered late in the 19th century. They provided the first direct knowledge of Egyptian medical practice. They contain descriptions of cancer written around 1600 B.C. and are believed to date from sources as early as 2500 B.C. Following the decline of Egypt, the next chapters of medical and scientific history were written in Greece and Rome. The great doctors Hippocrates and Galen dominated medical thought for 1500 years. They lifted medicine out of the realms of magic, superstition, and religion. Hippocrates and Galen defined disease as a natural process and based treatment on observation and experience. Cancers were identified, with warnings against the treatment of the more severe forms. Hippocrates is credited with naming "cancer" as "karkinoma" (carcinoma). In the modern world, science and surgery advanced as physicians returned to direct observation of the human body. However, the theory that cancer was caused by an excess of black bile continued to prevail in the 16th century. Cancer was considered incurable, although a wide variety of pastes containing arsenic were formulated to treat its manifestations. In the 17th century, the old theory of disease based on bodily humors was discarded when the vessels of the lymphatic system were considered as the primary cause of cancer. In 18th-century Bernard Peyrilhe conducted some experiments to confirm or disprove hypotheses related to cancer. His efforts, however absurd they seem in retrospect, established experimental oncology, the science of seeking better diagnosis, treatments, and understanding of the causes of cancer. During this period, environmental cancers were reported, and hospitals specializing in cancer care were opened. In the late 19th century, the development of better microscopes not only helped document and define disease-causing organisms, but also made possible the examination of cells and cellular activity. A study of cancer tissues and tumors revealed that cancer cells were markedly different in appearance than the normal surrounding tissue. The early 20th century saw great strides made in understanding the structures, functions, and chemistry of living organisms. Cancer research in cell culture, chemical carcinogens, diagnostic techniques, and chemotherapy firmly established

oncology as science. A viral cause of cancer in chickens was documented in 1911, and both chemical and physical carcinogens were conclusively identified. Chromosomal abnormalities were also investigated as possible causes of the disease. In the 1960s and the 70s, impressive findings around the genetics of cancer transformed the diagnostic and therapeutic perspective, giving rise to precision medicine and the improvement of survival and quality of life. For three millennia, cancer has been linked to the essence of man, and this is his essence in mankind. Potential solutions to the prevention and cure of cancer seem limited only by the imagination.

Keywords: *Cancer; history; disease; perspective advances.*

*Salve, emperador, los que van a morir
te saludan – historia del cáncer como un Basileo.*

Cayo Suetonio³ (c. 70-post. 126)⁴

Presentación

Los interrogantes que rodean la historia del cáncer nos remiten necesariamente a preguntarnos por el cáncer

en la historia. Esta disyuntiva nos obliga a dividir este ensayo en dos partes. La primera parte indaga y atisba el papel de cáncer en la historia. Esta pregunta, no resuelta, nos remite al impacto de la enfermedad desde una perspectiva social, su papel y circunscripción en el cuerpo, el entorno y la humanidad. Nos remite a su génesis, las teorías profanas y ufanas que implican el inexorable vínculo del cuerpo con su ambiente, como se comprende el cuerpo que habita la enfermedad, y por último, el desarrollo de la percepción sobre la patología desde y para el enfermo, y la relación con este a lo largo de la historia.

La segunda parte del manuscrito presenta una breve mirada cronológica de la historia del cáncer, incluyendo los hallazgos más antiguos, de las diferentes teorías que han soportado la evolución y comprensión de la enfermedad, desde su origen y causas, hasta el diagnóstico y el tratamiento. Además, se hace una reseña de las diversas intervenciones terapéuticas (desde la cirugía hasta la radioterapia y oncología de precisión) que han transformado la marcha de una de las más complejas patologías que aquejan a la humanidad, desde una perspectiva singular y plural. Para completar este recorrido, se incluye una cronografía de los momentos, hitos y protagonistas que han hecho parte de una campaña de más de 2.000 años.

3 Cayo o Gayo Suetonio Tranquilo (c. 70-post. 126) fue un historiador y biógrafo romano durante los reinados de los emperadores Trajano y Adriano. Formó parte del círculo de amistades de Plinio el Joven y, al final, de la del mismo emperador Adriano, hasta que cayó en desgracia por enemistarse con este. Su obra más importante es *Las Vidas de los Doce Césares*, en la que narra las vidas de los gobernantes de Roma desde Julio César hasta Domiciano.

4 Basileos, basileo o (en griego: βασιλεύς, basilýs) es un título de origen griego aplicado a distintos tipos de monarcas históricos. Utilizado desde la época micénica, cuando se convirtió en la designación común para los soberanos en la época arcaica y clásica. En Macedonia, donde continuó la institución monárquica fue usado para designar al rey y desde allí, tras las conquistas de Alejandro, fue el título de los soberanos de los reinos helenísticos. Con la conquista romana y la creación del Principado por Augusto, el término griego para rey fue aplicado en los países de habla griega al emperador romano; por esto, sería utilizado más tarde por los emperadores bizantinos. Transcrito como basileos, basileo o basileus suele usarse en la historiografía para designar a los emperadores bizantinos después de las reformas de Heraclio I en el siglo VII.

Introducción

El cáncer es un término general que se ha utilizado de forma indistinta para designar a un sinnúmero de neoplasias en los humanos y animales. La entidad nosológica se originó a partir de la caracterización de la palabra *karkinos* aplicada a los tumores malignos por los antiguos griegos. Posteriormente fue adoptada por los romanos (en latín cáncer significa cangrejo) y todavía se utiliza en la literatura científica contemporánea. Los registros más antiguos datados de las evidencias paleopatológicas indican la existencia del cáncer en dinosaurios del Mesozoico, en el hombre de las cavernas prehistóricas y sus animales en el pasado remoto. Más adelante en la historia de la humanidad, se supo que los médicos griegos y romanos conocían bien los diferentes tipos de enfermedades malignas específicas para cada órgano (1). Actualmente se reconocen más de doscientos subtipos histológicos que afectan a los animales superiores. El conjunto completo de evidencia disponible soporta que el cáncer comprende un complejo conjunto de eventos genéticos, con cambios dinámicos que subyacen al interior de la célula, en el estroma, y en el ecosistema corporal. Sin embargo, la iniciación y el desarrollo de la enfermedad se asocia con múltiples causas y factores predisponentes, incluyendo la senectud, variaciones epigénéticas, la exposición a virus, mutágenos químicos y por la radiación (2).

El crecimiento exponencial de las enfermedades no transmisibles les ha hecho responsables de la mayoría de las muertes a nivel global, siendo el cáncer la primera entidad en proyección de mortalidad para el siglo XXI y la barrera más importante para aumentar la esperanza de vida en la mayoría de los países (3). Para el 2018, el cáncer se ubicó como la primera causa de muerte antes de los 70 años en 91 de 172 países, y ocupó el tercer lugar en 22 adicionales (3). La incidencia y mortalidad por cáncer está aumentando rápidamente, en particular por el envejecimiento y crecimiento de la

población, así como por la distribución y cambios en los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo socioeconómico, y por último, por la disminución en las tasas de mortalidad (4). Con un estimado de 18.1 millones de casos nuevos de cáncer/año y 9.6 millones de muertes por cáncer/año, se espera que el gasto global en la enfermedad alcance un máximo histórico de \$100 mil millones, un 33% más que lo invertido en el pasado quinquenio (5). Solo para el año 2014, el gasto mundial en medicamentos contra el cáncer aumentó a una tasa anual del 10,3%, y el espectro de la inversión en diagnóstico y tratamiento usando genotipificación y terapias dirigidas (inmunoterapia) será próximo a los 400.000 USD/año (5).

Como bien lo expresó Henriette Roland Holst, para poder conocer el mañana hay que reconocer que fue escrito ayer. El cáncer ha crecido con la humanidad, ganando importancia progresiva de igual forma que la expansión poblacional. El presente relato contiene una mirada holística del cáncer en, y por la humanidad.

El cuerpo y el cáncer: una relación simbiótica

“Estoy seguro al menos de que existo y de que existo como algo que piensa. Esto que soy no es el cuerpo, sino una sustancia cuya esencia consiste en pensar”, escribió Descartes en 1637 en su obra *Discurso del método*. Para el filósofo francés, pensar era prueba de su existencia, dudar era una afirmación del pensamiento, y el pensamiento testimonio de la mente que habita un cuerpo. La duda es prueba fehaciente de su existencia y es sobre la duda metódica (o hiperbólica), que Descartes concluye la primera verdad: “*ego cogito ergo sum*” (pienso luego existo) (6). Esta proposición, se presenta, según el criterio de Descartes, con claridad y distinción, de modo que no es refutable, resiste a la duda, por lo tanto, es una afirmación con absoluta certeza, que puede ser considerada como verdadera.

Descartes planteó una aproximación distinta sobre el conocimiento, que rompió radicalmente con las formas de pensamiento heredadas del cristianismo. Para el racionalista el conocimiento no habita el objeto, sino que es el hombre mismo, desde la propia existencia del pensamiento, que descubre la verdad desde la evidencia representada en las ideas y que por ende son representaciones subjetivas. Por lo tanto, propuso que, al haber encontrado una verdad absoluta, era posible llegar a otras verdades partiendo de la duda metódica. Con base en este razonamiento da inicio al método científico basado en cuatro reglas que conducen al conocimiento: evidencia, análisis, síntesis y recapitulación (6). Este método constituye el pensamiento racional, pilar fundamental de la modernidad.

El impacto del pensamiento cartesiano cambió por completo el paradigma del conocimiento hasta entonces presentado bajo el dogmatismo de la cristiandad, y bajo este cambio de paradigma, se transformó la cosmovisión del hombre: el mundo ya no era teocéntrico, sino antropocéntrico. La invención de la razón, tuvo como consecuencia la separación del hombre de sí mismo, de los otros, de la naturaleza y del cosmos (7). Para Descartes, el cuerpo era una máquina; un vehículo en que reposa la mente, el cual tiene un gran impacto en la disociación entre el individuo y el cuerpo. Según Le Breton, “esta filosofía es un acto anatómico, distingue en el hombre entre alma y cuerpo, y le otorga al primero el único privilegio del valor” (8). Esta nueva mirada centrada en el hombre mismo, crea una división en la concepción cosmológica en la que inevitablemente se separa de la naturaleza, y así como es posible para el hombre separar la inherencia natural de su condición, separa la mente del cuerpo, y convierte al cuerpo mismo en objeto de estudio que debe ser comprendido y explicado.

El cuerpo perdió su sacralidad, su misterio divino, su perenne condición pecaminosa, por consecuencia del cambio de mentalidad. Fue entonces posible violar

la frontera de la piel, despejar la carne, drenar la sangre e intervenir el cuerpo. El cuerpo se convirtió en un campo infinito de exploración, al degollarse, desmembrarse y disecarse, se hizo visible, materia prima y cartografía, para el surgimiento de la medicina moderna.

El nacimiento de la medicina moderna, surge a la par de la consolidación del pensamiento racional del siglo XIX, que estuvo además aunado a los procesos de formación de estados nacionales, sociedades industriales y por supuesto el capitalismo, como modelo imperante económico. El racionalismo positivista decimonónico inculcó además una forma taxonómica de aproximarse al conocimiento, el cual fue heredado en la ciencia médica; en este, la clasificación es preponderante. Así pues, el cuerpo pasa a ser una unidad orgánica diferenciada que requiere técnica y especialización (8).

Todos estos procesos históricos construyeron el individualismo vinculado al espíritu capitalista. El cuerpo humano pasó a hacer parte del acervo social, mientras que la individualidad se convirtió en el primer canal ontológico de la experiencia humana. La enfermedad por su parte, dejó de comprenderse desde el ámbito religioso como un castigo divino, al igual que perdió valía la teoría humoral hipocrática que argumentaba que la salud (eucrasia) era el balance perfecto de los cuatro humores (sangre, flema, bilis y bilis negra), y que el desbalance de estos producía la enfermedad (discrasia) (9). La enfermedad, asimismo se disoció del cuerpo y de la mente. Se convirtió en una entidad independiente, que además de clasificarla debía ser aniquilada. Comprender la enfermedad se convirtió en un objeto de estudio, donde poco o nada importa el cuerpo que la habita, y por supuesto mucho menos la mente que lo vive. El enfermo, el individuo que habita la enfermedad en su cuerpo, necesita la cura para erradicar el padecimiento, por lo cual necesita tratamiento, y este quedó reducido al imaginario de una tableta, la cual se transformó en símbolo del nexo social que tiende a

compensar los efectos de las relaciones anómicas⁵ de la sociedad (7).

La construcción del cuerpo es un proceso histórico que está determinado por preceptos culturales y sociales y que tiene por demás una representación simbólica de valores, significados y signos pertenecientes a cada sociedad, que son además reflejo de la mentalidad de la época comprendida en un proceso de larga duración⁶. Este proceso mencionado, es la construcción simbólica del cuerpo de las sociedades occidentales modernas (7), concepto que además se exportó de occidente, en un sentido universalista como resultado del sistema colonialista, la expansión del capitalismo y la posterior imposición de formación de estados nacionales, sistemas democráticos e instituciones estatales, en las cuales se encuentra el “Hospital”. Según Le Breton, el objeto de estudiar dicho precepto, induce a analizar las “implicaciones de las estructuras individualizantes que convierten al cuerpo en el recinto del sujeto, el lugar de sus límites y de su libertad, el objeto privilegiado de una elaboración y de una voluntad de dominio” (8).

Es precisamente en este recinto del sujeto, el cuerpo que tiene límites, que se separa de los otros, y vive su propia individualidad donde ocurre el cáncer. Por esta razón, el cáncer no fue cáncer hasta entrada la Ilustración. De hecho, aunque su raíz etimológica proviene

de los griegos, el discernimiento del cáncer como fenómeno atado a la enfermedad solo pudo concretarse hasta inicios del siglo XIX, cuando fue posible cruzar las fronteras de la piel y entender el cuerpo como una unidad orgánica: era imperativo desacralizar el cuerpo y entrar en sus entrañas para poder ver el cáncer como una entidad divisible al cuerpo, extraíble y aniquilable. No obstante, a pesar de la desacralización, el cuerpo no perdió por completo la idea heredada del cristianismo de la impureza y suciedad, y reemplazó dicha aversión con nuevas concepciones vinculadas a la higiene y al saneamiento del cuerpo (7). El cuerpo moderno podía estar libre de la infección y del contagio, lo cual trajo consigo la prevención y la ética del autocuidado, donde cuidarse a uno mismo es cuidar a los demás.

Por consiguiente, el cáncer es una enfermedad que ocurre dentro de las propias fronteras del cuerpo, crece en lo más profundo de la intimidad y se desarrolla sigilosamente hasta que se manifiesta usualmente por medio del dolor. El dolor por su parte, representado en el inconsciente cultural, está enraizado en la conciencia religiosa, vinculado al mal, y al castigo con connotaciones morales (10). Por lo tanto, el dolor es una de las múltiples manifestaciones de la enfermedad, pero sin duda alguna, es la única que vincula la tríada perdida entre la mente, el cuerpo y la enfermedad. A pesar de que Descartes quiso darle libertad a la mente, dando por hecho su existencia, ni el cuerpo ni el dolor escapan a su condición humana. Es, finalmente, el dolor, así como el cáncer, un constante recuerdo de nuestra fragilidad humana.

Breve historia del cáncer

El cáncer se ha asociado como una enfermedad moderna, pero por el contrario, es una enfermedad que desde la antigüedad ha dejado rastros en el cuerpo, en su mayoría incomprensibles para la época. Desde siempre el cáncer ha afectado distintas partes del cuerpo, ya sea los huesos, los órganos o la piel; tiene

5 Según el sociólogo Durkheim, en *La división del trabajo en la sociedad* (1983) y *El suicidio* (1897) la anomía representa la falta de normas o incapacidad de la estructura social de proveer a ciertos individuos lo necesario para lograr sus metas. La anomía es el concepto que identifica el debilitamiento de los vínculos sociales, y donde la sociedad pierde su fuerza cohesionadora para integrar la sociedad y regular los individuos dentro de los parámetros sociales, generando fenómenos sociales tales, que son a la vez padecimientos tales como la depresión, el suicidio entre otros.

6 Durante las décadas 1960 y 1970, se desarrolló la corriente historiográfica “historia de las mentalidades” por historiadores franceses como Duby, Le Goff, entre otros, la cual tenía como propósito el estudio del pensamiento de las sociedades, en la cual la historia dialogaba con otras ciencias sociales, buscando nuevas fuentes documentales y teóricas para ampliar los horizontes del estudio de la Historia.

además diversas causas, y por supuesto que afecta indiscriminadamente a las personas, aunque puede haber una variación importante en cuanto a la edad, ya que la enfermedad se asocia con la senectud, estilos de vida, alimentación, entre otros. La pregunta por las causas de la enfermedad ha desembocado desde los griegos diferentes teorías que han buscado explicar por qué surge el cáncer, con el objetivo de comprender la multidimensionalidad de la enfermedad, para poder diagnosticarla y tratarla.

Es comprensible que el cáncer haya pasado casi desapercibido en la historia sin mayor relevancia a diferencia de las enfermedades contagiosas (11). Esto se debe a dos factores principales: el primero tiene que ver con el paradigma científico de la teoría humoral, el cual perduró casi hasta el siglo XVIII, en el cual no había muchas herramientas científicas para intervenir el cuerpo y entender la composición del cáncer y los tumores. La segunda, tiene que ver con la expectativa de vida, ya que a lo largo de la historia era corta y las personas vivían alrededor de los 40 años. Esto se debía a factores asociados a guerras, epidemias, pésimas condiciones de salubridad, hambrunas, etc. Sólo hasta el siglo XIX, se empezó a prolongar la vida gracias a los avances de la ciencia que fueron determinantes como la anestesia, la asepsia, y de igual modo una nueva ética del cuidado personal asociado a la higiene. Así pues, el cáncer es una enfermedad más recurrente en edades avanzadas, por lo tanto, la senectud de la población se vuelve un factor determinante para el aumento de la enfermedad. Se puede concluir que el cáncer no es una enfermedad moderna, pero su recurrencia está determinada por los avances y beneficios de la actualidad, incluyendo diversos hábitos, perfiles alimentarios y patrones opo-

sicionales, entre otros.

El cáncer no es una única enfermedad. De ella se desprenden más de 200 tipos de cánceres, razón por la cual se dificulta tanto su comprensión. Probablemente

esta es una de las razones por las cuales sus vertientes no fueron agrupadas bajo el término “oncología”, sino hasta finales del siglo XVIII. No obstante, todos los cánceres, a pesar de su inmensa y compleja diversidad, tiene una misma base subyacente: células fuera de control. Estos elementos, no siguen el patrón habitual, en el cual crecen y mueren en el proceso natural de regeneración celular del cuerpo, sino que, por el contrario, las células anormales transforman el patrón por un crecimiento anormal y rápido, que se acumula formando tumores (12). Estas lesiones pueden ser benignas (no cancerosas) o malignas (cancerosas). Las malignas por su parte, presentan células que tienden a desprenderse y a dispersarse en el ecosistema corporal, proceso que se denomina *metástasis*. Sin embargo, entre las múltiples formas del cáncer, existe otra variante de la enfermedad en la que no necesariamente se forman tumores *per se*, a pesar de la multiplicación descontrolada de las células en la sangre, como en el caso de la leucemia.

Cómo bien se mencionó previamente, el cáncer no es una enfermedad moderna. Todo lo contrario, existen rastros históricos que datan desde hace más de 3000 a.C. Este es el caso específico en el antiguo Egipto, donde se han encontrado en excavaciones, momias con huesos que presentan deformaciones óseas, las cuales podrían ser tumores. Asimismo, en los papiros de Edwin Smith y George Ebers, se describen posibles cánceres, principalmente en el pecho. Estos papiros son aproximadamente del 1550 a.C, y son por demás, una de las primeras fuentes históricas con contenido sobre medicina. Además de Egipto, existen otros datos históricos que registran características de la enfermedad, como es el caso de la civilización sumeria, cuna de la escritura, donde existe un informe que registra “úlceras que se propagan” y en India, una cultura con su propia medicina: la Ayurveda, registra en el *Susruta Samhita* (600 a.C. aproximadamente) crecimientos en la piel, recto y vías urinarias. Conjuntamente, existe también registros por parte de

los grandes médicos del mundo islámico como Al-Razi e Ibn Sina (Avicena), quienes describieron hacia el 900 d.C., crecimientos de masas en diferentes partes del cuerpo como la nariz, la lengua, el estómago, riñón, vejiga, testículos y senos.

Por último, sería imposible no mencionar el entorno griego. En primer lugar, está Heródoto, pensador griego y padre de la Historia, quien dejó registrado en *Los nueve libros de la Historia*, alrededor del año 440 a.C. el primer caso documentado sobre curación y tratamiento de cáncer. Cuenta la historia que Atosa, reina de Persia, observó un bulto sangrante en su pecho. Ella decidió hacer cuarentena en espera de la cura, hasta que finalmente accedió a que su esclavo griego, Democedes, le extirpara del pecho el bulto: fue la primera mastectomía registrada en la historia. La salud de Atosa volvió a ella, y de la mano sus aspiraciones territoriales en tanto que promovió la expansión del imperio persa.

En segundo lugar, está el legado de Hipócrates y Galeno, padres de la medicina moderna, con respecto a la teoría humoral, la cual se convirtió en un paradigma científico que perduró hasta el siglo XVIII (9). De acuerdo a los postulados de los cuatro humores, las formaciones de nuevos vasos sanguíneos dentro y alrededor de los tumores eran similares a las extremidades de un cangrejo. De hecho, la palabra cáncer se deriva de la palabra *karkinos*, la cual significa cangrejo en griego (12). Galenos por su parte, incorporó dentro del lenguaje del cáncer, la palabra *onkos*, la cual hacía referencia a una masa, tumor o hinchazón. Esta es la raíz de oncología, la rama de la medicina dedicada al estudio del cáncer. La **Figura 1** ilustra tres momentos fundamentales en la historia del cáncer.

El paradigma científico de los cuatro humores, más el letargo científico de la Edad Media, no permitió realmente que existieran grandes avances científicos que permitieran entender el cuerpo desde su propia

frontera para poder entrar a comprender el cáncer. Fue hasta el siglo XVII, dentro del contexto del Renacimiento, que se empezó a dinamizar el estudio de la medicina, gracias a un cambio de percepción sobre el cuerpo humano a consecuencia del nacimiento del humanismo. En el caso del cáncer, algunas teorías apuntaron a que podría tener un origen parasitario, lo cual favorecía su contagio en la población. En 1761, en la medida que se perfilaba un pensamiento cada vez más científico, el anatomista italiano Giovanni Morgagni, a través de las autopsias de sus pacientes comenzó a vincular características de las enfermedades con hallazgos anormales en los cuerpos (11). Ya para el siglo XIX, era del nacimiento de la ciencia, la razón y la revolución industrial, el fisiólogo y microscopista alemán, Johanner Müller planteó en 1838 la teoría del blastema, con la cual logró demostrar que el cáncer está conformado por células anormales, las que se desarrollaron de elementos en ciernes entre los tejidos normales, las cuales llamó “blastema”. Este nuevo enfoque fue determinante para el avance del entendimiento del cáncer, ya que Rudolph Virchow, propuso que todas las células, incluyendo las cancerígenas, provenían de otras células: *omnis cellula e cellula* (12,13).

Durante la primera mitad del siglo XX, diversos desarrollos científicos permitieron vincular los efectos del cigarrillo sobre el aumento dramático de la incidencia del cáncer de pulmón. De hecho, existe un antecedente de 1775, cuando Percivall Pott planteó el efecto del humo de las chimeneas en relación con las neoplasias epidermoides del escroto (11). Este hecho fue determinante para la comprensión del cáncer, ya que se estableció una correlación entre la génesis de la enfermedad y la exposición a factores externos relacionados con los hábitos, el ambiente y la alimentación, entre otros. Algunos ejemplos representativos desde aquella época fueron la exposición a la radiación y la luz ultravioleta, la contaminación ambiental en espacios abiertos y cerrados, y los alimentos procesados, entre otros.



Figura 1A. Comentarios sobre los tres libros del *De anima* de Aristóteles según la enseñanza de Tomás de Aquino (ca. 1485) donde se hace mención a las úlceras recurrentes generadas por karkinos (Lambertus de Monte Copulata super tres libros Aristotelis *De anima iuxta doctrinam Thomae de Aquino*. Colonia, Alemania. Libro impreso en papel con marginalia manuscrito; 105 folios). B. Estudio completo de la anatomía humana (1831-1854) por Jean-Baptiste Marc Bourgery, ilustraciones de disección de la glándula mamaria en presencia de un tumor (Nicolas-Henri Jacob *Traité complet de l'anatomie de l'homme, comprenant la médecine opératoire, avec planches lithographiées d'après nature*. París. 8 vols. con 8 atlas; litografías coloreadas a mano; 31,6 x 42,8). C. Catálogo de material educativo para el control del cáncer (1941-44). Sociedad Estadounidense para el Control del Cáncer (Nueva York. Álbum con folletos, volantes y volantes pegados, sin paginar; volumen encuadernado: 21,3 x 27,3 cm).

Además de los agentes exógenos y gracias al desarrollo de la genética, la medicina pudo establecer tendencias y perfiles genéticos que desencadenan la enfermedad. El hallazgo de los *oncogenes* determinó la presencia de un gen anormal, sobre expresado o silenciado gracias a la presencia de la mutación de un alelo normal (protooncogén). Dentro de la evolución de la enfermedad los oncogenes resultan responsables de la transformación y diferenciación clonal de la célula normal, evento que implica un carácter catastrófico de orden acumulativo. Hasta el momento se han identificado más de 60 oncogenes que forman un conjunto heterogéneo de alteraciones dispuestas en más de 30.000 billones de células que residen en el ecosistema humano. Las células tumorales pierden la interdependencia de las señales de transducción normales, violando el estímulo a

través de los receptores transmembrana, lo que facilita la proliferación, invasión y migración a otros órganos. Por otra parte, y en paralelo se determinó la existencia de los genes supresores de tumor que intervienen en la inactivación de las alteraciones deletéreas. Estos intervienen en la evolución de la neoplasia si sufren una mutación que les inactiva, es decir, cuando hay una pérdida de función que conlleva un carácter recesivo, o absoluto cuando hay compromiso de los dos alelos. Para que el cáncer pueda progresar se ha establecido que deben producirse al menos 6 eventos críticos que afecten genes reguladores.

Michael Bishop y Harold Varmus, investigadores que ganaron el premio Nobel de medicina y fisiología en 1989, demostraron cómo los oncogenes no provienen

de partículas de ADN viral integrado, sino que corresponde a genes propios mutados y alterados muchas veces por la inclusión de material proveniente de agentes agresores, entre ellos los virus. Hasta la fecha, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) ha clasificado seis virus humanos como oncogénicos: el virus Epstein-Barr (EBV), el virus de la hepatitis B (HBV) y el de la C (HCV); varios subtipos del virus del papiloma humano (HPV), el virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1), y el herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV). Por su parte, un virus recientemente descubierto, denominado poliomavirus de células de Merkel (MCPyV), se ha asociado a un tipo raro y agresivo de cáncer de piel, llamado carcinoma de células de Merkel. Adicionalmente, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 se considera un agente causal de cáncer; sin embargo, su principal asociación se establece debido a la susceptibilidad que ocasiona hacia la oncogénesis. Los virus pueden inducir el desarrollo de un determinado cáncer de tres formas principales: pueden transportar un oncogén hacia el interior de la célula, pueden activar un protooncogén, o bien pueden inactivar un gen supresor. Además, de manera general todos los virus oncogénicos alteran el proceso de muerte celular (apoptosis) como un mecanismo para sobrevivir de manera indeterminada dentro de la célula huésped. Por otro lado, de manera indirecta la infección por un virus puede ocasionar inflamación crónica que, con los años, crea un medio ideal para el desarrollo del cáncer (14-18).

Diagnóstico y tratamiento

Los esfuerzos científicos no sólo se han concentrado en intentar comprender cuáles son las causas del cáncer, sino además cómo se pueden prevenir por medio del diagnóstico temprano. En 1977 el Comité Americano de Cáncer (AJCC) publicó las primeras pautas para el sistema de estadificación TNM. Un método para evaluar cómo el cáncer se ha desarrollado y difundido en

el cuerpo. Las siglas corresponden al siguiente algoritmo: La T representa el tamaño primario del tumor y su relación con estructuras adyacentes, la N señala la extensión linfática regional, y por último la M, se refiere a la presencia de metástasis. Igualmente, dentro del concepto de medicina de precisión, también se ha mejorado el proceso de evaluación de las alteraciones heredofamiliares que permite identificar la susceptibilidad a la enfermedad en población sana (14). Como ejemplo, el cáncer de seno, con más de un millón de casos al año en el mundo, es el cáncer más frecuente entre las mujeres y una de las principales causas de mortalidad en los países industrializados, donde su incidencia es creciente. No obstante, la mortalidad asociada ha descendido desde los años 90 debido al mejor conocimiento de su etiología y a avances en la detección precoz y tratamiento. Por otra parte, en todo el mundo se diagnostican más de 150.000 casos anuales de cáncer de ovario, el tumor ginecológico con mayor mortalidad (19). El mayor factor de riesgo conocido que integra ambas patologías corresponde a los antecedentes familiares, indicando el predominio del componente genético sobre el medioambiental. El riesgo relativo de cáncer de seno es superior en gemelas monocigóticas que en dicigóticas, y estudios epidemiológicos muestran que el riesgo de esta patología se duplica en parientes de primer grado de mujeres con neoplasias del seno, mientras que el de cáncer de ovario se triplica en presencia de parientes afectas de esta enfermedad. Ambos tipos de neoplasia comparten factores etiológicos, puesto que el riesgo de padecer cáncer de seno aumenta en mujeres con lesiones de ovario y viceversa, evento que confluye en un mismo síndrome oncológico familiar. Distintos procedimientos han permitido identificar alelos de susceptibilidad al cáncer de seno en diversos loci. Según su frecuencia en la población y el riesgo que confieren pueden agruparse en alelos de penetrancia alta (muy infrecuentes), moderada (infrecuentes) o baja (frecuentes) (20). En los años 90 se identificaron mediante análisis de ligamiento y clonación posicional dos genes de susceptibilidad

mayor, BRCA1 (identificado en familias con casos de cáncer de seno y ovario) y BRCA2 (especialmente en familias con casos de cáncer de seno en población masculina). La frecuencia poblacional de mutaciones se ha estimado en 1/400-1/800 y el riesgo de cáncer de seno en portadoras es superior a 10 veces el de las mujeres de la población general. Por ahora, BRCA1 y BRCA2 son los genes de alta penetrancia asociados a una mayor proporción de casos de cáncer de seno y ovario hereditario. También se han descrito otros genes con mutaciones de alta penetrancia en síndromes hereditarios que incluyen estas patologías como parte del fenotipo (como TP53 en el síndrome de Li-Fraumeni o PTEN en el síndrome de Cowden), pero son alelos extremadamente infrecuentes y causan menos del 1% de los casos. La combinación de todos ellos supone aproximadamente el 20% del componente genético del riesgo de cáncer de seno, y poco menos de 10% del de ovario (21).

Otro grupo de pruebas diagnósticas buscan detectar indicios de cáncer en personas sanas incluye el rastreo o cribado utilizando estrategias sencillas como la citología cervicovaginal, desarrollada en 1920 por el médico griego George Papanicolaou. Hacia la década de 1970 implementó su uso de la mano con la mamografía y la colonoscopia, eventos que han sido desplazados de forma progresiva por el diagnóstico molecular con base líquida.

La aproximación al tratamiento del cáncer tuvo como inicio la cirugía, y un auge importante a lo largo del siglo XIX gracias a la invención de la anestesia y la asepsia. En el siglo XVIII, el cirujano escocés, John Hunter, fue uno de los primeros en distinguir cuales tumores podían ser eliminados de forma efectiva y segura. En 1882, el cirujano americano William Halsted, introdujo la técnica original para la ejecución de la mastectomía radical para el cáncer de seno, la cual tuvo un impacto significativo en las tasas de supervivencia de la enfermedad (12). Además, es menester

mencionar que el uso del microscopio fue crucial para los estudios patológicos que permitieron desarrollar la comprensión del cáncer a nivel celular identificando las anomalías primarias en células y tejidos. Esto permitió contrastar los resultados de las intervenciones quirúrgicas, para determinar si el crecimiento de los tumores había cesado por completo. Otros adelantos tecnológicos como las radiografías y endoscopias facilitaron la localización de los tumores.

Tras el descubrimiento de los rayos-X en 1896, se comprendieron los efectos biológicos de la radiación ionizante, como consecuencia de una serie de fenómenos desencadenados por el paso de los haces a través de un medio. Tempranamente, Claudius Regaud entendió que cada uno de los eventos interactivos entre la radiación y la materia involucra la transferencia de una cantidad de energía, generando ionizaciones y excitaciones de átomos y moléculas del medio a lo largo de las trayectorias de las partículas. A partir del depósito de energía encontró la ocurrencia de eventos fisicoquímicos, en particular la radiólisis del agua, que conducía a daños indirectos que convergen con los directos sobre el tejido. Casi cincuenta años después, se sabría en términos genéricos que el blanco principal de la lesión producida por la radiación es la macromolécula de ADN, sin ser el único, pues también lo pueden ser otras estructuras celulares, como la membrana plasmática, la mitocondria o cualquier otro organelo de la célula. De la integridad del ADN dependen las principales funciones celulares tales como control de los procesos metabólicos de la célula, replicación y preservación de la información genética (22). Gracias al nacimiento de una nueva ciencia con pleno sustento biológico se empezó a utilizar la radioterapia como parte del tratamiento del cáncer, inicialmente en dosis pequeñas continuas (fraccionamiento convencional), y luego con ajustes según el tipo de neoplasia. Los avances tecnológicos facilitaron el mejoramiento del control de los haces y la dirección de la radiación. La braquiterapia se desarrolló hacia el inicio del siglo XX,

y recientemente se dio paso a la conformación de volúmenes, la radiocirugía, la terapia con protones y con iones de carbono (23).

Bajo el calor del periodo de la posguerra surgió la quimioterapia, que utiliza compuestos sintéticos para combatir la enfermedad. Paul Ehrlich, inmunólogo alemán fue pionero en esta área, intentando en 1910 el uso de la cloromicetina (14). Sin embargo, la relevancia de los citotóxicos vio la luz gracias al uso bélico del Ypres, nombre que recibió el gas mostaza en 1915 durante la Primera Guerra Mundial. El gas fue sintetizado para acosar e incapacitar al enemigo en el campo de batalla y tomó relevancia en 1924, durante la Guerra del Rif (1921-1927), cuando la aviación española arrojó bombas de gas mostaza (fosgeno) sobre los habitantes bereberes rifeños y sus aldeas. Sin embargo, lo que atrajo la atención de la comunidad médica hacia los estudios del grupo de Yale y realmente inició la era de la quimioterapia antineoplásica fue un incidente con gas mostaza que ocurrió durante la Segunda Guerra Mundial. Cientos de habitantes fueron expuestos accidentalmente al gas mostaza durante el bombardeo de la ciudad italiana de Bari el 2 de diciembre de 1943 (24). El SS John Harvey, un buque de carga que estaba atracado en el puerto de Bari, tenía una reserva de 100 toneladas de gas mostaza. Como resultado de los bombardeos de la noche, se hundieron diecisiete barcos, entre ellos el SS John Harvey, que derramó las reservas de gas mostaza. Ningún tripulante del SS John Harvey sobrevivió, por tanto los habitantes de Bari no sabían de la exposición al gas mostaza. En los días y semanas siguientes a la catástrofe, las otras víctimas, militares y civiles del accidente presentaron las manifestaciones comunes de la intoxicación con gas mostaza. El Teniente Coronel Stewart F. Alexander, médico estadounidense instruido en guerra química, confirmó la exposición al gas mostaza basándose en los resultados de las autopsias de las víctimas que presentaban lesión medular intensa, en particular, leucocitopenia (25). La mecloretamina (clormetina) y el mustargen fueron los

primeros alquilantes en uso. Desde entonces se han evaluado más de 400 agentes potencialmente activos, estando en uso cerca de 100 (16,26).

Terapias dirigidas: nuevas humanidades, nuevas fronteras

Cerca del ocaso del siglo XX de cara a una nueva humanidad, la frontera de la genotipificación dio paso a modificaciones revolucionarias en la historia del cáncer. En oncología, la medicina de precisión se refiere al uso de estrategias diagnósticas y terapéuticas combinadas para beneficiar un subconjunto de pacientes cuyas neoplasias presentan eventos genómicos específicos que derivan en alteraciones moleculares que modifican la biología de la célula tumoral desregulando vías de señalización potencialmente modulables (27). La rápida evolución de las herramientas tecnológicas que permiten la evaluación poligénica a través de perfiles moleculares, ha permitido la inclusión de biomarcadores predictivos que han modificado radicalmente el panorama de la atención del cáncer (28). Globalmente, el 40 y 63% de los biomarcadores predictivos y pronósticos en uso tienen relación con el cáncer. Estas cifras se traducen en un impacto neto de la oncología de precisión que oscila entre el 11 y 18% de la población afecta (29) (**Figura 2**). Ante la evidencia anual de 32.6 millones de supervivientes con cáncer a nivel mundial, el correcto uso de la medicina de precisión podría modificar la supervivencia y calidad de vida de más de 5.5 millones de pacientes por año.

Múltiples estudios han demostrado la relevancia del uso rutinario de la oncología de precisión, incluso en instituciones comunitarias no consideradas de referencia. Recientemente, Schram y colaboradores determinaron que la inclusión de la secuenciación génica masiva en la práctica clínica regular modificó hasta la cuarta parte de las decisiones. De igual forma, entre los pacientes cuyo tratamiento no fue rectificado, los

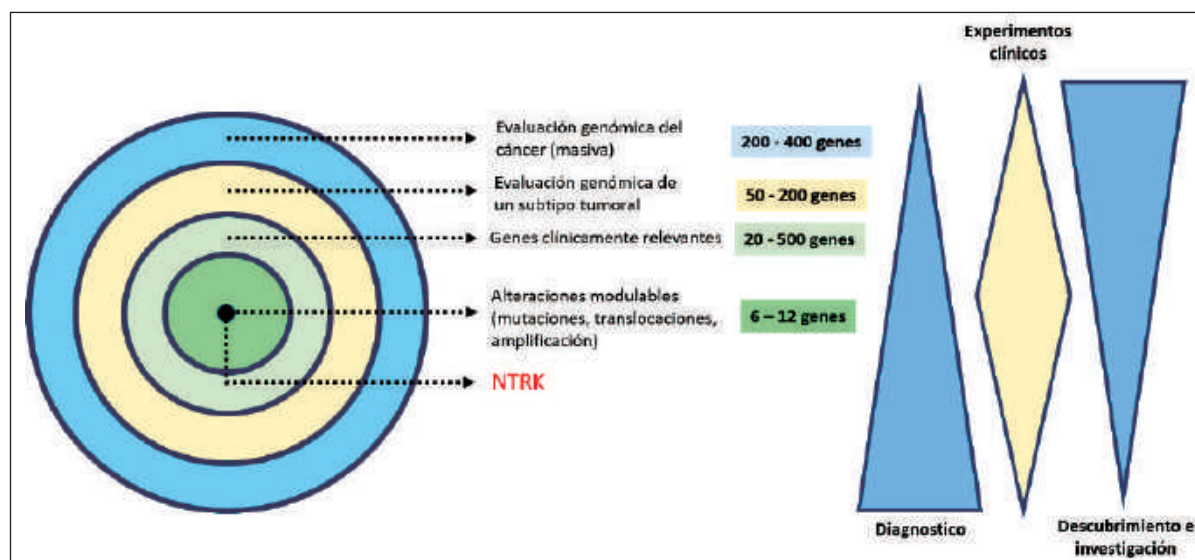


Figura 2. Utilidad de la oncología de precisión para la determinación de genes potencialmente modulables con terapia blanco dirigida (secuencia desde la exploración génica masiva hasta la identificación de la traslocación NTRK como ejemplo representativo). A pesar del costo para la implementación generalizada de la evaluación genómica exhaustiva, el uso dirigido de las estrategias terapéuticas de última tecnología ha demostrado un ahorro global del 5,6% en la población intervenida. Esta estrategia de cuidado basada en el valor, podría reducir los costos globales del tratamiento oncológico dirigido después de 18 meses de intervención en más de 7,5%, evento válido para 1 de cada 4 pacientes con cáncer avanzado (<https://hitconsultant.net/2018/06/18/value-based-care-trends/#.XK7LVOhKjIU>).

médicos indicaron la presencia de al menos una alteración genética accionable en el 55% de los casos; sin embargo, sólo el 45% de ellos tenía una variante genómica validada por expertos. Intentando optimizar el uso de las herramientas genómicas de alta precisión y complejidad se han diseñado informes genómicos interactivos, reuniones multidisciplinarias para el análisis de resultados y plataformas de inteligencia artificial para interpretar con precisión los datos derivados de la bioinformática (30,31). En este escenario, herramientas como la aplicación ESCAT (*Escala ESMO de accionabilidad clínica para blancos moleculares*) facilitan la selección de los pacientes a través de un sistema estandarizado de clasificación basado en la evidencia de alteraciones genómicas con implicaciones clínicas (32). Gracias al cambio en la visión y evolución del cáncer, se han introducido diversas terapias hormonales, inhibidores de la transducción de señales, moduladores de

la expresión génica, inductores de apoptosis, inhibidores de angiogénesis e inmunoterapia. La **Figura 3** incluye los pilares de la investigación dirigida a múltiples blancos moleculares y de la inmunoterapia.

El cáncer: una causa común

Con la llegada del siglo XX, el cáncer tuvo dos desarrollos importantes. El primero por supuesto, es el científico, que permitió avanzar en la comprensión de la enfermedad, mejorar el diagnóstico y los diferentes tratamientos mencionados. El desarrollo científico en la medicina trajo consigo el descubrimiento de las vacunas y los antibióticos, lo cual implicó para la conciencia médica mecanismos para controlar, erradicar y vencer la enfermedad. La gente moría menos de otras enfermedades, no obstante, el cáncer seguía creciendo en números, modificándose y transformándose, lo cual

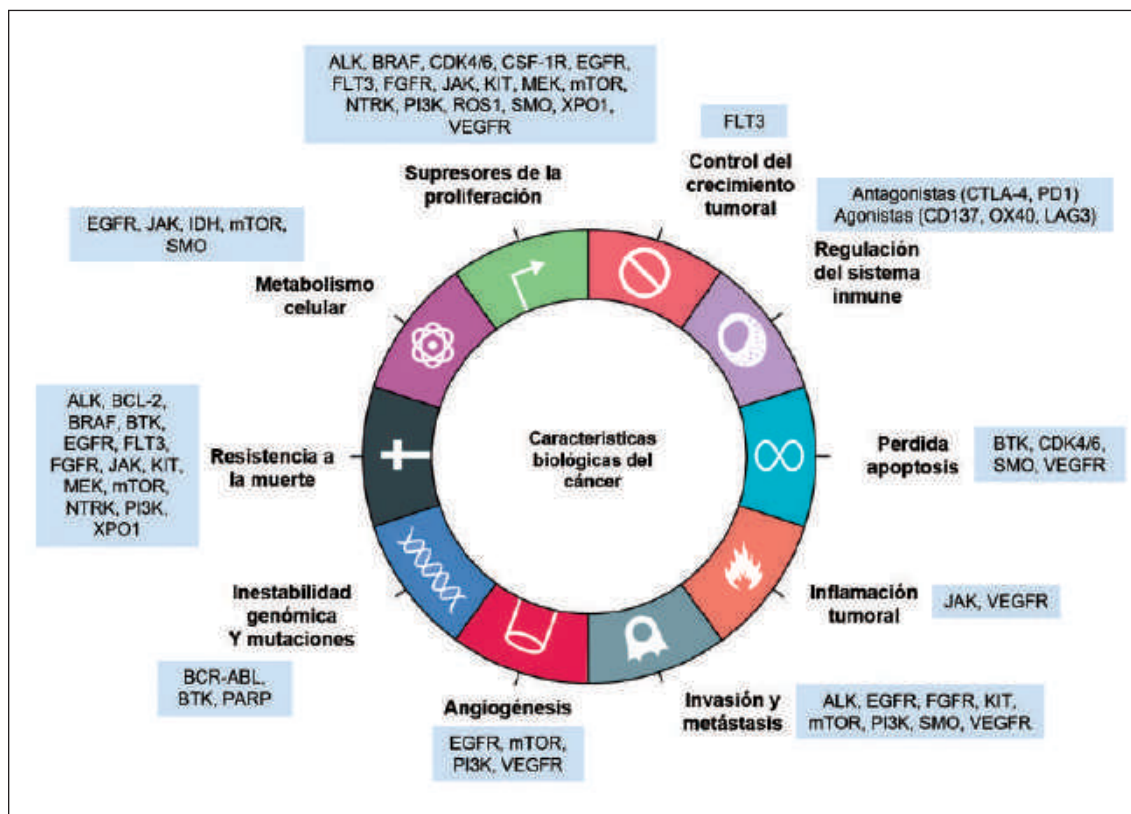


Figura 3. Características biológicas del cáncer y alteraciones génicas dominantes.

creó una gran preocupación colectiva. Por consiguiente, el segundo desarrollo importante que tuvo esta enfermedad crónica, fue la apropiación social y política; el cáncer se volvió una causa común que conglomeró diferentes actores de la sociedad, desde el recaudamiento de dinero por parte de miembros de la élite para financiar la investigación, la movilización social, marchas, colectivos, eventos, y maratones, entre otros. También el soporte político que se vio representado en actos legislativos, normativas en salud pública, y creación de instituciones monográficas de orden nacional que representaron una importante mejora en la atención sanitaria. Para 1960 Estados Unidos ya contaba con más de mil hospitales. Para el periodo entre guerras la expectativa de vida había aumentado de 47 a 68

años (12), y las intervenciones para las enfermedades crónicas habían contemplado el análisis y diseño de más de 50 medicamentos (16).

Este proceso inició en 1927, cuando el senador Matthew Nelly le pidió al Congreso de los Estados Unidos que donara cinco millones de dólares “por cualquier información que condujera a la detención del cáncer humano”, como consecuencia del alarmante aumento de enfermos de la enfermedad (16). Esta petición caló en el inconsciente colectivo de la nación, el cual asumió que el cáncer debía y podía ser atacado, además de ser erradicado, de la misma forma que cualquier otra enfermedad endémica, como se reflejó en el “ataque nacional contra el cáncer”. En 1937, el presi-

dente Roosevelt promulgó la ley para la creación del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por su sigla en inglés) para coordinar la investigación de la enfermedad. No obstante, los Estados Unidos se vieron enfrentados a participar en la Segunda Guerra Mundial, y la mayoría de los recursos se canalizaron para la investigación y desarrollo de armas, por lo cual el impulso para vencer al cáncer se vio dilatado. Durante la posguerra, la investigación del cáncer volvió a tomar impulso, esta vez de una manera transversal. Los científicos se dieron cuenta que era necesario recaudar fondos, buscar el apoyo estatal y promover el apoyo social. El objetivo fue volver la lucha contra el cáncer una causa común en la que todos los sectores sociales participan.

Como es bien sabido, en los Estados Unidos la donación de dinero a causas benéficas es un rasgo profundamente cultural heredado de la moral luterana de los primeros pobladores americanos. El recaudo de dinero por causas comunes es un cohesionador social que fomenta los vínculos de comunidad y solidaridad, pero que además enaltece a los individuos como líderes y representantes de los valores de la sociedad a la que pertenecen. Donar dinero no es un acto de caridad, como se entendería en el estricto sentido cristiano, en donde la virtud de la caridad es amar a Dios sobre todas las cosas y amar al prójimo como si fuese uno mismo desinteresadamente. En la caridad cristiana se nublan las fronteras de la individualidad sobre el bien colectivo mientras que, desde una perspectiva de la moral luterana, la ética del trabajo junto a la acumulación del dinero, creó un enfoque distinto sobre la individualidad. Por esta razón, se dona porque desde la propia individualidad del sujeto se quiere activamente participar en una causa que cohesiona el cuerpo social. En la medida en que el sujeto da más, participa más, atrae el reconocimiento social, asimismo es un agente catalizador para convocar a más personas a su causa común. Dentro de esta lógica es que la sociedad americana ha podido financiar universidades, museos, y centros de investigación.

Grupos de la alta sociedad como el Variety Club de Nueva Inglaterra, se vieron interesados en participar en causas que promovieran la conciencia social, como la recaudación de fondos junto con Sidney Faber para la investigación del cáncer infantil. Su primer evento fue una rifa en la que recaudaron 50 mil dólares, lo cual no suplió sus expectativas. Para poder atraer más público y potencializar la causa, decidieron tener un niño que representara visualmente el poder de su objetivo, tanto para poder recaudar más fondos como para hacer eco en la sociedad. Einar Gustafson, llamado Jimmy, fue el niño seleccionado para representar el cáncer infantil (12). No tenía leucemia, pero sí un linfoma poco común. Jimmy, declaró en radio que su deporte favorito era el béisbol, y de esta manera empezó a movilizar a grandes deportistas, lo cual se expandiría a políticos y celebridades, quienes tomarían vocería en la lucha contra el cáncer.

Sin duda alguna, haberles puesto una cara y un nombre a las víctimas del cáncer fue una audaz jugada para convocar donantes, especialmente si de niños se trata. Mary Woodward Lasker, una multimillonaria de Nueva York, entró a apoyar activamente la causa de Faber, mediante la creación de grupos de presión y acción política, entre esos la creación de la Sociedad Estadounidense del Cáncer. Su trabajo es ejemplar en la masiva movilización que se dio contra el cáncer, tanto en la inmensa recaudación de dinero para la investigación, como para la transversalidad que se le dio en la sociedad como una causa que requería inmediata atención y acción. A partir de ella, se crearon múltiples fundaciones y asociaciones que buscaron con el mismo propósito recaudar fondos por medio de eventos, maratones, venta de productos, marcas registradas, entre otros para múltiples tipos de cáncer, como el de seno, la leucemia, el cáncer infantil y el de pulmón. Hoy en día, siguen activas y fundamentales. El legado de Mary Lasker y el Variety Club, fue el inicio de una gran movilización de líderes que quisieron apoyar la causa del cáncer. Sin este tipo de liderazgo externo a la

comunidad médica hubiera sido imposible darle la relevancia que se necesitaba para apalancar la investigación de la enfermedad. La **Figura 4** reúne una serie de sellos postales conmemorativos y de apoyo a la causa del control y la investigación del cáncer.

Conclusión

Desde finales del siglo XX, la lucha contra el cáncer se convirtió en una cruzada médica, social y política. Esto se debió a los esfuerzos de la comunidad científica por investigar la enfermedad, así como una real voluntad comunitaria que incluyó líderes que lograron darle trascendencia a la enfermedad para convertirla en una causa común de la humanidad. Históricamente el cáncer no pudo entenderse previo a la ilustración porque su condición ontológica como enfermedad

ocurría dentro de las barreras del cuerpo. Fue gracias a las primeras autopsias renacentistas, que dieron cuenta que las teorías de Galeno no tenían un fundamento anatómico certero. No se encontró bilis negra, pero sí se encontró un cuerpo pleno por descubrir, que dio paso a la medicina moderna. En ella, es posible comprender los tumores para ceder ante los inmensos avances científicos para tratar el cáncer como una enfermedad multidimensional. No obstante, el cáncer, tuvo que trascender las fronteras del cuerpo del sujeto para convertirse en una causa social. Sin el dolor de los enfermos, víctimas del padecimiento, el apoyo de las familias, las fundaciones y asociaciones, y la voluntad política, no se hubiera podido extender esta gran red para financiar la investigación y dignificar al cáncer como una causa universal dentro de la historia y para el cáncer en la historia.



Figura 4. Sellos postales conmemorativos de múltiples países donde se hace conmemoración al activismo contra el cáncer, así como homenaje a algunos de sus mayores gestores en ciencia y desde la filantropía.

Línea de tiempo – Hitos en la historia del cáncer

Antigüedad

Al hacer referencia al tema de la historia del cáncer, hay una serie de elementos que pueden ser traídos en este momento y que hablan del origen del mismo, el cual se puede citar con el osteosarcoma y que, se menciona, apareció en el quinto metatarso (el hueso del dedo) de un ancestro humano que vivió hace 1.7 millones de años atrás. La evidencia de ello se encontró en la cueva Swartkans en Sudáfrica. Claro que se encuentran evidencias de cáncer en homínidos muchos más antiguos como las que se pudieron hallar en el esqueleto de un joven *Australopithecus sediba* en Malapa, Sudáfrica, donde se pueden presenciar evidencias de cáncer en su sexta vértebra torácica. Este tipo de descubrimiento ubica el surgimiento de cáncer hace cerca de dos millones de años atrás. Sin embargo, los estudios más modernos, algunos del año 2015, se han centrado en el abordaje de periodos donde la especie humana se halla más desarrollada y por ello el siguiente hallazgo de cáncer, particularmente de leucemia, se encuentra en los restos esqueléticos de una mujer que

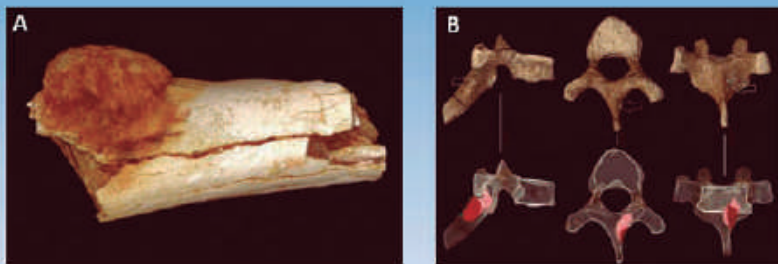
vivió en lo que hoy en día es Stuttgart-Mühlhausen en Alemania y cuya mención data de hace cerca de 5000 años a. C. en el periodo Neolítico.

3000 a.C.

Otra de las referencias se encuentra en el Papiro de Edwin Smith, denominado de esta manera porque fue adquirido por el mencionado investigador en 1862 y en el cual se hace la descripción escrita y más vieja de cáncer que existe, además de relatar ocho casos de tumores de seno o úlceras en Egipto y donde, si bien se indica que no hay un tratamiento para esta enfermedad, se escogió la cauterización como medio posible de tratarlo sin éxito. Estas señales se enmarcan en el año 3000 a.C. y se han hallado en los huesos de momias del antiguo Egipto y Perú.

400 a.C.

Hipócrates, el conocido padre de la medicina propuso la Teoría Humoral de Medicina, indica que el cuerpo se compone de cuatro fluidos, o humores: sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra; y el desequilibrio de estos fluidos era el causante de las enfermedades.



A. La imagen corresponde a la morfología externa del hueso del pie de un homínido (*Paranthropus robustus* u *Homo ergaster*) que muestra el grado de expansión de un osteosarcoma más allá de la cortical (Fuente: Patrick Randolph-Quinney 2015). B. Imagen que muestra la sexta vértebra torácica de un *Australopithecus sediba* juvenil (12 a 13 años de edad) afectada por un tumor benigno (hace 1.98 millones de años). La fila superior muestra el volumen de la imagen sobre la superficie ósea; y la fila inferior enseña los límites segmentados de la lesión en color rosa sólido (Fuente: Paul Tafforeau, ESRF). Ambas figuras fueron tomadas sin modificación de Randolph-Quinney S, et al. Osteogenic tumour in *Australopithecus sediba*: Earliest hominin evidence for neoplastic disease. *South African J Science*. 2016;117:7-8.; Odes EJ, et al. Earliest hominin cancer: 1.7-million-year-old osteosarcoma from Swartkrans Cave, South Africa. *South African J Science*. 2016;117:7-8.



A. Fotografía del papiro de Edwin Smith de la publicación original de Breasted (Breasted JH, Smith E, University of Chicago, Oriental I, New York Historical Society L (1930) The Edwin Smith surgical papyrus. University of Chicago Press, Chicago.), con una parte de una página del original en jeroglífico. B. Transcripción científica moderna en jeroglífico donde se incluye la primera referencia al cáncer de seno. Ambas figuras fueron tomadas sin modificación de Brawanski A. On the myth of the Edwin Smith papyrus: Is it magic or science? Acta Neurochir (Wien). 2012 Dec;154(12):2285-91.

Además, el mencionado autor atribuyó el origen del cáncer a un exceso de bilis negra. De igual forma fue el primero en establecer los conceptos de “carcinos” y “carcinoma” para referirse a los tumores, términos que darán origen al vocablo “cáncer”. Para mayor claridad se debe recordar que la palabra “cáncer” se deriva del griego “karkinos” o cangrejo, y se relacionaba con la aparición de vasos sanguíneos en los tumores, imitando las tenazas de un cangrejo estirándose. Además, Hipócrates consideraba que el cáncer era mejor dejarlo solo porque aquellos que recibían tratamiento no sobrevivían durante mucho tiempo.

168 a.C.

Más cercano al estudio del cáncer fue Galeno, el médico romano, quien consideró firmemente la Teoría Humoral de la Medicina; además de afirmar que el cáncer se podía curar al ser descubierto tempranamente. También consideró que, en los estadios posteriores, cuando los tumores se hallaban avanzados, el mejor tratamiento era cortar el área afecta o tratarla por medio de cauterización. Galeno incluso relacionó la alimentación poco saludable y el clima como factores de riesgo para la enfermedad.



Portada de los escritos hipocráticos impresa en Venecia en 1588 acompañada de diagrama diseñado por Samuel Leigh que representa el término *carcinos* (incluido en el Sidney Hall, Cancer, hand-coloured engraving, from Richard Rouse Bloxam, Urania's mirror, or a view of the heavens, London: Printed for Samuel Leigh, 1825. Courtesy Wellcome Library, London). Finalmente, pictograma medieval que rememora los humores hipocráticos (bilis negra) relacionados con la generación del cáncer (incluido en la Colección Borthwick, Oxford, Inglaterra 2002).



Edad media

657 d.C.

Para la época más reciente se pueden mencionar algunos descubrimientos y avances en la enfermedad, como los siguientes:

En primer lugar, se encuentra a Pablo de Egina, quien es uno de los médicos bizantinos más prominentes y a quien se le adjudica la obra *Epítome de Medicina*, la cual



Imagen de Pablo de Egina resguardada en la Bibliothèque interuniversitaire de santé, Paris y referenciada en los Siete Libros de su autoría, traducidos al inglés por Francis Adams (The Seven Books of Paulus Aegineta, 1844 - 1847). Figuras medievales que hacen referencia al proceso de curación de las úlceras crónicas incluidas por Nancy G. Siraisi en su libro *Medieval & Early Renaissance Medicine* (2016). En esta publicación, la autora cubre el período de mediados del siglo XII al XV en la historia de la medicina. El tema principal gira alrededor de los practicantes de la medicina alfabetizada y de la naciente técnica en Europa.

se divide en siete volúmenes y se destaca que los cánceres de seno y de útero son los más comunes. De igual forma, en el sexto libro del mencionado *Epítome*, se describe un tratamiento exclusivo al tema de la cirugía, para observar además que la cirugía de cáncer uterino es inútil, mientras que en el caso del cáncer de seno el mejor tratamiento es la remoción en vez de la cauterización.

1190

Moisés Maimónides, identificado como un médico prominente, científico y además filósofo, escribió diez tratados médicos. Particularmente su quinto tratado hace referencia a aforismos quirúrgicos, algunos de los cuales se enfocan en el tratamiento del cáncer. De igual forma consideraba, en relación con los tumores grandes, que se debía “extirpar el tumor y extirpar todo el tumor y sus alrededores hasta el punto de tejido sano, excepto si el tumor contiene vasos grandes y/o el tumor se sitúa muy cerca de algún órgano principal, la escisión es peligrosa”. Idea que se puede relacionar con algunas de las prácticas que se han efectuado hasta épocas recientes.

Siglo XVIII

1713

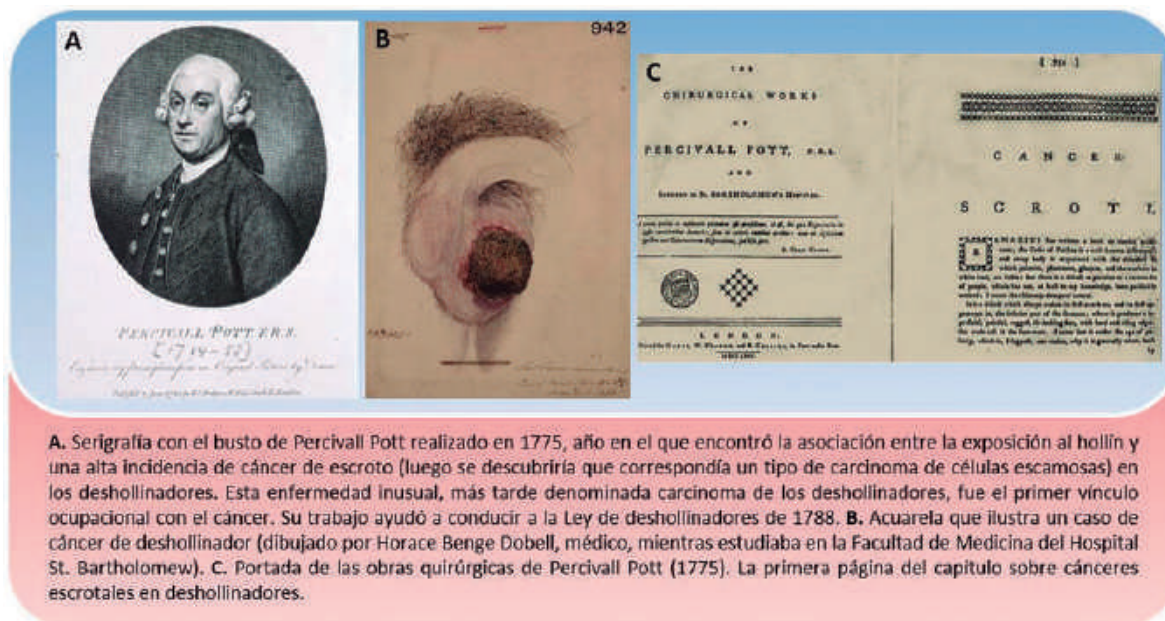
Aparece Bernardino Ramazzino quien notó la ausencia casi total de cáncer cervical entre las monjas y, a su vez, una alta incidencia de cáncer de seno en esta población. De acuerdo con esta observación el autor concluyó que esta diferencia se debía al estilo de vida que tenían y consideró la abstinencia como un factor predominante. Este ejercicio permitió determinar más adelante la presencia de factores hormonales asociados al desarrollo del cáncer. De igual forma se puede considerar su trabajo como un ejemplo muy temprano de un estudio epidemiológico. Adicionalmente, escribió “*Enfermedades de los Trabajadores*”, estudio que le valió ser reconocido como el “padre” de la salud ocupacional.

1750

Se encuentra a John Hunter quien abordó la teoría linfática del cáncer de Stahl y Hofman. Vale decir que



En la segunda mitad del siglo XVII, la sociedad preindustrial hizo un amplio uso del trabajo de las mujeres. En su tratado *Enfermedades de los trabajadores*, publicado en 1700, Bernardino Ramazzini exploró las condiciones de salud de las mujeres empleadas en diferentes sectores productivos, describiendo sus problemas de salud y brindando consejos y remedios. En sus edictos incluyó menciones explícitas sobre la ausencia de cáncer de cérvix entre las monjas, así como un aumento en la incidencia de cáncer de seno, factor que asoció a la lactancia (Olson, James Stuart (2002). *Bathsheba's breast: women, cancer & history*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press. pp. 32–33.).



A. Serigrafía con el busto de Percival Pott realizado en 1775, año en el que encontró la asociación entre la exposición al hollín y una alta incidencia de cáncer de escroto (luego se descubriría que correspondía un tipo de carcinoma de células escamosas) en los deshollinadores. Esta enfermedad inusual, más tarde denominada carcinoma de los deshollinadores, fue el primer vínculo ocupacional con el cáncer. Su trabajo ayudó a conducir a la Ley de deshollinadores de 1788. **B.** Acuarela que ilustra un caso de cáncer de deshollinador (dibujado por Horace Benge Dobell, médico, mientras estudiaba en la Facultad de Medicina del Hospital St. Bartholomew). **C.** Portada de las obras quirúrgicas de Percival Pott (1775). La primera página del capítulo sobre cánceres escrotales en deshollinadores.

esta teoría hace referencia a que el cáncer se compone de linfa fermentada con pH y densidad diferentes; de igual forma consideraba que los cánceres podían removerse cuando estos no se habían extendido a los tejidos cercanos.

1761

Se encuentran los trabajos de Giovanni Morgagni, quien realizó algunas autopsias con el objetivo de poder relacionar la enfermedad con hallazgos patológicos. Estas investigaciones ayudaron a poner las bases para el estudio del cáncer.

1775

Se establecieron algunos descubrimientos relacionados con los factores ambientales y el desarrollo del cáncer. Sobre el particular se encuentran las observaciones que hizo Percival Pott, quien demostró que los deshollinadores tenían una ocupación relacionada con riesgo de cáncer. En su análisis el autor encuentra que el hollín que se acumulaba debajo de sus escrotos esta-

ba asociado con cáncer escrotal. Además, su descubrimiento le permitió identificar otras ocupaciones que podían llevar a las personas a desarrollar cáncer. El descubrimiento de todos estos riesgos permitió el desarrollo e implementación de medidas de salud pública.

Siglo XIX

1829

Se encuentran los estudios de Joseph Claude Anthelm Recamier, quien fue el primero en reconocer la metástasis del cáncer y realizar estudios sobre esta situación en la enfermedad.

1838

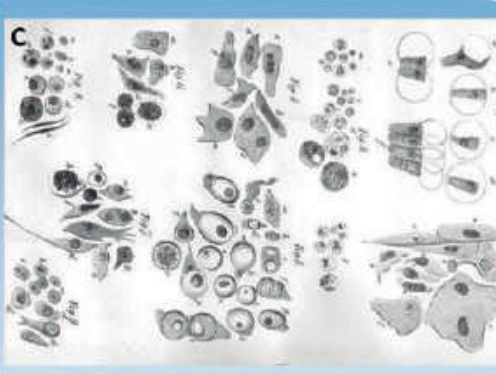
Se realiza la publicación de la obra del patólogo Johannes Müller, titulada *La Naturaleza y Características Estructurales del Cáncer y de esos Crecimientos Patológicos que se Pueden Confundir con el Mismo*, establece la histología patológica como una rama independiente de la ciencia. De esta manera el autor logró demostrar que



Johannes Peter Müller entre 1833 y 1834 publicó su *Physiologie des Menschen*, que se consideró como la más importante exposición del saber fisiológico desde la obra de Haller. Tuvo mucha influencia a través de numerosas ediciones en varios idiomas. Durante este periodo también publicó sobre la formación y textura del los tumores (1838). Imágenes sobre la distribución de las células tumorales incluidas en la monografía original que ejemplificó la comunicación científica de sus fértiles conexiones.

el cáncer se compone de células, aunque su teoría partía de que las células cancerosas surgían de las células anormales. Según esta idea, el autor hacía referencia al hecho de que las células cancerosas se originan a

partir de 'blastema' (el cual no es otro que el tejido indiferenciado del que se cree que las células surgen) entre tejidos normales.



A. Rudolf Virchow (1821 - 1902) es uno de los pocos representantes de la historia de la medicina que se encuentra a diversas áreas. Sería, pues, un error, relacionarlo única y exclusivamente con la patología y la clínica basada en la lesión. Sus biógrafos dividen su vida en tres etapas. En la más temprana, desarrolló una intensa actividad política y social. La segunda, tuvo un carácter eminentemente científico y coincidió con su estancia en Würzburg entre 1849 y 1856. La tercera, la más amplia, abarca desde 1856 hasta su muerte; en este amplio periodo residió en Berlín siendo profesor de anatomía patológica, y director del primer instituto autónomo de la disciplina. **B y C.** Los tumores fueron quizás el mayor interés de Virchow, y en 1863 comenzó la publicación de lo que sería un tratado completo sobre este tema. Nunca se completó, porque Virchow se detuvo cuando llegó al punto en el que se discutía la naturaleza del carcinoma, probablemente debido al enérgico ataque que Remak y otros estaban haciendo sobre su concepción de la histogénesis del epiteloma. Sin embargo, este trabajo sigue siendo uno de los grandes libros de consulta sobre el cáncer. Haagensen en la exposición de libros importantes que ilustran la evolución del conocimiento del cáncer (Virchow, Rudolf. *Die krankhaften Geschwülste*. Vols. I-III, [todos publicados]. Berlín: August Hirschwald, 1863-1867. Tres volúmenes en cuatro. Octavo, envoltorios originales impresos, sin cortar y alojado en una funda de tela personalizada con camisas).

1851

A mediados del siglo XIX se hace un descubrimiento importante en relación con las células malignas en el esputo, hallazgo relacionado con la detección del cáncer de pulmón. Esta investigación fue reportada por el investigador W. H. Washe.

1863

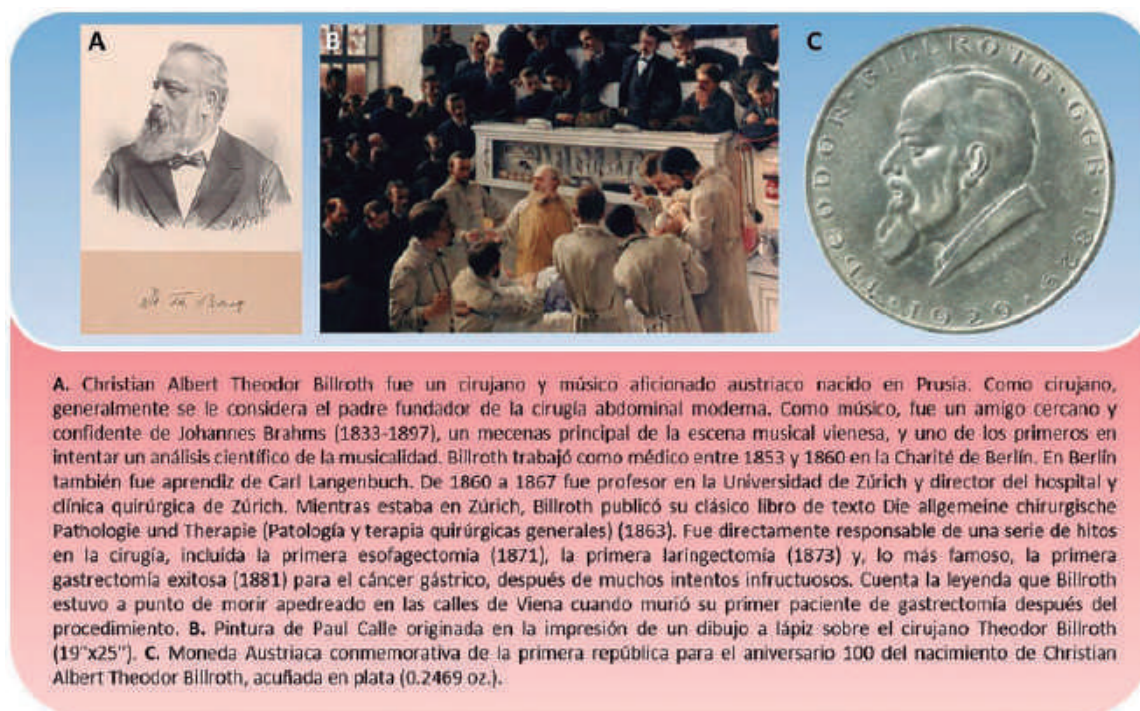
Un estudiante de Müller, Rudolf Virchow, realizó varios escritos y un trabajo detallado en tres volúmenes dedicados a los tumores malignos. En esta obra el autor se dedicó ampliamente a analizar los tumores y afirmó incluso que el origen de estos era el resultado de una irritación crónica, y que, por ende, el cáncer se dispersaba por el cuerpo de forma similar a como lo hacen los fluidos, aspectos que se relacionan directamente con la patología celular y las metástasis. Fue el primero en discutir la histiogénesis de la enfermedad.

1878

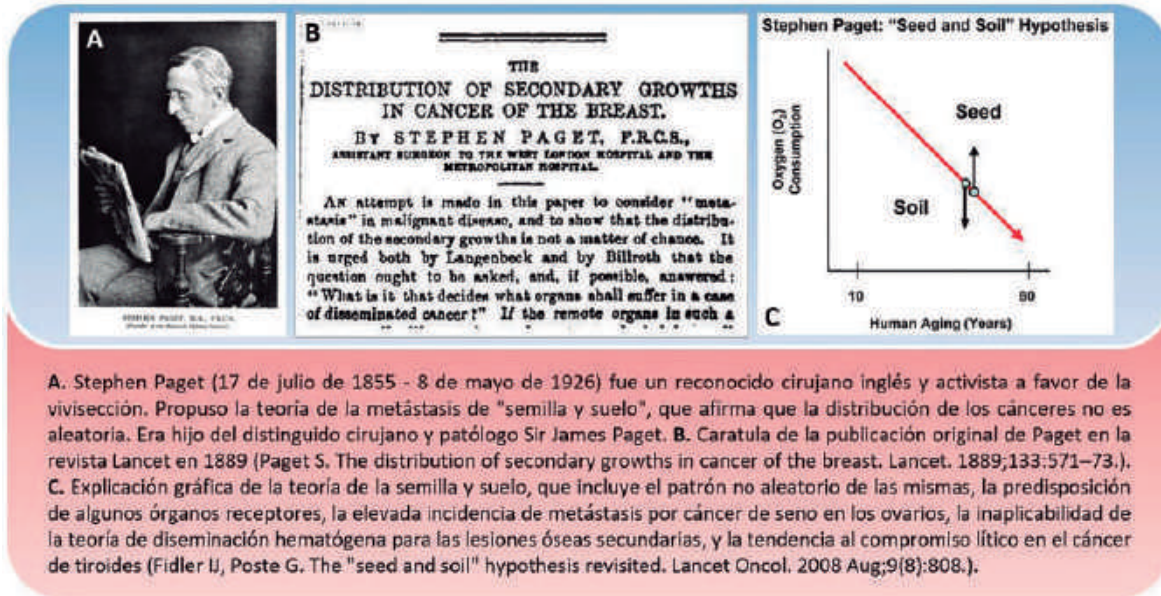
A finales del siglo XIX el cirujano alemán Theodore Billroth, llevó a cabo la primera extirpación pilórica (hace referencia a la extirpación quirúrgica de todo o parte del estómago) con el fin último de realizar la exéresis quirúrgica de un carcinoma gástrico. Este acontecimiento es similar al realizado en 1872 1872, en el que también fue el primero en realizar una esofagectomía un carcinoma del tercio distal.

1881

Jan Mikulicz-Radecki inventa el primer gastroscopio, el cual fue un instrumento que podía introducirse por el esófago permitiendo visualizar y detectar el cáncer esofágico, esofagogástrico y gástrico.



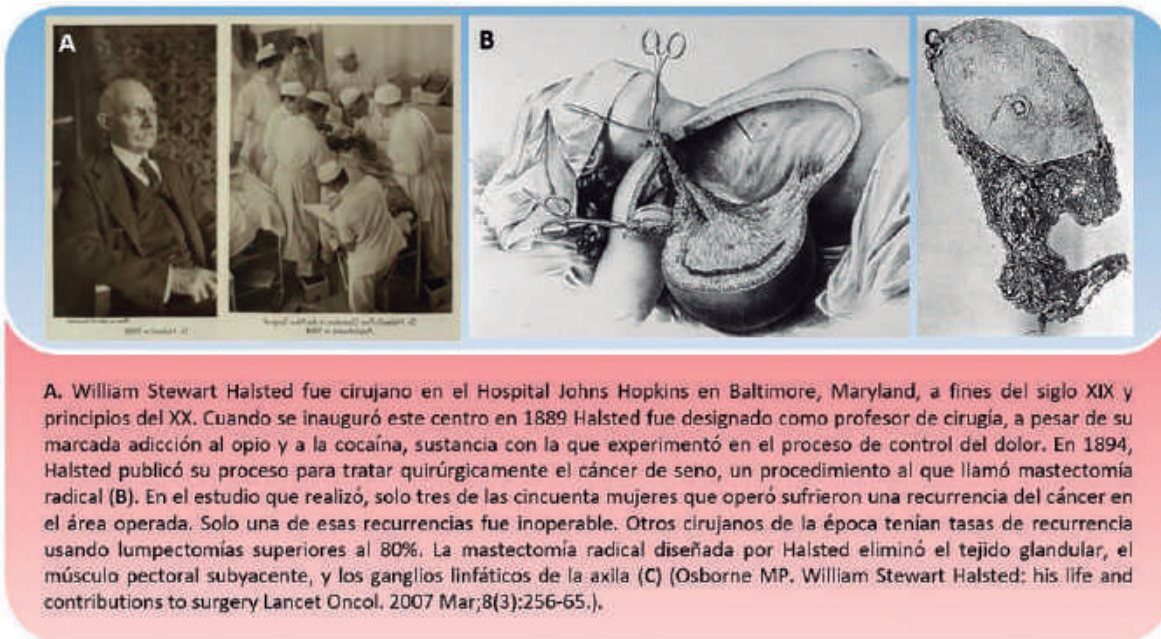
A. Christian Albert Theodor Billroth fue un cirujano y músico aficionado austriaco nacido en Prusia. Como cirujano, generalmente se le considera el padre fundador de la cirugía abdominal moderna. Como músico, fue un amigo cercano y confidente de Johannes Brahms (1833-1897), un mecenas principal de la escena musical vienesa, y uno de los primeros en intentar un análisis científico de la musicalidad. Billroth trabajó como médico entre 1853 y 1860 en la Charité de Berlín. En Berlín también fue aprendiz de Carl Langenbuch. De 1860 a 1867 fue profesor en la Universidad de Zúrich y director del hospital y clínica quirúrgica de Zúrich. Mientras estaba en Zúrich, Billroth publicó su clásico libro de texto *Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie* (Patología y terapia quirúrgicas generales) (1863). Fue directamente responsable de una serie de hitos en la cirugía, incluida la primera esofagectomía (1871), la primera laringectomía (1873) y, lo más famoso, la primera gastrectomía exitosa (1881) para el cáncer gástrico, después de muchos intentos infructuosos. Cuenta la leyenda que Billroth estuvo a punto de morir apedreado en las calles de Viena cuando murió su primer paciente de gastrectomía después del procedimiento. **B.** Pintura de Paul Calle originada en la impresión de un dibujo a lápiz sobre el cirujano Theodor Billroth (19"x25"). **C.** Moneda Austriaca conmemorativa de la primera república para el aniversario 100 del nacimiento de Christian Albert Theodor Billroth, acuñada en plata (0.2469 oz.).

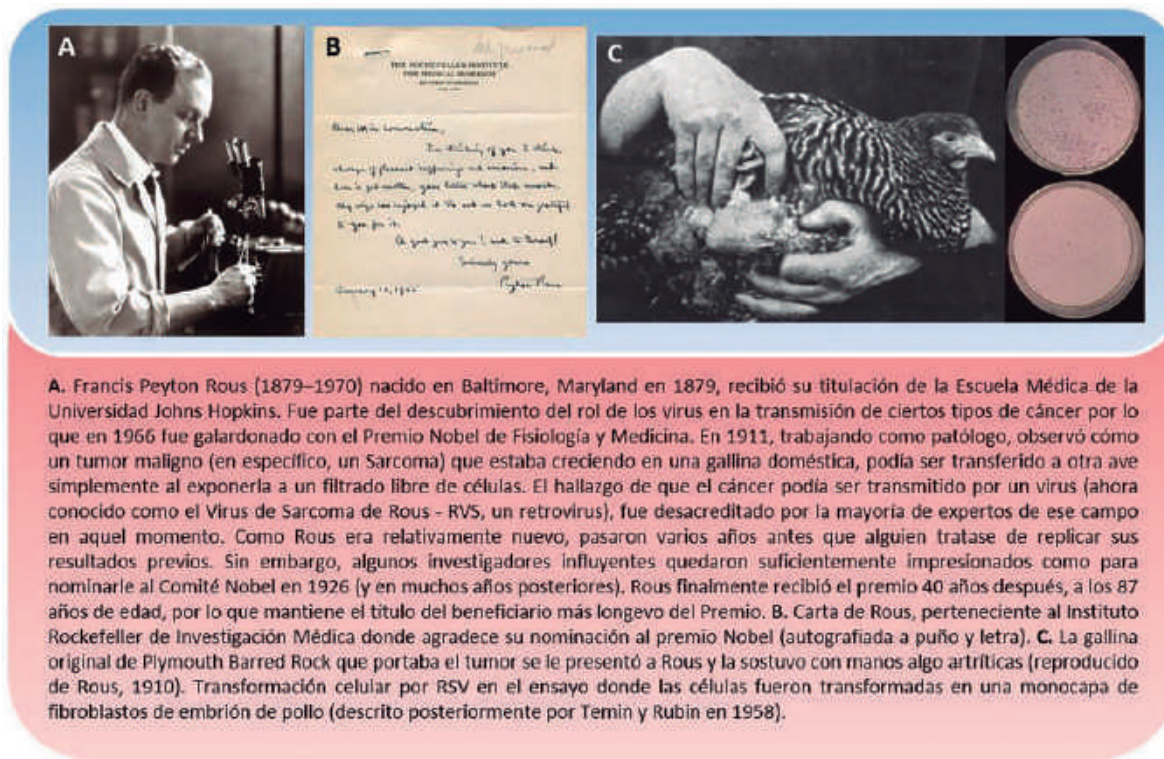


1889

El cirujano inglés Steven Paget propuso la teoría sobre el cáncer como "semilla y tierra". Para lograr este resultado analizó más de 1.000 documentos de autop-

sias de mujeres que habían tenido cáncer de seno y en este proceso encontró que los patrones de metástasis no surgían al azar. De esta manera llegó a afirmar que las células tumorales, a las cuales denominó *semillas*, tienen una afinidad específica por algunos órganos, en





A. Francis Peyton Rous (1879–1970) nacido en Baltimore, Maryland en 1879, recibió su titulación de la Escuela Médica de la Universidad Johns Hopkins. Fue parte del descubrimiento del rol de los virus en la transmisión de ciertos tipos de cáncer por lo que en 1966 fue galardonado con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina. En 1911, trabajando como patólogo, observó cómo un tumor maligno (en específico, un Sarcoma) que estaba creyendo en una gallina doméstica, podía ser transferido a otra ave simplemente al exponerla a un filtrado libre de células. El hallazgo de que el cáncer podía ser transmitido por un virus (ahora conocido como el Virus de Sarcoma de Rous - RVS, un retrovirus), fue desacreditado por la mayoría de expertos de ese campo en aquel momento. Como Rous era relativamente nuevo, pasaron varios años antes que alguien tratase de replicar sus resultados previos. Sin embargo, algunos investigadores influyentes quedaron suficientemente impresionados como para nominarlo al Comité Nobel en 1926 (y en muchos años posteriores). Rous finalmente recibió el premio 40 años después, a los 87 años de edad, por lo que mantiene el título del beneficiario más longevo del Premio. **B.** Carta de Rous, perteneciente al Instituto Rockefeller de Investigación Médica donde agradece su nominación al premio Nobel (autografiada a puño y letra). **C.** La gallina original de Plymouth Barred Rock que portaba el tumor se le presentó a Rous y la sostuvo con manos algo artríticas (reproducido de Rous, 1910). Transformación celular por RSV en el ensayo donde las células fueron transformadas en una monocapa de fibroblastos de embrión de pollo (descrito posteriormente por Temin y Rubin en 1958).

este caso la *tierra*, y de ahí que las metástasis deben considerarse como la resultante de que la tierra y la semilla son compatibles.

1890

William Stewart Halsted, quien fuera el primer Profesor de Cirugía en Johns Hopkins, Harvard y Yale, resultó encargado de realizar la primera mastectomía radical (extirpación completa de la seno, los músculos del pecho y el sistema linfático axilar), que era considerada como única intervención curativa para la enfermedad.

1894

Se inventa el primer cistoscopio, un instrumento que puede introducirse a través de la uretra y permite de-

tecar el cáncer de la vejiga. El invento fue realizado por Maximiliano Carl Friedrich Nitze.

1895

Wilhelm Conrad Röntgen descubrió los rayos-X, con los cuales se facilitó la detección de los tumores de manera no invasiva, perfeccionando el proceso diagnóstico y más adelante incluso el uso terapéutico.

1896

La apenas descubierta radiografía con rayos-X, también llamada fotografía Röntgen (en honor a su descubridor Wilhelm Conrad Röntgen), fue utilizada por el cirujano alemán Franz König para poder visualizar una pierna amputada. Fue así como con el uso de rayos X, König determinó que la lesión contenía un sarcoma de la tibia.

1897

Por su parte, la broncoscopía fue introducida por Gustav Killian, luego de extirpar con éxito un fragmento de hueso de cerdo del bronquio de un agricultor. Este hecho inspiró a Chevalier Jackson quien terminó construyendo el primer broncoscopio, instrumento que se ha utilizado por más de 100 años en el proceso diagnóstico de diversas patologías pulmonares, incluyendo el cáncer de pulmón.

1899

Tage Anton Ultimus Sjogren es el primero en tratar el cáncer de forma exitosa usando rayos-X. De esta manera los rayos-X cobraron gran importancia y se convirtieron en una herramienta importante para visualizar y diagnosticar diversas neoplasias de la piel y de los órganos sólidos.

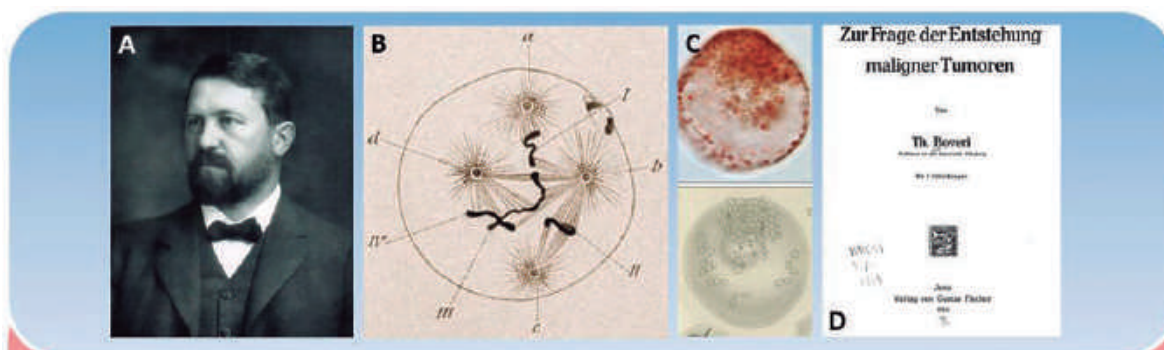
Siglo XX

1901

Los aportes sobre la utilidad diagnóstica y terapéutica de los rayos-X, le valieron a Röntgen ganar el Premio Nobel de Física.

1902

Willem Einthoven realiza la primera lectura de un electrocardiograma (ECG), la cual fue tomada usando un galvanómetro de cuerda diseñado por él mismo; se puede agregar, en este sentido, que el ECG también fue utilizado para demostrar alteraciones en el metabolismo del calcio propias del cáncer de riñón de células claras.



A. Theodor Heinrich Boveri (12 de octubre de 1862 – 15 de octubre de 1915). Embriólogo alemán que junto a Wilhelm Roux y Hans Driesch es considerado uno de los grandes fundadores de la embriología experimental. Boveri investigó el papel del núcleo y el citoplasma en el desarrollo embrionario. Sus trabajos con erizos de mar mostraron que era necesaria la presencia de la totalidad de los cromosomas para el desarrollo embrionario correcto. Este descubrimiento fue parte importante de la teoría cromosómica de Sutton y Boveri. Uno de los experimentos más reveladores para el establecimiento del papel determinante del núcleo en la herencia consistió en fertilizar fragmentos de cigoto de *Sphaerechinus granularis* desprovistos de núcleo con el esperma de otro erizo de mar, *Echinus microtuberculatus*. Boveri concluyó que las larvas híbridas tenían los ejes del esqueleto propios del progenitor masculino, lo que probaba que el núcleo controlaba el desarrollo. De igual forma descubrió el centrosoma (1887) y describió el papel de la clonalidad para el desarrollo de las neoplasias. **B.** La teoría de la herencia cromosómica, desarrollada en 1902-1904, se convirtió en una de las piedras angulares de la genética del siglo XX. Generalmente se la conoce como la teoría Sutton-Boveri. Sin embargo, las contribuciones de Theodor Boveri y su compañera de trabajo, Marcella O'Grady Boveri (también su esposa), a la comprensión de la herencia y el desarrollo van más allá de la localización de los factores hereditarios mendelianos en los cromosomas (Satzinger, H. Theodor and Marcella Boveri: chromosomes and cytoplasm in heredity and development. Nat Rev Genet. 2008;9:231-238.). **C.** Figura primaria del trabajo experimental de Boveri en portaobjetos de microscopio preparados por él y su esposa Marcella en Nápoles (1901 y 1911) que sobreviven en la Universidad de Würzburg. Existen más de 600 portaobjetos y, a pesar de su edad están en un estado sorprendentemente bueno (<https://www.biozentrum.uni-wuerzburg.de/zeb/research/topics/theodor-boveri/>). **D.** Caratula de la tesis de Boveri sobre la evolución genética del cáncer (Universidad de California, Estados Unidos).

1905

Se introduce la urografía, que permitió visualizar por primera vez el tracto urinario superior, contribuyendo en el proceso diagnóstico del cáncer de vejiga. El desarrollo de la urografía intravenosa/excretora se logró de forma primitiva y fue introducida por Fritz Voelcker y Alexander von Lichtenberg.

1910

Francis Peyton Rous brindó apoyo científico a la Teoría Viral del Cáncer y para ello inyectó una determinada cantidad de gallinas saludables con líquido sin células obtenido de gallinas con sarcomas, y de esta forma observó y analizó la formación de sarcomas en las gallinas inyectadas.

1914

Theodor Boveri propuso la teoría que relaciona el cáncer con la presencia de mutaciones somáticas y anomalías citogenéticas de orden cromosómico.

1915

Se logra en la Universidad de Tokio generar un xenograma que reprodujo la evolución de la enfermedad utilizando alquitrán de carbón en la piel de conejos. Este hallazgo permitió considerar la etiología exposicional, la inducción de la mutagénesis, y preparó al entorno científico para la generación de nuevas estrategias experimentales.

1924

Hans Peter Hinselmann crea el primer colposcopio que permitió la valoración de los genitales internos de la mujer, así como la detección temprana del cáncer vaginal y cervicouterino.

1927

Egaz Moniz crea el primer arteriograma humano, desarrollando de esta manera la arteriografía moderna, intervención diagnóstica que permitió la localización y cirugía de los tumores cerebrales.

1930

Stafford Warren presentó su investigación relacionada con el uso de los rayos-X para el examen de diagnóstico del seno. Dentro de su investigación, el mencionado autor describió su técnica, la cual consistía en poner a la paciente de lado, con su brazo elevado y luego tomar la foto para generar el mamograma.

1933

Evarts Ambrose Graham y Jacob Jesse Singer realizan la primera neumonectomía exitosa como forma de tratamiento para el cáncer de pulmón.

1939

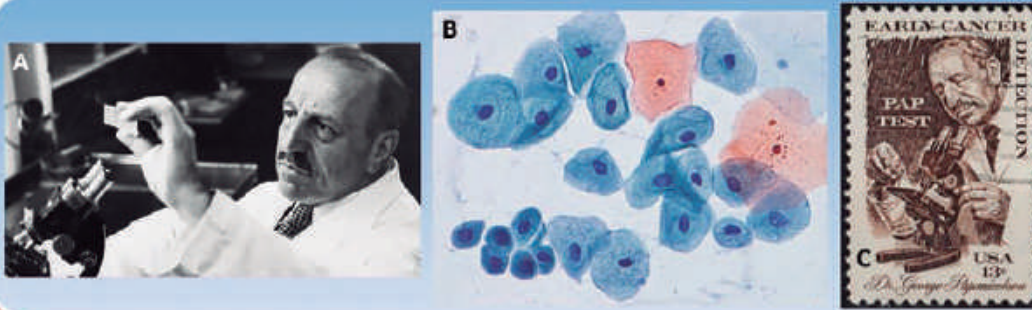
Charles Brendon Huggins, estableció la base para la terapia hormonal contra ciertos tipos de cánceres, proceso que logró a través de sus estudios sobre los niveles de andrógenos y el cáncer de la próstata en perros, con lo cual pudo determinar que las hormonas eran necesarias para el crecimiento de ciertos tipos de cánceres.

1941

George Papanicolaou presenta su método para establecer el diagnóstico citológico del cáncer del tracto genital femenino.

1942

Los investigadores Karl y Friederich Dussik son los encargados de utilizar por primera vez las imágenes de



A. Georgios N. Papanikolaou o George Papanicolaou (en griego, Γεώργιος Παπανικολάου; 13 de mayo de 1883 – 19 de febrero de 1962) nació en Kimi, en la isla de Eubea. Fue pionero en citopatología y en la detección temprana del cáncer. Estudió en la Universidad de Atenas, donde se graduó en medicina en 1904, y seis años más tarde se doctoró de la Universidad de Múnich, Alemania. En 1913 emigró a los Estados Unidos para trabajar en el departamento de patología del Hospital Presbiteriano de Nueva York y en el departamento de anatomía de la Universidad Cornell. Fue el inventor de la prueba de Papanicolaou, que se utilizó por más de 70 años en el mundo para la detección precoz del cáncer de cérvix. **B.** Evaluación general de una prueba de Papanicolaou con anomalías citológicas y signos no clásicos del efecto del virus del papiloma humano (VPH). **C.** Dr. George Papanicolaou, estampilla conmemorativa acerca de la detección temprana del cáncer de cérvix (Estados Unidos, 1978).



A. Apenas en 1942, dos jóvenes profesores asistentes del nuevo Departamento de Farmacología de Yale, Louis S. Goodman, M.D., y Alfred Gilman, Ph.D., se dedicaron al estudio de la mostaza nitrogenada. Este agente se derivó de un gas letal utilizado en las trincheras de la Primera Guerra Mundial, y Estados Unidos, que acababa de entrar en la Segunda Guerra Mundial, temía que pudiera volver a utilizarse en batalla. A finales de año, los dos jóvenes científicos habían encontrado en un agente de la muerte un medicamento con posibilidades de salvar vidas. Su uso de mostaza nitrogenada con un paciente humano marcó el comienzo de una nueva era en el tratamiento del cáncer "Este fue el primer paciente del mundo tratado con quimioterapia". **B.** Publicación realizada en 1946 sobre la experiencia con mostaza nitrogenada (Goodman LS, Wintrobe MM, et al. 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. J Am Med Assoc. 1946 Sep 21;132:126-32.). **C.** El gas mostaza pertenece a una familia de productos químicos empleados fundamentalmente como armas químicas, también conocidos como iperita, de Ypres, ciudad belga donde los alemanes lo usaron por primera vez en 1915 durante la Primera Guerra Mundial (miembros del ejército inglés con máscaras). El gas mostaza fue sintetizado para acosar e incapacitar al enemigo y contaminar el campo de batalla. Viktor Meyer describió su síntesis a mediados de 1800, pero no fue quien lo descubrió, ni el primero en dar cuenta de sus efectos. El desarrollo de la producción de gas mostaza a gran escala se debió al químico alemán Wilhelm Steinkopf.

ultrasonido para el diagnóstico, particularmente en el descubrimiento de tumores intracraneales.

1945

George N. Papinicolaou y Victor F. Marshall se encargan de utilizar la citología urinaria para la detección y seguimiento del cáncer de vejiga.

1946

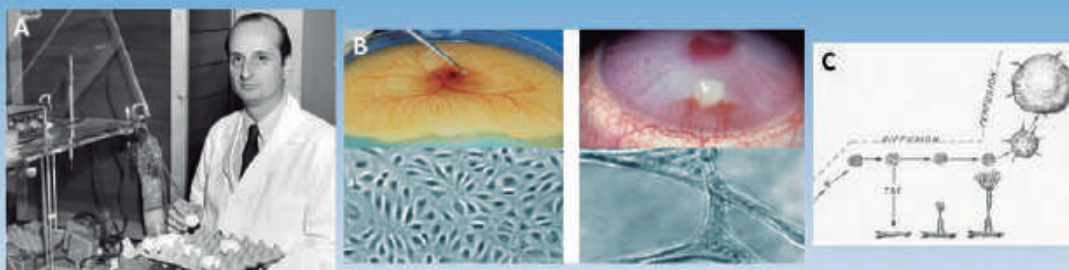
Se publica el primer estudio sobre el uso de mostazas nitrogenadas como agentes quimioterapéuticos contra la Enfermedad de Hodgkin, el linfoma y las leucemias. La investigación fue realizada por Louis Goodman y Alfred Gilman, que se dedicaron a la evaluación de diversos agentes químicos derivados de la Segunda Guerra Mundial, descubriendo que estos podrían ser útiles para el tratamiento y control del cáncer.

1951

Raúl Leborgne desarrolló una versión mejorada del mamograma, el cual consistía en un cono y un instrumento con dispositivos de compresión, por medio del cual se podía tomar una radiografía de los senos. En su estudio, el autor reportó no solo la forma de usarlo sino el proceso que había ejecutado en varios pacientes y en donde recomendaba como “ahora la radiografía se debería incluir en el diagnóstico de la patología senaria”.

1960

El uso de un isótopo radioactivo, utilizando el Sr85, como examen diagnóstico para la detección de metástasis espinales fue aplicado por Gynning y su grupo, a través de la gammagrafía ósea para escaneo global.



Judah Folkman nació en Cleveland, Ohio en 1933; se licenció en medicina por Universidad del Estado de Ohio y, posteriormente, por la Escuela Médica de Harvard en 1957. Tras su graduación trabajó en el Hospital General de Massachusetts, donde consiguió el rango de jefe de residentes de cirugía. Después de una década de estudio relacionado con el crecimiento de los vasos sanguíneos, en 1971 publicó su artículo en el *New England Journal of Medicine*, manuscrito donde enunció la dependencia tumoral de la angiogénesis. Estuvo considerado como el mayor experto y fundador de este campo de investigación, dando paso a otras personalidades de la medicina y de la ingeniería biomédica como Donald Ingber y Robert Langer. B. “El crecimiento de neoplasias sólidas siempre va acompañado de neovascularización. Este nuevo crecimiento capilar es incluso más vigoroso y continuo que un crecimiento similar de brotes capilares observado en heridas frescas o en inflamación. Muchos investigadores han descrito la asociación entre el crecimiento de tumores malignos sólidos y el de nuevos vasos. Sin embargo, No se ha apreciado hasta los últimos años que la población de células tumorales y la población de células endoteliales capilares (ejemplo en esclera de murino) dentro de una neoplasia pueden constituir un ecosistema altamente integrado. En este ecosistema, el índice mitótico de las dos poblaciones celulares puede depender el uno del otro” (Folkman J. Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications. *N Engl J Med.* 1971;285:1182-1186.). C. Figura incluida en el artículo original de Folkman donde ilustra el concepto de angiogénesis de los tumores sólidos y su relación con la difusión a través del espacio extracelular (el crecimiento tumoral depende y se mantiene gracias a la perfusión anormal de la neovascularización mediada por el TAF – Factor de Angiogénesis Tumoral).

1967

El Dr. David Greigor desarrolla la prueba de sangre oculta en heces para implementar la detección temprana del cáncer de colon y recto.

1968

El Dr. William McCune se encarga de desarrollar la primera colangiopancreatografía retrógrada endoscópica CPRE (Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography, ERCP, en inglés), por medio de la cual se puede hacer un diagnóstico adecuado del cáncer pancreatobiliar.

1959

El Dr. William Wolff y sus colaboradores desarrollan y ejecutan de forma exitosa la colonoscopia retrógrada del colon entero.

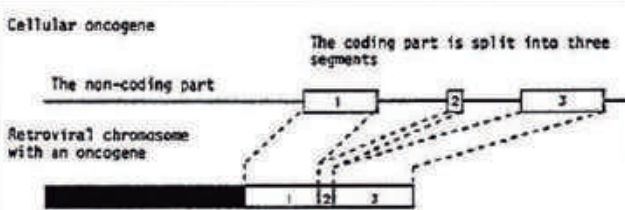
1971

Ruoslahti y Seppala desarrollan un radio inmunoensayo para detectar la alfa-fetoproteína que se imple-

menta como marcador tumoral en pacientes con carcinoma hepatocelular y tumores germinales. Este mismo año, el Dr. Judah Folkman describe la angiogénesis tumoral y su papel en la evolución del cáncer. De igual forma, Folkman propuso que la inhibición de la angio y vasculogénesis podría revertir la proliferación y migración de las células neoplásicas. En paralelo, se declaró la implementación del Acta Nacional del Cáncer, establecida para iniciar una procesión institucional y gubernamental contra la enfermedad. Richard Nixon, entonces presidente de los Estados Unidos, declaró en su discurso para el estado de la Unión: *“Pediré unos \$100 millones adicionales para lanzar una campaña para encontrar una cura para el cáncer, además de cualquier fondo complementario que se podría usar con eficacia. Ha llegado la hora, en la que el país necesita esforzarse en luchar en contra de esta fatal enfermedad con el mismo ímpetu con el que se logró la fisión nuclear o el viaje a la luna. Comprometámonos como nación para llegar a esta meta”*.

1972

Godfrey Hounsfield crea la Tomografía Computarizada (TC), que utiliza rayos-X y análisis por computa-



John Michael Bishop y Harold E. Varmus compartieron el premio Nobel de fisiología y medicina de 1989 por su descubrimiento de que los oncogenes derivan de primordios normales llamados protooncogenes. La investigación conducida por ambos, demostró que los genes virales se integran a normales del hospedero generando alteraciones acumulativas que favorecen el crecimiento y la división celular. La publicación original realizada en 1976 dispuso el conocimiento promovido por más de 50 años, demostrando que la activación de los oncogenes podría estar relacionada a la exposición a un carcinógeno ambiental, entre otros. El mecanismo descrito por Bishop y Varmus parece común a todas las formas de cáncer, lo que promovió el hallazgo de más de 40 genes con potencial cancerígeno en los seres humanos y animales.

dora por medio de los cuales se generan imágenes que representan ‘cortes’ o secciones transversales de los órganos sobre los cuales se requiere un análisis para diagnosticar lesiones focales.

1973

Paul Lauterbur y Peter Mansfield desarrollan las Imágenes por Resonancia Magnética, por medio de las cuales se realizan secuencias útiles para diagnosticar lesiones tumorales cerebrales, primarios de tejidos blandos, y abdominales. Esta contribución a la medicina les valió a Lauterbur y Mansfield obtener en 2003 el Premio Nobel.

1974

Michael Phelps y Ed Hoffman logran crear la primera máquina de Tomografía por Emisión de Positrones (PET), útil para valorar el metabolismo tumoral anormal, elemento de importancia en el proceso diagnóstico de múltiples neoplasias. Esta modalidad provee información sobre la actividad bioquímica de las estructuras observadas, permitiendo distinguir diferencias entre inflamación, tumor y necrosis.

1976

Descubrimiento del primer oncogén realizado por Harold E. Varmus y J. Michael Bishop. La importancia de ello radica en que este es el mismo gen transportado por el virus que había descrito inicialmente Peyton Rous.

1980

Un grupo de investigadores liderados por Kuriyama elaboraron un inmunoensayo enzimático sensible para la detección del antígeno específico de próstata (PSA), proteína útil para el cribado, diagnóstico, y seguimiento del cáncer de próstata.

1983

El científico Robert Bast desarrolló un inmunoensayo para refinar la detección del antígeno de cáncer 125 (también conocida como CA-125), útil en el proceso diagnóstico y para el seguimiento del cáncer de ovario.

1986

Stephen H. Friend junto a otros investigadores logran aislar el gen Rb (retinoblastoma), uno de los más conocidos genes supresores de tumor.

1988

Un grupo de investigadores con Ritter a la cabeza, lanzan una prueba ultrasensible para la detección del virus del papiloma humano (VPH).

1989

Noel Bouck descubre la trombospondina, siendo el primer inhibidor natural de la angiogénesis lo que abrió paso a la implementación de inhibidores específicos en diversos modelos tumorales.

1993

Parsons y Lense desarrollan la sonohisterografía para detección del cáncer de endometrio.

1994

Michael O'Reilly identifica dos de los inhibidores naturales de la angiogénesis, la angiostatina (1994) y la endostatina (1997).

1995

Amplificación de los cultivos de células tumorales, diseño de chips para reconocimiento de ADN tumoral y primeras secuencias de microarreglos.

1999

Se logra conseguir la transformación de células epiteliales y fibroblastos humanos en células tumorales. El proceso utilizado se hizo a través de la alteración en la expresión hTERT, KRAS y HRAS.

Siglo XXI

2003

Se completa el Proyecto del Genoma Humano que permitió tipificar más de 20.000 genes determinando sus secuencias incluidas en más de 3 billones de pares de bases. En paralelo, se inicia el diseño e implementación del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA), un programa histórico elaborado para caracterizar molecularmente más de 20.000 cánceres primarios emparejando los hallazgos con muestras normales en 33 tipos

de cáncer. Este esfuerzo conjunto entre el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) y el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (NIHG) reunió investigadores de diversas disciplinas y múltiples instituciones.

2004

Se incluye dentro del tratamiento de diversas neoplasias la búsqueda activa de mutaciones potencialmente accionables, entra otras, la presencia de alteraciones puntuales en el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y genes de fusión como BCR/ABL.

2006

Descripción, publicación y aprobación del uso de las vacunas contra el VPH.

El EGFR (receptor para el factor de crecimiento epidérmico) se encuentra en la superficie celular y se activa mediante la unión de sus ligandos específicos, incluyendo el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento transformante alfa (TGF α). Tras la activación el EGFR sufre una transición de una forma monomérica inactiva a una forma homodimérica activa. En el año 2004, cuatro grupos independientes descubrieron la presencia de mutaciones en los exones 18 a 21 del gen, hallazgo que permitió el desarrollo de inhibidores específicos (cuatro generaciones en la actualidad), todos relacionados con una mejoría significativa de la supervivencia libre de progresión y global en el estado avanzado de la enfermedad. El cromosoma Filadelfia es una anomalía asociada a la leucemia mieloide crónica (LMC), y la leucemia linfóide aguda en niños. Esta alteración es el resultado de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, y fue descrito en 1960 por Peter Nowell y David Hungerford, siéndole asignado el nombre de la ciudad donde se ubican sus centros de investigación. En 1973, Janet Rowley identificó en la Universidad de Chicago la translocación genética como el origen de la anomalía. A finales de los años 1990 se identificó el STI-571 (Imatinib) un inhibidor de la tirosin-quinasa que resultó ser altamente efectivo para el control de la LMC. El Imatinib es un derivado de la 2-fenil amino pirimidina y ocupa el sitio activo de la quinasa, lo que lleva a una disminución de la actividad y la inhibición de las células hematopoyéticas portadoras de la fusión BCR-ABL. Ambos hallazgos, permitieron el inicio de la era de la oncología de precisión.

2010

El tratamiento del cáncer se hace más preciso. El nacimiento de la oncología de precisión permitió el rápido desarrollo de la exploración genómica exhaustiva, para identificar alteraciones potencialmente modulables utilizando intervenciones específicas ajustadas a la necesidad de cada entidad. El 68% de la investigación biomédica está concentrada en cáncer, y dos terceras partes de ella usan biomarcadores guiados por técnicas moleculares avanzadas.

2011

Se confirma la importancia del microambiente tumoral y de la heterogeneidad evolutiva de la enfermedad gracias a la identificación de alteraciones clonales y subclonales.

2012

Identificación de la inmunidad celular adaptativa para modular la evolución tumoral a través del uso de células CAR-T (isagenlecleucel, Kymriah). En adición,

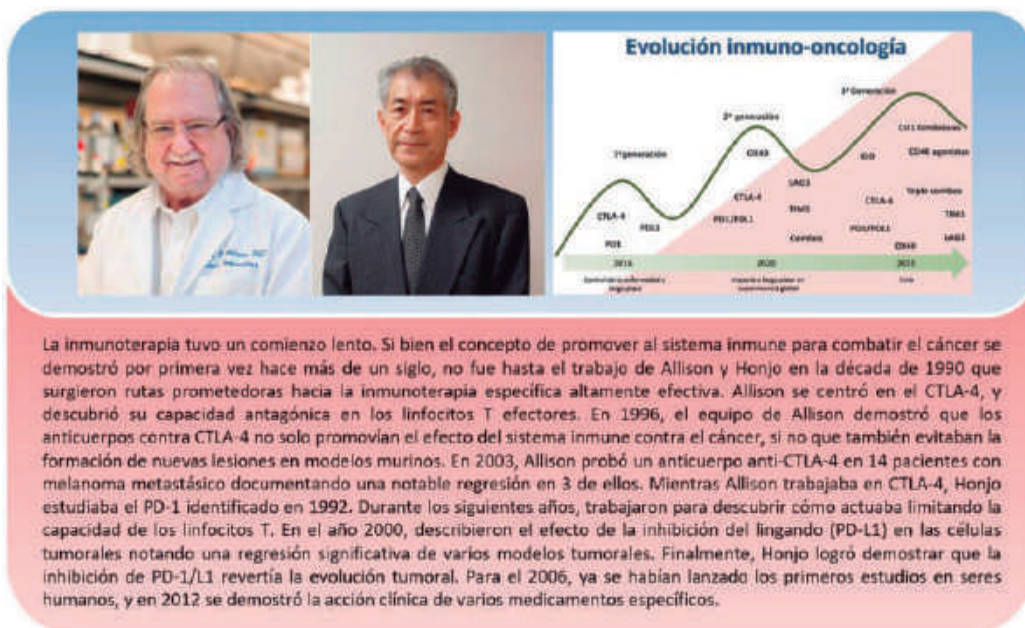
se desarrollan diferentes inhibidores (antagonistas) de puntos de regulación en la respuesta inmunitaria contra el tumor mediada por linfocitos T efectores (inhibidores de PD-1/L1 y CTLA4).

2014

Desarrollo de los inhibidores PARP (del ingles, Poly-(ADP-ribose)-Polymerases PARP) y comprensión de la funcionalidad en los procesos de reparación celular en pacientes con alteraciones somáticas y germinales relacionadas con BCRA. Una función importante del complejo PARP consiste en asistir a la reparación de roturas en el ADN (celular single-strand DNA nicks); el supercomplejo se une a los puntos de unión monocatenarios a través de sus dedos de zinc N-terminal y reclutan XRCC1, ADN ligasa III, ADN polimerasa beta y una quinasa. Esta función es conocida como reparación por escisión de base (BER).

2016

Desarrollo de nuevos medicamentos blanco dirigidos con función agnóstica. El desarrollo de estudios canas-



ta para promover la valoración de diferentes tumores con alteraciones genómicas comunes, permitió la introducción de medicamentos altamente efectivos con menores efectos secundarios.

2017

Introducción de la biopsia líquida (BL) en la práctica clínica regular. La BL es una técnica de diagnóstico no invasiva que evalúa múltiples alteraciones genómicas en células, exosomas, organoides o en ADN tumoral circulante (incluyendo otros fluidos diferentes a la sangre). Su utilización rutinaria permite el ahorro de tiempo y recursos y se ha expandido globalmente para la valoración de resistencia, diagnóstico temprano e identificación de heterogeneidad tumoral permitiendo personalizar, optimizar y planear el tratamiento.

2018

Gracias a inclusión de la inmunoterapia se modifica la historia natural de los tumores con inestabilidad microsatélital y alteración en recombinación homóloga. De igual forma, se rompe el paradigma de 30 años de hallazgos negativos en cáncer de pulmón de células pequeñas y en carcinoma anaplásico de tiroides.

2019

Se confirma la asociación entre el virus del papiloma humano (VPH) y el desarrollo de cáncer de cavidad oral, dando paso a su evaluación pronóstica y a la introducción de terapias ajustadas según su estado.

Referencias

- Haddow A. Historical Notes on Cancer from the MSS. of Louis Westenra Sambon: (Section of the History of Medicine). *Proc R Soc Med.* 1936;29(9):1015-1028.
- Cullen JM, Page R, Misdrop W. An overview of cancer pathogenesis, diagnosis and management. En Meuton, DJ.ed. por. *Tumor in Domestic Animals.* 4a ed. Iowa State Press, Ames, IA, USA; 2002.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al. Global and Regional Estimates of the Incidence and Mortality for 38 Cancers: GLOBOCAN 2018. Lyon: International Agency for Research on Cancer/World Health Organization; 2018.
- Bray F. Transitions in human development and the global cancer burden. In: BW Stewart, CP Wild, eds. *World Cancer Report 2014.* Lyon: IARC Press; 2014.
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice C, Abate D, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2019;5(12):1749-1768.
- Descartes, René. *Discurso del método.* Bogotá, Colombia: Panamericana; 2000.
- Lutz B. El cuerpo: sus usos y representaciones en la modernidad. *Revista de Ciencias Sociales Convergencia.* 2006;215-222.
- Le Breton, David. *Antropología del cuerpo y modernidad.* Buenos Aires, Argentina: Nueva Visión; 2004.
- Porter, Ray. *Breve historia de la medicina. Las personas, la enfermedad y la atención sanitaria.* México: Santillana; 2004.
- Perdiguerro E, Comelles J. *Medicina y Cultura. Factores socioculturales del dolor y sufrimiento.* Barcelona: Ed. Bellaterra; 2000.
- Parker, Steve. *Kill or cure. Illustrated history of medicine.* London, England: DK; 2013.
- Mukherjee, Siddhartha. *El emperador de todos los males. Una biografía del cáncer.* Madrid: Taurus; 2010.
- DeVita Jr TV, Chu E. A History of Cancer Chemotherapy. *Cancer Res.* 2008;(68):8643-8653.
- American Cancer Society | Information and Resources about for Cancer: Breast, Colon, Lung, Prostate, Skin [Internet]. *Cancer.org.* 2020 [consultado 10 Noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org>
- Caetano BFR, Jorge BAS, Müller-Coan BG, Elgui de Oliveira D. Epstein-Barr virus microRNAs in the pathogenesis of human cancers. *Cancer Lett.* 2020;:S0304-3835(20)30611-X.
- Zamaraev AV, Zhivotovsky B, Kopeina GS. Viral Infections: Negative Regulators of Apoptosis and Oncogenic Factors. *Biochemistry.* 2020;85(10):1191-1201.
- Ahmad A, Ansari IA. A Comprehensive Review on Crosstalk of Human Papilloma Virus oncoproteins and developmental/self-renewal pathways during the pathogenesis of uterine cervical cancer. *Curr Mol Med.* 2020.
- Tahseen D, Rady PL, Tying SK. Human polyomavirus modulation of the host DNA damage response. *Virus Genes.* 2020;56(2):128-135.

19. Hodgson A, Turashvili G. Pathology of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Front Oncol.* 2020;10:531790.
20. Hatano Y, Tamada M, Matsuo M, et al. Molecular Trajectory of BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Front Oncol.* 2020;10:361.
21. Hawsawi YM, Al-Numair NS, Sobahy TM, et al. The role of BRCA1/2 in hereditary and familial breast and ovarian cancers. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(9):e879.
22. Gianfaldoni S, Gianfaldoni R, Wollina U, et al. An Overview on Radiotherapy: From Its History to Its Current Applications. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017;5(4):521–525.
23. Connell PP, Hellman S. Advances in radiotherapy and implications for the next century: a historical perspective. *Cancer Res.* 2009;69(2):383-92.
24. G. Faguet. *The War on Cancer: An Anatomy of Failure, a Blueprint for the Future*, Dordrecht, Netherlands: Springer press, 2005.
25. G. Reminick. *Nightmare un Bari: The World War II Liberty Ship Poison Gas Disaster and Coverup*, Palo Alto, Calif: The Glencannon Press, 2001.
26. Krumbhaar EB, Krumbhaar HD. The blood and bone marrow in yellow cross gas (mustard gas) poisoning. *J Med Res [Internet]* 1919[consultado 10 noviembre 2020] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2104437/pdf/jmedres00019-0266.pdf>
27. El Bairi K, Atanasov AG, Amrani M, et al. The arrival of predictive biomarkers for monitoring therapy response to natural compounds in cancer drug discovery. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:2492-2498.
28. Yates LR, Seoane J, Le Tourneau C, et al. The European Society for Medical Oncology (ESMO) precision medicine glossary. *Ann Oncol.* 2018;29:30–5.
29. Schram AM, Reales D, Galle J, et al. Oncologist use and perception of large panel next-generation tumor sequencing. *Ann Oncol.* 2017;28:2298–304.
30. Rolfo C, Manca P, Salgado R, et al. Multidisciplinary molecular tumour board: a tool to improve clinical practice and selection accrual for clinical trials in patients with cancer. *ESMO Open.* 2018;3(5):e000398.
31. Freedman AN, Klabunde CN, Wiant K, Enewold L, Gray S, Filipinski K et al. Use of Next-Generation Sequencing Tests to Guide Cancer Treatment: Results From a Nationally Representative Survey of Oncologists in the United States. *JCO Precision Oncology* 2018;(2):1-13.

Recibido: Diciembre 10, 2020

Aceptado: Diciembre 16, 2020

Correspondencia:

Andrés F. Cardona

andres.cardona@clinicadelcountry.com

PRECURSORES DE LA INVESTIGACIÓN EN CÁNCER Y DE LA ONCOLOGÍA

Christian Rolfo¹, Andrés F. Cardona^{2,4}, Alejandro Ruiz-Patiño^{2,5}

Resumen

Esta revisión narra las contribuciones históricas de los pioneros del cáncer, comenzando con Hipócrates y terminando con los creadores de la oncología médica. Se mencionan nociones místicas que pronto cayeron en el olvido, como que Paracelso y van Helmont sustituyeron la bilis negra de Galeno por misteriosos sistemas *ens* o *archeus*. Del mismo modo, episodios desafortunados como el de Virchow, quien afirmó que las hipótesis de Remak eran impropias, y que nos recuerdan que las deficiencias humanas pueden afectar a grandes científicos. Se destacan las antiguas observaciones, teorías y prácticas de interés histórico y científico, incluidos extractos, como precursores de los descubrimientos recientes que dieron forma a la medicina moderna. Los ejemplos incluyen la mastectomía total limitada con escisión de los ganglios axilares para el cáncer de mama, una práctica ahora de rutina; la materia icorosa de Peyrilhe como factor cancerígeno cuya transmisibilidad se probó un siglo antes de que Rous confirmara la relación entre el virus y el cáncer; la advertencia de Hill sobre los peligros del tabaco que anunció la actual pandemia de cáncer causada por el tabaquismo; el papel de Pott que reportó el cáncer de escroto en deshollinadores, la primera neoplasia ocupacional comprobada; la notable previsión de Velpeau de que habría que descubrir un elemento subcelular aún desconocido para definir la naturaleza del cáncer, un punto de vista confirmado por la genómica tumoral dos siglos después, que terminó con Röntgen y los Curie, y Gilman introduciendo la radiación (1896, 1919) y la oncología médica (1942), respectivamente.

Palabras clave: *Cáncer; historia; precursor; fundador; investigación.*

-
- 1 Departamento Oncología Clínica, Marlene and Stewart Greenebaum Comprehensive Cancer Center, Facultad de Medicina Universidad de Maryland, Baltimore, Maryland, Estados Unidos.
 - 2 Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer – FICMAC, Bogotá, Colombia.
 - 3 Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Clínica del Country, Bogotá, Colombia.
 - 4 Grupo de Investigación en Oncología Molecular y Sistemas Biológicos (FoxG), Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.
 - 5 Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

PRECURSORS OF CANCER RESEARCH AND ONCOLOGY

Abstract

This review chronicles cancer pioneers' history contributions beginning with Hippocrates and ending with the originators of medical oncology. Fanciful notions that soon fell into oblivion are mentioned, such as Paracelsus and van Helmont substituting Galen's black bile by mysterious ens or archeus systems. Likewise, unfortunate episodes such as Virchow claiming Remak's hypotheses as incorrect remind us that human shortcomings can affect otherwise excellent scientists. However, age-old benchmark observations, theories, and practices of historic and scientific interest are underscored, excerpts included, as precursors of recent discoveries that shaped modern medicine. Examples include limited total mastectomy with excision of axillary glands for breast cancer a now routine practice; Peyrilhe's ichorous matter a cancer-causing factor he tested for transmissibility one century before Rous confirmed the virus-cancer link; Hill's warning of the dangers of tobacco snuff heralding today's cancer pandemic caused by smoking; Pott reporting scrotum cancer in chimney sweepers, the first proven occupational cancer; Velpeau's remarkable foresight that a yet unknown subcellular element would have to be discovered to define the nature of cancer, a view confirmed by cancer genomics two centuries later, ending with Röntgen and the Curies, and Gilman ushering radiation (1896, 1919) and medical oncology (1942), respectively.

Keywords: *Cancer; history; precursor; founder; research.*

Introducción

Probablemente todas las enfermedades a lo largo de la historia han sido envueltas por la incompreensión, la incertidumbre y el temor, cada una en su momento. Y es que, inevitablemente, muchas de ellas conllevan el vaticinio inexorable e implacable del fin de la vida, o de algún modo, la pérdida de su solidez. Toda enfermedad es, en cierto sentido, un riesgo para la vida, una puesta en relación del organismo consigo mismo, prueba de su consistencia y persistencia. Michael Foucault describió con arte las distintas épocas que constituyeron órdenes morales particulares y que validaron dinámicas para validar el confinamiento por la enfermedad, o bien la gestión y reducción de su

propio capricho, transformando en este transcurso la sociedad en su totalidad (1). La concepción del cáncer como *infirmus* (enfermedad) y los eventos enraizados con su emergencia tuvieron que ver con la actividad discreta del *interioribus corporis* (cuerpo interior) y de sus fronteras. En efecto, el término cáncer proviene del latín *cancrī*, que a su vez está relacionado con el griego *καρκινος* (*karkinos*), el sánscrito *karkah* (cangrejo), y la raíz indoeuropea *kar* (duro). Durante siglos estuvo vinculado a la denominación de costras, tumores y excrecencias (2). El primer uso etimológico aparece en el *Corpus Hippocraticum* donde se mencionan unas lesiones ulcerosas crónicas, algunas veces endurecidas y con crecimiento progresivo y sin control, hallazgo vital que se expande por los tejidos adyacentes de forma

semejante a los propodios, carpos y meros de los crustáceos, simplemente un cangrejo. Hipócrates también se refirió con precisión a la forma que adoptan las venas afectadas que rodean el tumor, donde las tenazas en sus patas evocan un instrumento de tortura, símbolo del sufrimiento encarnado con la enfermedad (3).

De igual forma, otras palabras dentro del rico vocabulario médico griego tuvieron relación activa con el cáncer; la raíz *ογκος* (hinchazón) se leía oncos, y fue utilizada en la antigüedad para describir el edema o la inflamación con cierta cronicidad. Este vocablo destiló en uno de los cinco signos clásicos de la inflamación, y se incluyó ampliamente en la obra de Celso (25 a.C. -50 d.C.) *De re medica libri octo*, lugar donde quedaría inscrito el futuro de la *mélaina cholé* o bilis negra de Galeno (4,5). El vínculo circular entre la conciencia melancólica y el genio creador de la enfermedad constituye una de las tradiciones más densas de la cultura médica, recorriendo un espectro amplio de manifestaciones, que abarca desde la sintomatología visceral de los clásicos hasta las vaguedades románticas y metafísicas. El *cancri* se esculpió en la antigüedad como preocupación por el cuerpo, tristeza misma, temor con causa, obsesión por la muerte, afanes de grandeza, pérdida de la razón, hiperestesia y *taedium vitae*. La constancia en agrupar tantas manías y enfermedades bajo una misma palabra es un síntoma inequívoco del arraigo y la fidelidad ciega que las generaciones humanas han manifestado hacia las neoplasias. En aquel entonces, el *cancri* nació del espeso líquido negro –mitad pringue, mitad metáfora-, que parecía circular por el organismo de unos cuantos elegidos, en un recorrido fantasmagórico o material, según los tiempos, las modas y los enfermos.

Hay una larga historia médica de la melancolía y su representación física, esa enfermedad de invención griega que se producía por los excesos y desvíos de la *atrabilis*, el opaco segregado por las vísceras dólidas que algunos consideraron como el vehículo de las

cualidades espirituales, los sentimientos, e incluso las manías. La bilis turbia invadía todos los circuitos del organismo de igual forma al alquitran tibio y pegajoso, el “carbón humoral” que obstruía el curso natural de los impulsos vitales provocando la desgana del espíritu, la fatiga inmortal y la ponzoña caníbal que devora la conciencia y el cuerpo teñido de negro. Esta enfermedad, entonces y ahora, ensombrece la mirada sobre el mundo, inquieta unos ojos atrabilarios, tristes y extravagantes. La historia se encargó de darle fineza espiritual al mal, desde la *problemata* de Aristóteles hasta el furor *melancholicus del kankri*, para llegar finalmente al neologismo *oncología* (del griego *ογκολογια*, *onkos* que significa masa, bulto o hinchazón), término que se empleó por primera vez en 1857 para designar el estudio de los tumores y su tratamiento en medicina. El presente relato hace un recuento detallado de los precusores de la investigación en cáncer y de la oncología como ciencia misma.

Precusores greco-romanos

Poco se sabe con certeza sobre quién era, cómo practicaba la medicina y de los escritos que se le atribuyen, cuáles son realmente suyos. Lo poco que sabemos sobre Hipócrates y su historiografía se lo debemos a su primer biógrafo, Sorano de Éfeso (un médico griego del siglo II d. C.), y a Aristóteles (384-322 a.C.), quien se refirió a él como el gran Hipócrates. Su imagen actual surgió en el siglo XVI después de ser constantemente inventada y reinventada, construido, deconstruido y reconstruido, moldeado y remodelado, de acuerdo con el contexto cultural, filosófico, social y político, o el trasfondo privado y moral de los intérpretes (6). Según el tiempo, Hipócrates surgió de un grupo de ilustres profesores de la afamada escuela de medicina del isla de Kos en el Mar Egeo, durante la Era de Pericles. Como sede del aprendizaje y sede provincial del museo de Alejandría, Kos fue un centro educativo y un patio de recreo para los príncipes de la dinastía ptolemaica. Su mercado era uno de los

más grandes del mundo antiguo y su puerto bien fortificado le dio prominencia en el comercio regional. El legado médico asociado al nombre de Hipócrates se ha vuelto legendario, siendo llamado el padre de la medicina por rechazar los puntos de vista prevalecientes sobre las causas sobrenaturales de la enfermedad y su cura a través de rituales y ofrendas, promoviendo un enfoque más racional. El *Corpus hipocrático*, es una colección de 60 escritos médicos sobre una variedad de temas que incluyeron “Sobre el aire, el agua y los lugares”, “Sobre la medicina antigua”, “Sobre las epidemias”, “Sobre la cirugía”, “Sobre lo sagrado y la enfermedad”, “Sobre las úlceras”, “Sobre las fracturas”, “Sobre las hemorroides”, los “Aforismos” (3), y “El juramento - Hórkos” (7). Hipócrates fue un errante asklepiada, del linaje directo de Asclepios (Esculapio), el mitológico hijo de Apolo (Febo) y Arsinoe. Floreció en la era intelectual y cultural de Grecia, la más deslumbrante en la historia de la humanidad, la de Sócrates, Platón y Protágoras en filosofía, de Herodoto y Tucídides en historia, de Esquilo, Sófocles y Eurípides en el arte dramático, y la de Fidias en escultura (8). En su momento, Inglis afirmó que Hipócrates hizo por la medicina lo que Sócrates por el pensamiento, liberarlo de su adolescencia y animar a su conversión en pensamiento racional.

En su libro “Sobre las epidemias”, Hipócrates aconsejó tomar nota de los síntomas y la apariencia de los pacientes a diario para evaluar la progresión o recuperación de la enfermedad. Creía que la salud y la enfermedad eran el resultado del equilibrio y el desequilibrio en los cuatro principales fluidos o humores corporales: sangre, bilis negra, bilis amarilla y flema. Cada humor estaba ligado a un órgano diferente (corazón, bazo, hígado, y cerebro), un temperamento personal (sanguíneo, melancólico, colérico, y flemático), un elemento físico terrenal (aire, tierra, fuego, y agua), y una estación específica. El dominio relativo de uno de los humores determinaba los rasgos de personalidad y su desequilibrio resultaba en una propensión a ciertas

enfermedades. El objetivo del tratamiento era restablecer el equilibrio mediante la dieta, el ejercicio y el uso juicioso de hierbas, aceites, compuestos terrenales y, ocasionalmente, metales pesados o cirugía. Por ejemplo, un individuo flemático o letárgico (uno con demasiada flema) podría recuperar el equilibrio mediante la administración de cítricos que se creía que contrarrestaban la flema. Si bien se le atribuye a Hipócrates, los verdaderos orígenes de este sistema son controvertidos. El *Corpus Hipocraticum* trata en detalle al *onkos* e incluye la palabra *karkinos* para describir los bultos ulcerosos similar actual para las neoplasias. Abogó por la dieta, el descanso y el ejercicio para las enfermedades leves, seguidos de los purgantes, los metales pesados y la cirugía para las enfermedades más graves, especialmente los *karkinomas*. Su enfoque de tratamiento escalonado se resume en uno de sus Aforismos, “Lo que la medicina no cura, el cuchillo cura con frecuencia; y lo que el cuchillo no cura, el cauterio cura a menudo; pero cuando todo esto falla, el *karkinos* es incurable” (3). Para su crédito, reconoció la progresión implacable de los *karkinomas* profundamente arraigados y el efecto a menudo negativo de la reacción al tratamiento: “Los cánceres ocultos no deben ser molestados. Al intentar tratarlos, rápidamente se vuelven fatales. Cuando no se les molesta, permanecen en un estado latente durante un período de tiempo” (Aforismo 3811) (3). Hipócrates murió en Larisa, en Tesalia, a la edad probable de cien años. Las **Figuras 1A y B** incluyen la relación entre la melancolía y el desarrollo de enfermedades tumorales hechas por Teofrasto de Ereso, al igual que la descripción del vómito negro como manifestación del cáncer.

Aulus Cornelius Celsus (25 a.C. – 50 d.C.) (**Figura 2**), fue un médico romano y prominente sucesor de Hipócrates. Describió la evolución de los tumores a partir de *cacoethes* resecables quirúrgicamente seguidos de *karkinos* que no responden (más tarde les llamó carcinomas) y las úlceras fungosas que deberían dejarse solas, porque “los carcinomas extirpados regresan y



Figura 1A. En el año 372 a.C Teofrasto de Ereso, (“Sistema Naturae”, manual de clasificación de las plantas medicinales y los tipos de sangre de animales) y demás discípulos de la Escuela Peripatética, elaboraron un estudio sobre la relación entre los Humores y el carácter de las personas. Así, según nos cuentan en sus escritos, “aquellos individuos con mucha sangre eran sociables; aquellos otros con mucha flema eran calmados; aquellos con mucha bilis eran coléricos y aquellos con mucha bilis Negra eran melancólicos.” Estos últimos se consideraron susceptibles al Kancro. B. Noticia de un específico para curar el vómito negro o atrabiliario cuyo autor fue D. Domingo Arandiga. Se encuentra en la hoja de guarda, donde el vómito negro no es otra cosa que la compulsión corporal del cáncer. La noticia recogida apareció publicada en el Diario de Madrid, el 9 de julio de 1789.

causan la muerte”. Aulus Cornelius Celsus explicó: “Es solo el *cacoethes* que se pueden eliminar; las otras etapas se irritan con el tratamiento; y cuanto más hay, más vigoroso es. Algunos han usado medicamentos cáusticos, algunos el cauterio, algunos la escisión; pero ningún medicamento le ha aliviado jamás; las partes cauterizadas se excitan inmediatamente y aumentan hasta causar la muerte”, ese fue y siempre será el cáncer (9).

Celsus reconoció que solo el tiempo podría diferenciar los *cacoethes* de los carcinomas, “Sin embargo, nadie, excepto por el tiempo y el experimento, puede tener la habilidad de distinguir un *cacoethes* que admite ser tratado de un carcinoma que no lo hace”. De igual forma, describió vívidamente la naturaleza invasiva de los carcinomas, “El *karkinos* también es una enfermedad

que se propaga. Y todos estos signos se extienden a menudo, y resultan de ellos una úlcera que los griegos llamaban *phagedaena* porque se propaga rápidamente y penetra hasta los huesos y devora la carne”. Según se ha informado, fue el primero en intentar una cirugía reconstructiva después de la extirpación de un cáncer.

Arquígenes de Apamea, Siria (d.C. 75-129) practicó en Roma en la época de Trajano. También enfatizó la importancia del diagnóstico temprano del cáncer cuando varios remedios pueden tener éxito, pero recomendó la cirugía para la enfermedad avanzada como absolutamente necesaria, pero solo en aquellos pacientes fuertes capaces de sobrevivir al procedimiento, diseñado para extirpar el tumor en su totalidad, advirtiendo, “si el cáncer ha tomado algo entre sus manos no se puede arrancar fácilmente”.



Figura 2. Aulus Cornelius Celsus (25 a.C.- 50 d. C.). De medicina. Venecia: Philippus Pincius, para Benedictus Fontana, 6 de mayo de 1497. Colación: a-18 m6. 94 hojas, tipos romanos y griegos, espacios iniciales de 3-8 líneas con letras guía, dispositivo Fontana en el reverso final. Hecho por Arnaldus Vilanovanus (c. 1240-1311). Ópera. Lyons: F. Fradin, 1509.

Galeno (d.C. 129 - 216), el sucesor más destacado de Hipócrates y el que impulsó su legado durante casi quince siglos, nació de padres griegos en Pérgamo, la antigua capital del Reino de Pérgamo durante el período helenístico, bajo la Dinastía Attalid. En la época de Galeno, Pérgamo era un próspero centro cultural célebre por su biblioteca solo superada por la de Alejandría y su estatua de Asclepio. Su próspero padre arquitecto patricio, Aelius Nicon, supervisó la amplia y ecléctica educación de Galeno que incluía matemáticas, gramática, lógica e investigación de las cuatro principales escuelas de filosofía de la época: los platónicos, los peripatéticos, los estoicos y los epicúreos.

Comenzó sus estudios médicos en Esmirna y Corinto a los 16 años y más tarde vivió en Alejandría durante 5 años (152 - 157 d.C.) donde estudió anatomía y aprendió la práctica de la disección como un medio para comprender la salud y la enfermedad. Años más tarde escribió, "Mira el esqueleto humano con tus propios ojos. Esto es muy fácil en Alejandría, de modo que los médicos de esa zona instruyen a sus alumnos con la ayuda de la autopsia." Su nombramiento como médico del gimnasio anexo al santuario de Asclepio de Pérgamo, en 157 d.C., lo llevó de regreso a su ciudad natal, donde se convirtió en cirujano de gladiadores locales. Cuando estalló el malestar civil, Galeno se

mudó a Roma, donde su talento y ambición pronto le trajeron fama, pero también numerosos enemigos que lo obligaron a huir de la ciudad en 166, el año en que golpeó la plaga. Dos años más tarde, el emperador romano Marco Aurelio lo convocó para servir como cirujano del ejército durante un brote entre las tropas estacionadas en Aquileia (168 – 169 d.C.) y cuando la plaga se extendió a Roma, fue nombrado médico personal del emperador y su hijo Cómodo, añadiendo brillo a su carrera en rápido ascenso (10).

Si bien los médicos de la época no estaban de acuerdo sobre si la experiencia o las teorías establecidas deberían guiar el tratamiento, aplicó el empirismo Aristotélico asegurándose de que las teorías establecidas dieran significado a las observaciones personales, y se basó en la lógica para resolver las incertidumbres y descubrir las verdades médicas. Galeno fue el primero en reconocer la diferencia entre sangre arterial (brillante) y venosa (oscura) que postuló como sistemas distintos que se originan en el corazón y el hígado, respectivamente. Usó vivisecciones para estudiar las funciones corporales. Por ejemplo, cuando cortó el nervio laríngeo de un cerdo, el animal dejó de chillar; un nervio ahora conocido como Nervio de Galeno. Asimismo, al atar los uréteres demostró que la orina procedía de los riñones y que el corte de los nervios de la médula espinal provocaba parálisis. Realizó operaciones audaces y delicadas como la extracción del cristalino para tratar cataratas, una operación que se convertiría en algo común 2.000 años después. Sus estudios anatómicos pioneros, basados en la disección de cerdos y primates, solo fueron superados por la obra fundamental de Andreas Vesalius de 1543 *De Humani Corporis Fabrica* basada en disecciones humanas (11). Los prolíficos escritos de Galeno incluyen 300 títulos, de los cuales aproximadamente la mitad han sobrevivido total o parcialmente. Muchos fueron destruidos en el incendio del Templo de la Paz (191 d.C.). La influencia de su trabajo en Occidente entró en declive después del colapso del Imperio Romano

por no haber traducciones al latín disponibles, lo que ocasionó que pocos eruditos pudieran leer en griego. Sin embargo, la tradición médica griega se mantuvo viva y bien en el Imperio Romano de Oriente. De hecho, el interés de los musulmanes por la ciencia y la medicina griegas durante el período abasí llevó a traducciones de la obra de Galeno al árabe, muchas de ellas por eruditos cristianos sirios. Asimismo, el número limitado de eruditos que dominaban el griego o el árabe dificultaba las traducciones a los idiomas modernos. Karl Gottlob Kühn de Leipzig reunió el compendio más completo y autorizado de la obra de Galeno entre 1821 y 1833. Recopiló 122 obras de Galeno en 22 volúmenes (cerca de 20.000 páginas), traducidas del griego original al latín y publicadas en ambos idiomas.

Galeno abordó los tumores de diversos tipos y orígenes, distinguiendo *onkoi* (bultos o masas en general) del *karkinos* (incluidas úlceras malignas), y los *karkinomas* (incluidos cánceres no ulcerantes). Su mayor contribución a la comprensión del cáncer fue clasificar los bultos y crecimientos en tres categorías que van desde los más benignos hasta los malignos. El *De Tumoribus Secundum Naturam* (tumores según la naturaleza) incluía todas las variantes de los procesos neoplásicos. *De Tumoribus Supra Naturam* (tumores más allá de la naturaleza) comprendía procesos como abscesos e hinchazón por inflamación que comparó con una “esponja empapada” porque “si se corta la parte inflamada, se puede ver salir una gran cantidad de sangre”. *De Tumoribus Praeter Naturam* (tumores sobre la naturaleza) incluía lesiones consideradas como cáncer en la actualidad (**Figuras 3A y B**). La clasificación de Galeno de bultos y crecimientos es el primer y único documento escrito de la antigüedad dedicado exclusivamente a los tumores tanto cancerosos como no cancerosos. Sin embargo, las contribuciones de Galeno para comprender la naturaleza y el tratamiento del cáncer fueron esencialmente nulas. Murió en Roma a la probable edad de 87 años (12).



Figuras 3A. Galeno de Pérgamo, izquierda, con Hipócrates, en la portada de Lipsiae (1677), libro de medicina de Georgii Heinrici Frommanni. Biblioteca Nacional de Medicina, Bethesda, Maryland. **B.** Breve oncología Galénica parva sobre tumores del cuerpo humano – “Humani Corporis Tumoribus” (Guntheri christophori, 1695).

Precursores desde Roma al Renacimiento

Desde la caída del Imperio Romano de Occidente, Bizancio despertó la ciencia a través del surgimiento de prominentes eruditos, incluidos Oribasio de Pérgamo (325-403), Aecio de Amideno (502-575) y Paulus Aegineta (625-?). Oribasius destacó la naturaleza dolorosa del cáncer y describió diversos tumores faciales, de seno y genitales. Aecio fue reconocido por la notable observación de que los vasos sanguíneos y la inflamación del cáncer de seno emula la distribución anatómica del cangrejo. Este, creía que la cirugía del cáncer de útero era demasiado riesgosa, pero defendía la escisión de los cánceres de seno potencialmente tratables. En sus escritos confirmó las observaciones sobre el cáncer de seno hechas por Leonides de Alejandría en el si-

glo II d.C., “El cáncer de seno aparece principalmente en mujeres y rara vez en hombres. “El tumor es doloroso debido a la intensa tracción del pezón ... por lo que evite operar cuando el tumor se ha apoderado de toda la arquitectura y se ha adherido al tórax; pero si el tumor escirro comienza en el borde del seno y se extiende más allá de la mitad, debemos intentar amputar el seno sin cauterización” (13). Por otra parte, Paulus Aegineta publicó siete libros dos siglos después, incluyendo un tratado “la descripción, las causas y la cura de todas las enfermedades tumorales, ya sea que estén situadas en partes de textura uniforme, en órganos particulares, o que consistan en soluciones de continuidad, y eso no meramente de manera resumida, sino con la mayor amplitud posible” (13).

En el libro IV, sección 26, Aegineta afirmó que el cáncer “Ocurre en todas las partes del cuerpo” ... pero es más frecuente en los senos de las mujeres. En el libro VI, sección XLV, citó el tratamiento quirúrgico de Galeno para el cáncer de seno, que él defendió como el manejo de elección para todos los cánceres operables, “Si alguna vez intenta curar el cáncer mediante una operación, comience sus evacuaciones purgando el humor melancólico y habiendo cortado toda la parte afectada, de modo que quede una raíz. Permitir que la sangre se descargue y no contenerla rápidamente, sino apretar las venas circundantes para expulsar la parte gruesa de la sangre y luego curar la herida como otras úlceras” (14). También llamó la atención sobre la presencia de ganglios linfáticos en las axilas de las mujeres con cáncer de seno y abogó por los extractos de amapola para combatir el dolor.

La tradición científica griega también se extendió ampliamente a través de escritores, eruditos y científicos cristianos siríacos que llegaron a tierras árabes principalmente a través de traducciones de textos griegos al árabe por parte de los “nestorianos”; seguidores de Nestorio, Patriarcado de Constantinopla. El nestorianismo se extendió por Asia Menor a través de iglesias, monasterios y escuelas donde los monjes se mezclaron con los árabes hasta que la secta fue abolida por herética en el Concilio de Calcedonia (451 d.C.). Un elemento fundamental para la adopción del pensamiento griego por los árabes fue la inclinación progriega de Ja'far Ibn Barmak, ministro del Califa de Bagdad, junto con miembros de ideas afines del séquito del Califa. “Así, la herencia nestoriana de la erudición griega pasó de Edesa y Nisibis, a través de Jundi-Shapur, a Bagdad”, los médicos eruditos islámicos y los escritores médicos se hicieron preeminentes en la temprana Edad Media, incluido el ilustre e influyente Abu Bakr Muhammad Ibn Sazariya Razi, conocido como Rhazes (865? - 925?), Abū 'Alī al - Ḥusayn ibn 'Abd Allāh ibn Sīnā, conocido como Avicenna (980-1037), Abū - Marwān 'Abd al - Malik ibn Zuhr o Avenzoar (1094-

1162), y Ala - al - din abu Al - Hassan Ali ibn Abi - Hazm al - Qarshi al - Dimashqi conocido como Ibn Al - Nafis (1213-1288) (15). Avenzoar fue el de mayor interés para la primitiva oncología ya que describió por primera vez los síntomas del cáncer de esófago y estómago, en su libro Kitab al-Taysir fi 'l-Mudawat wa' l-Tadbir, y propuso el uso de enemas de alimentación para mantener pacientes vivos con cáncer de estómago, un enfoque de tratamiento que sus predecesores intentaron sin éxito. Como Hipócrates, insistió en que el futuro cirujano recibiera capacitación práctica antes de que se le permitiera operar por su cuenta. A finales del siglo XIV, Avenzoar se hizo muy conocido en los círculos universitarios de Padua, Bolonia y Montpellier, donde fue considerado uno de los más grandes médicos de todos los tiempos (16). Las sucesivas publicaciones de su Kitab al-Taysir y sus traducciones aseguraron su influencia durante el siglo XVII cuando el nuevo paradigma de tratamiento de Paracelso, que enfatizaba los ingredientes químicos en lugar de las hierbas, difundido en la lengua vernácula en lugar de en griego o latín, puso en marcha el declive del Greco.

La rápida expansión del cristianismo y su omnisciencia a través de la Europa madura de la baja edad media permitió la aparición de los *Hospitiums*. El más famoso fue el Studium de Salerno del siglo IX, una ciudad costera en el sur de Italia clave para el comercio con Sicilia y otras ciudades mediterráneas. Aunque inicialmente fue un humilde dispensario sostenido por las necesidades de los peregrinos en camino a Tierra Santa, evolucionó hasta convertirse en la Schola Medica Salernitana. La llegada a una abadía cercana en 1060 de Constantino el Africano, un monje benedictino de Cartago cuya guía médica para viajeros titulada *Viaticum* y sus traducciones y anotaciones de textos griegos y árabes, llevaron a Salerno a ser conocido como Hipocratica Civitas (Ciudad de Hipócrates). A finales del siglo XI, la fama del Studium se había extendido por Europa gracias a la erudición y los escritos de sus profesores y eruditos todavía anclados en la tradición

hipocrático-galénica. Los escritos médicos prominentes que surgen del Studium incluyen el *Breviario sobre los signos, causas y curas de enfermedades de Joannes de Sancto Paulo*, el *Liber de Simplici Medicina de Johannes y Matthaeus Plantearius*, y *De Passionibus Mulierum Curandorum*, una recopilación de problemas de salud de la mujer atribuidos a Trotula, la médica más famosa de su tiempo. Dada su enseñanza ecléctica que fusionó las tradiciones médicas griegas, latinas, judías y árabes, el Studium se convirtió en la Meca para estudiantes, profesores y académicos. Su sucesora, la Schola Medica Salernitana, sirvió de modelo a las influyentes y duraderas facultades de medicina prerrenacentistas de Montpellier, Bolonia y París que se convirtieron en mecenas del estudio y la práctica de la medicina y, finalmente, en el renacimiento del conocimiento sobre el cáncer (17).

El Renacimiento fue testigo de un resurgimiento del interés por la cultura griega, fomentado por la llegada a Europa occidental de doctos griegos que huían de Constantinopla después de la conquista turca de Bizancio, lo que permitió a los occidentales abandonar las traducciones al árabe de los maestros griegos. Este y otros acontecimientos trascendentales de esa época, como la invención de la imprenta, el descubrimiento de América y la Reforma, provocaron un cambio de dirección y perspectiva. Esta curiosidad tenía una base amplia, y abarcaba todas las áreas del conocimiento y el esfuerzo humano, desde el estudio de la anatomía hasta el escrutinio de los cielos, como lo demuestra la publicación de dos tratados revolucionarios e inmensamente influyentes. “*De Humani Corporis Fabrica Libri Septum*” (Siete libros sobre la estructura del cuerpo humano) de Andrés Vesalio (1514-1564) (18). Asimismo, se avanzó en las técnicas quirúrgicas y el tratamiento de las heridas, gracias a Ambrosio Paré (1510-1590), cirujano de los ejércitos franceses y médico privado de tres reyes franceses, padre de la cirugía moderna y la patología forense. Sin embargo, esta explosión de conocimiento renacentista no se extendió significati-

vamente al ámbito del cáncer. Por ejemplo, Paré llamó al cáncer *Noli me tangere* (no me toques) y declaró: “Cualquier tipo de cáncer es casi incurable y...si se opera...cura con gran dificultad” (19).

No obstante, comenzaron a surgir algunos de los atributos físicos del cáncer. A Gabriele Fallopius (1523-1562) se le atribuye el mérito de haber descrito las diferencias clínicas entre tumores benignos y malignos, lo que es ampliamente aplicable a la modernidad y en la actualidad. Identificó los tumores malignos por su firmeza leñosa, forma irregular, multilobulación, adhesión a tejidos vecinos y por vasos sanguíneos congestionados, que a menudo rodean la lesión. Por el contrario, masas más blandas de forma regular, móviles y no adherentes a estructuras adyacentes sugirieron tumores benignos. Al igual que sus predecesores, abogó por un enfoque cauteloso del tratamiento del cáncer, “*Quiescente cancro, medicum quiescentrum*” (cáncer latente; médico inactivo). Más importante aún, por primera vez en 1.500 años, la teoría de la bilis negra de Galeno sobre el origen del cáncer fue cuestionada y se formularon nuevas hipótesis. Por ejemplo, Wilhelm Bombast von Hohenheim (1493-1541) mejor conocido como Paracelso, propuso sustituir la bilis negra de Galeno por varios “ens” (entidades): astrorum (cósmico); veneni (tóxico); naturale et spirituale (física o mental); y deale (providencial). De manera similar, Johannes Baptista van Helmont (1577-1644) concibió un misterioso sistema “Archeus” (20). Si bien estas hipótesis eran retrocesos a las creencias prehipocráticas en las fuerzas sobrenaturales que gobiernan la salud y la enfermedad humanas, fue en este momento cuando René Descartes (1590-1650) publicó su “Discours de la méthode pour bien conduire sa raison et chercher la verité dans les sciences”.

Luego, el descubrimiento de la circulación sanguínea por William Harvey (1578-1657), de la linfa por Gaspare Aselli (1581-1626) y su drenaje hacia la circulación sanguínea a través del conducto torácico por

Jean Pecquet (1622-1674), llevó a la opinión de que la bilis negra de Galeno implicada en el cáncer no se podía encontrar en ninguna parte, mientras que la linfa estaba doquier en la estructura corporal, y por lo tanto consentía por primera vez la noción de metástasis (20).

Los padres de la modernidad

El médico francés Jean Astruc (1684-1766) fue clave para la desaparición del vínculo entre la bilis negra, la melancolía y el cáncer. En 1759, comparó el sabor de las rebanadas cocidas de carne de res y el cáncer de seno, y al no encontrar diferencias apreciables, concluyó que el tejido mamario no contenía bilis ni ácido adicionales. Con base en esta nueva pista, Henri François Le Dran (1685-1770), uno de los mejores cirujanos de su tiempo, postuló que el cáncer se desarrollaba localmente y se diseminaba a través de los linfáticos y se volvía inoperable y fatal, una observación tan cierta hoy como entonces (21). Su contemporáneo, Jean-Louis Petit (1674-1750), abogó por la mastectomía total para el cáncer de seno, incluida la resección de las glándulas axilares (ganglios linfáticos), que consideró correctamente necesaria “para evitar recurrencias”. Tres siglos y medio después, el enfoque quirúrgico de Petit para la cirugía del cáncer de seno sobrevive después de muchas modificaciones que fueron posibles gracias al enorme progreso logrado en técnicas quirúrgicas (22).

Cómo fue el comienzo del cáncer y cuáles fueron sus causas seguían siendo un misterio, por lo que varias instituciones académicas promovieron la búsqueda de una respuesta. Por ejemplo, en 1773, la Academia de Lyon, Francia, ofreció un premio al mejor informe científico sobre “Qu’est-ce que le cancer” (¿Qué es el cáncer?). Lo ganó la tesis doctoral de Bernard Peyrilhe (1735-1804); la primera investigación para explorar sistemáticamente las causas, la naturaleza, los patrones de crecimiento y el tratamiento del cáncer que catapultó a Peyrilhe como uno de los fundadores de la

investigación experimental del cáncer (**Figura 4**). Postuló la presencia de una “materia Icorosa”; un factor promotor del cáncer similar a un virus, que emerge de la linfa degradada. Para probar si la materia Icorosa era contagiosa, inyectó extractos de cáncer de seno debajo de la piel de un perro, que mantuvo en casa bajo observación. Sin embargo, el experimento se interrumpió cuando sus sirvientes ahogaron al perro que aullaba constantemente. Peyrilhe también se suscribió a la noción del origen local del cáncer y llamó cáncer consecuente de enfermedad distal (metástasis), término posteriormente acuñado en 1829 por Joseph Recamier (1774-1852) (23).

En proximidad temporal, William Stewart Halsted (1852-1922) popularizó en 1882 las mastectomías “radicales”, que se extendían a los ganglios axilares y los músculos pectorales mayores y menores en un bloque. Sin embargo, los cirujanos más agresivos del siglo XX agregaron ooforectomía profiláctica, adrenalectomía e hipofisectomía, procedimientos que pronto se abandonaron por ser ineficaces y mutilantes. Mientras tanto, Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) contribuyó en gran medida a comprender la patología del cáncer a través de su monumental “De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indigatis” (Sobre los asientos y las causas de las enfermedades investigadas por Anatomía), que contiene descripciones detalladas de las autopsias realizadas sobre 700 pacientes que habían muerto de cáncer de seno, estómago, recto y páncreas. En otro frente, preocupado porque no se satisfacían las necesidades especiales de los pacientes con cáncer, Jean Godinot (1661-1739), canónigo de la catedral de Reims, legó una considerable suma de dinero a la ciudad de Reims para erigir y mantener a perpetuidad un hospital de cáncer. Este Hôpital des cancers fue inaugurado en 1740 con 8 pacientes de cáncer: 5 mujeres y 3 hombres (24).

Mientras tanto, Bernardino Ramazzini (1633-1714), nacido en Capri, se centró en los problemas de salud

de los trabajadores visitando lugares de trabajo en un intento por determinar si las actividades y el medio ambiente afectaban su salud. Después de años de minuciosas observaciones de campo, publicó *De morbis artificum diatriba* (Enfermedades de los trabajadores). Allí informó una ausencia virtual de cáncer de cuello uterino, pero una mayor incidencia de cáncer de seno en las monjas en comparación con las mujeres casadas, lo que sugirió la actividad sexual como una explicación, una noción cuestionada dos siglos y medio después (25).

Años más tarde (1761), John Hill (1716? - 1775) advirtió sobre los peligros del entonces popular tabaco rapé afirmando: “Ningún hombre debería aventurarse a aspirarlo si no está seguro de no estar tan expuesto a un cáncer” (**Figura 5**) (26). Luego, en 1775 Percivall Pott (1714-1788) llamó la atención sobre el cáncer de escroto en los deshollinadores. En sus “Observaciones quirúrgicas relativas a la catarata, el pólipo de la nariz y el cáncer de escroto, etc.”, señaló con precisión, “El cólico de Poictou es un moquillo bien conocido, y todo el mundo está familiarizado con el trastorno de los que son responsables los pintores, fontaneros, vidrieros y los obreros de albayalde; pero hay una enfermedad tan peculiar de cierto grupo de personas que, al menos que yo sepa, no ha sido notada públicamente; Me refiero al cáncer de los deshollinadores. Es una enfermedad que siempre ataca primero y aparece por primera vez en la parte inferior del escroto; donde produce una llaga superficial, dolorosa, irregular, de mal aspecto, con bordes duros y ascendentes. El oficio se llamó verruga de hollín”. Ante la evidencia progresiva de la enfermedad también declaró “Si existe alguna posibilidad de detener o prevenir este daño, debe ser la eliminación inmediata de la parte afectada...porque si se deja que permanezca hasta que el virus se haya apoderado del testículo, generalmente es demasiado tarde incluso para la castración. Muchas veces hice el experimento; pero, aunque las llagas...se han curado amablemente, y los pacientes han salido del hospital

aparentemente bien, en el espacio de unos meses...han regresado con la misma enfermedad en el otro testículo, o glándulas de la ingle, o con enfermedad en algunas de las vísceras, y que pronto ha sido seguido por una muerte dolorosa” (27). En el Reino Unido, la ley de deshollinadores de 1875 disponía que estos tuvieran licencia y prohibieran el ascenso antes de los 21 años y el aprendizaje antes de los 16. Con el tiempo, varios gremios de deshollinadores sugirieron bañarse diariamente; una medida bien pensada que redujo drásticamente este riesgo laboral.

A pesar de una mejor comprensión de ciertos aspectos de la evolutiva noción sobre el cáncer, otras observaciones desconcertantes de ese momento incluyeron las descripciones sobre recurrencias distales, cánceres múltiples en un solo individuo, y familias con una alta incidencia de cáncer. Tales sucesos se explicaron por una cierta predisposición al cáncer o diátesis invocada por primera vez por Jacques Delpech (1772-1835) y Gaspard Laurent Bayle (1774-1816), posteriormente revitalizadas en toda Europa por Pierre Paul Broca (1824-1880), Sir James Paget (1814-1899) y Carl von Rokitansky (1804-1878). Los creyentes en la hipótesis de la diátesis vieron el cáncer como una manifestación clínica de un defecto constitucional subyacente. El patólogo Jean Cruveilhier (1791-1874) consideró la diátesis del cáncer y la caquexia del cáncer como diferentes manifestaciones del mismo proceso causado por la impregnación cancerosa de la sangre venosa (17). En consecuencia, hubo una actitud generalmente nihilista con respecto a la terapia, ya que las recaídas del cáncer eran casi inevitables a menos que se reseca temporalmente. Otros pioneros de las definiciones sobre el ámbito tumoral fueron el anatomista Heinrich von Waldeyer-Hartz (1836-1931), famoso por su trabajo sobre el tejido linfático faríngeo o anillo de Waldeyer, y por acuñar las palabras cromosoma y neurona, el cirujano Franz König (1832-1910) a quien se le atribuye el primer uso de los Rayos-X para visualizar un sarcoma en una pierna amputada. Estas nociones darían paso



Figura 4. Bernard Peyrilhe (1735-1804), fue un cirujano francés, conocido como uno de los fundadores de la investigación experimental del cáncer. Peyrilhe nació en Pompignan, y se convirtió en profesor en la Escuela de Cirugía de París (École de Chirurgie). En 1773, Peyrilhe estaba estudiando su doctorado, cuando escribió la primera revisión sistemática sobre el cáncer en un ensayo premiado que envió a la Academia de Letras y Bellas Artes de Lyon en respuesta a un concurso de ensayos. El escrito titulado ¿Qué es el cáncer? cubrió la naturaleza de la enfermedad, su crecimiento, tratamiento y origen a través de un “virus” producido por el tumor que causaba desgaste (caquexia).

al ejemplar único de Pierre Paul Broca, cuyo *Mémoire sur l'anatomie pathologique du cancer* (Ensayo sobre la anatomía patológica del cáncer) proporcionó una base empírica para la estadificación del cáncer y, por lo tanto, la evaluación pronóstica que perdura en la actualidad (28).

En 1839, Johannes Müller (1801-1858) dedicó sus esfuerzos al estudio microscópico de los tumores y, en 1839, publicó “Sobre la estructura fina y las formas de las lesiones mórbidas”, escrito en el que postuló que el cáncer se originaba, no en el tejido normal, sino en la “gemación” anormal de la vida. Alternativamente, Adolf Hannover (1814–1894) imaginó que el cáncer surgía de una misteriosa “célula cancrosa” que era diferente a la normal en tamaño y apariencia. Sin embargo, Rudolph Virchow (1821-1902), no pudo confirmar la existencia de este tipo de células (29). La primera orientación sobre el origen celular articulado con el estroma tumoral fue hecha por Alfred Armand

Louis Marie Velpeau (1795-1867), quien después de examinar 400 tumores malignos y 100 benignos bajo el microscopio, anticipó clarívidamente las bases genéticas de la escritura del cáncer: “La llamada célula cancerosa es simplemente un producto secundario en lugar del elemento esencial de la enfermedad. Debajo, debe existir algún elemento más íntimo que la ciencia necesitaría para definir su naturaleza” (**Figuras 6A y B**) (Velpeau AALM. *Traité des maladies du sein et de la région mammaire*. Paris: Masson, 1853.). En paralelo, Robert Remak (1815-1865) mejor conocido por sus estudios sobre el vínculo entre las capas germinales embrionarias y los órganos maduros, dio otro paso adelante al postular que todas las células se derivan de la fusión binaria de progenitores preexistentes, y que el cáncer no era un nuevo fenómeno en formación, sino más bien una transformación de los tejidos normales, que se asemeja al original y se produce por la degeneración del tejido de origen. Para enmarcar su teoría evolucionista del cáncer escribió: “Estos hallazgos son

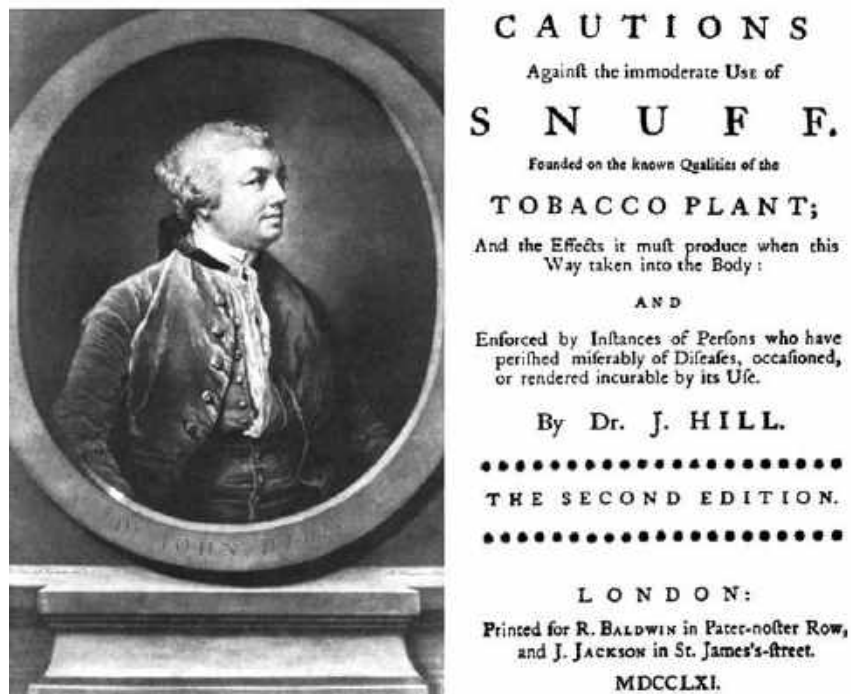


Figura 5. John Hill en 1761, descripción acerca del riesgo de la exposición moderada al Snuff de tabaco y el desarrollo de cáncer. La segunda edición apareció a fines del mismo año.

tan relevantes para la patología como para la fisiología. Me atrevo a afirmar que los tejidos patológicos no están formados, como tampoco los tejidos normales, en un citoblasma extracelular, sino que son la progenie o productos de tejidos normales en el organismo” (30).

Louis Bard (1829-1894) amplió las observaciones de Remak sobre la división celular proponiendo, también correctamente, que las células normales son capaces de desarrollarse en un estado diferenciado maduro, mientras que las células cancerosas sufren defectos durante su evolución dando como resultado la formación de lesiones sólidas. Las nociones de Remak y Bard sobre la división celular fueron importantes para detallar el futuro de la genómica tumoral, sirviendo como precursores de la clasificación histológica actual de muchos subtipos de cáncer. Otro científico notable, que unió las opiniones de Velpeau sobre la causa pro-

bable del cáncer con nuestro conocimiento actual, fue Theodor Boveri (1862-1915) (31). En un ensayo titulado *Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren* (El origen de los tumores malignos), Boveri propuso por primera vez el papel de las mutaciones somáticas en el desarrollo del cáncer basándose en observaciones sistemáticas realizadas en erizos de mar. Descubrió que fertilizar un solo óvulo con dos espermatozoides a menudo conducía a un crecimiento y división anómalos de células progenitoras, un desequilibrio cromosómico y la aparición de masas dependientes del tejido primario (32).

Mientras pequeñas piezas del rompecabezas del cáncer iban cayendo lentamente en su lugar, la verdadera naturaleza de la enfermedad, el código que gobierna su desarrollo, crecimiento y diseminación seguían siendo un misterio, y su tratamiento continuaba sien-

do esquivo e ineficaz. Al dirigirse a la Sociedad Médica de Massachusetts en 1860, Oliver Wendell Holmes (1809-1894) resumió el estado de la evolución de los medicamentos para ese momento de la siguiente manera: “Si toda la materia médica, como se usa ahora, pudiera hundirse en el fondo del mar, sería mejor para la humanidad y peor para los peces”. Este vacío alcanzó un cenit cuando Johannes Andreas Grib Fibiger (1867-1928) recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1926 por su descubrimiento del carcinoma de los espirópteros. En el discurso de presentación, el Decano del Royal Caroline Institute declaró: “Al alimentar ratones sanos con cucarachas que contienen larvas de espirópteros, Fibiger logró producir crecimientos cancerosos en el estómago de un gran número de animales. Por lo tanto, fue posible, por primera vez, transformar mediante un experimento células normales en células con todas las terribles propiedades del tumor” (33).

Buena parte de los descubrimientos más significativos de la naciente oncología se hicieron al ocaso del siglo XIX. En 1842 Crawford W. Long descubrió la anestesia (1815-1878), en 1867 Joseph Lister (1827-1912) detalló la utilidad de la asepsia, que junto con el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas, el advenimiento de antibióticos, y diversas mejoras médicas permitieron a la cirugía propulsar la vanguardia del tratamiento del cáncer en etapa temprana mejorando las tasas de curación. Asimismo, el descubrimiento de los rayos X en 1895 por Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923), del uranio por Henri Becquerel (1852-1908), y del radio y polonio por Marie Skłodowska - Curie (1867-1934) y su esposo Pierre Curie (1859-1906) (34), marcaron el comienzo de la radiología diagnóstica y terapéutica moderna, eventos que generaron expectativas sobre un tipo de tratamiento más exitoso. Pronto se descubrió que la curieterapia causaba irritación de la piel y caída del pelo, por lo que los rayos X se utilizaron para tratar varias afecciones tumorales, en especial de la piel. A J. Voigt se le atribuyó su uso en un paciente con cán-

cer nasofaríngeo, y V. Despeignes (1866-1937) merece también el crédito de haber controlado un cáncer gástrico con rayos X (35).

Durante la primera parte del siglo XX, la introducción de múltiples herramientas de investigación innovadoras permitió explorar sistemáticamente nuevas y antiguas hipótesis sobre el origen y la naturaleza del cáncer, lo que condujo a un progreso incremental en distintos frentes. Por ejemplo, la convicción de Percivall Pott del vínculo entre el alquitrán y el cáncer en los deshollinadores fue confirmada en 1915 por el asistente de Katsusaburo Yamagiwa (1863-1930), Koichi Ichikawa, quien pudo inducir un carcinoma de células escamosas en las orejas de conejos pintadas crónicamente con alquitrán de hulla. Del mismo modo, Peyton Rous (1879-1970) confirmó la relación entre los virus y el cáncer al generar tumores en pollos sanos inyectados con un filtrado libre de células y bacterias proveniente del tumor de un ave enferma, un experimento que recuerda al de Peyrilhe, más temprano. En su informe de 1910, Rous no hizo afirmaciones sobre la naturaleza del agente oncogénico transmisible, por lo que sus hallazgos fueron rechazados por gran parte del establecimiento médico, ya que desafiaban la visión predominante de la herencia genética del cáncer, descripción que le condenó al ostracismo durante muchos años. Su trascendental descubrimiento, ahora conocido como el virus del sarcoma de Rous, fue reconocido 50 años después cuando ganó el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1966 (36). Asimismo, se estableció la carcinogenicidad de la radiación ionizante, solar y ultravioleta, y de numerosos agentes ambientales (radón), productos industriales (asbestos), y de una lista creciente de productos de consumo (tabaco) (17).

Las grandes guerras del siglo XX cambiaron la historia natural de la investigación en cáncer. Alfred Gilman Sr. (1908-1984) y Louis S. Goodman (1906-2000) evaluaron el potencial terapéutico de la mostaza nitróge-

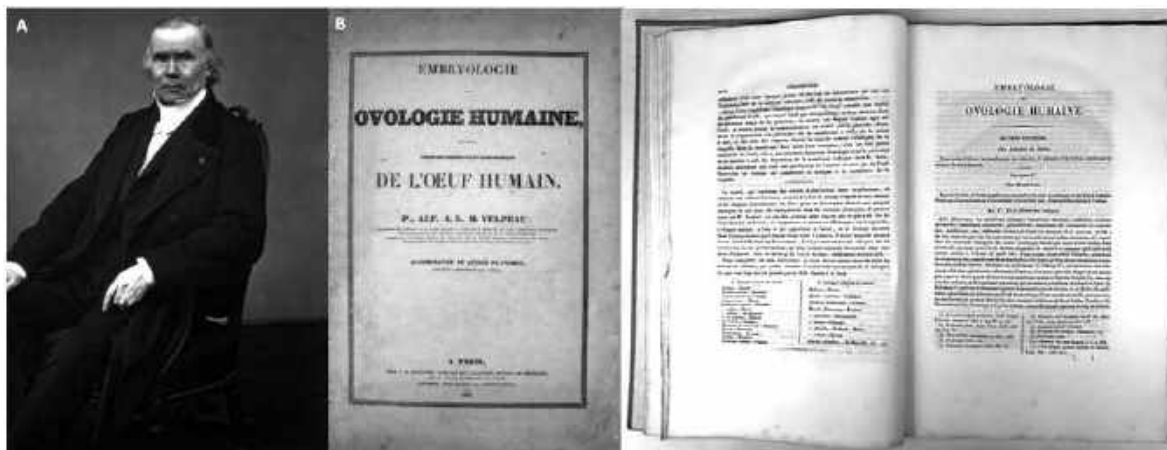


Figura 6A. Alfred-Armand-Louis-Marie Velpeau (1795-1867) fue un anatomista y cirujano francés que nació en un pueblo cercano a Tours. Fue estudiante y trabajó junto a Pierre Bretonneau. Durante sus primeros años de experiencia trabajó como cirujano en diversos hospitales de París. En 1833 Velpeau sucedió a Alexis de Boyer como presidente de la clínica de cirugía de la Universidad de París, una posición que mantuvo hasta su muerte. Fue un cirujano de renombre por sus conocimientos en cirugía anatómica y publicó alrededor de 340 títulos de cirugía embriología anatomía y obstetricia. En 1827 Velpeau fue el primer médico que descubrió la leucemia mieloide aguda. **B.** Tratado de embriología y ovología donde Velpeau hizo un símil entre las células de la placenta y las tumorales. Su trabajo original sobre embriología humana fue muy bien recibido y pasó por dos ediciones en Francia, dos en Alemania y también se publicó en Italia.

nada (donde el átomo de azufre del gas mostaza se sustituye por un átomo de nitrógeno), confirmando en sus estudios iniciales la toxicidad de este último para las células sanguíneas de los conejos, y su actividad antitumoral en ratones xenotrasplantados con tumores linfoides. Estos resultados alentadores llevaron al primer uso experimental de la mostaza nitrogenada en “JD”, un inmigrante polaco de 48 años con linfoma refractario. Al parecer, en agosto de 1940, JD había desarrollado una lesión amigdalina acompañada de adenopatías submandibulares y cervicales de rápido crecimiento. Una biopsia ganglionar reveló la presencia de un linfoma, hallazgo por el que fue referido al Centro Médico de la Universidad de Yale en febrero de 1941. JD “Se sometió a radiación de haz externo durante 16 días consecutivos con una reducción considerable del tamaño del tumor y una mejoría de sus síntomas. Sin embargo, en junio del mismo año, requirió cirugía para extirpar algunos

de los nódulos cervicales y se sometió a varios ciclos más de radiación para reducir el tamaño de los tumores residuales. Al final del año dejaron de responder y se habían extendido a la axila. En agosto de 1942 JD sufría de dificultad respiratoria, disfagia y pérdida de peso, y su pronóstico parecía desalentador”. Habiendo agotado lo que entonces era el tratamiento estándar del linfoma, Gilman, Goodman y Gustaf Lindskog (1903–2002), ofrecieron a JD la mostaza nitrogenada como tratamiento experimental. “A las 10 de la mañana del 27 de agosto de 1942, JD recibió su primera dosis de quimioterapia registrada como 0,1 mg kg⁻¹ del “químico linfocida” de origen sintético. Esta dosis se basó en estudios de toxicología realizados en conejos. Recibió 10 inyecciones intravenosas diarias, y se observó una mejoría sintomática después del quinto tratamiento. La biopsia que siguió a la finalización del tratamiento no reveló de manera notable ningún tejido tumoral, y pudo comer y mover la cabeza sin

dificultad. No obstante, a la semana siguiente, su recuento de glóbulos blancos y plaquetas disminuyeron provocando hemorragia gingival que requirió soporte transfusional. Para el día 49 del tratamiento los tumores habían reaparecido y se reanudó la quimioterapia con un ciclo de “linfocidina” de 3 días, teniendo una respuesta marginal y posteriormente la muerte. Esta fue, para la historia, la primera vez que se utilizó la quimioterapia (37). Durante el período 1949-1955, se comercializaron la mecloretamina, el etinilestradiol, la trietilenmelamina, la mercaptopurina, el metotrexato, y el busulfán. Desde entonces, el desarrollo de mejores tratamientos ha permitido mejorar el pronóstico y la calidad de vida de quienes padecen cáncer.

A principios de la década de 1950, la tasa general de curación de la enfermedad fue del 33%. En 1976, la mitad de todos los pacientes con cáncer sobrevivieron más de 5 años después del diagnóstico. En 2005, cerca de dos tercios estaban vivos 5 años después de documentar la enfermedad. En la actualidad, cerca del 72% de los pacientes logran largas supervivencias gracias a la introducción de la secuenciación, oncología de precisión (terapias blanco dirigidas), inmunoterapia, terapia celular, y otros. A partir de cura del primer tumor sólido con quimioterapia (Roy Hertz y Min Chiu Li, 1953), la investigación clínica y de transferencia en cáncer no tiene fronteras.

Esta edición especial de la revista Medicina explora en profundidad los innumerables cambios que ha sufrido la historia del cáncer a partir de 1950, y recuerda el papel de un sinnúmero de gigantes.

Referencias

1. Foucault M. El nacimiento de la clínica: una arqueología de la mirada médica. México, DF: Siglo XXI editores; 1966.
2. Castillo-Sepulveda J. Oncología y Ontología. En: Tirado-Serrano F. ed por. Oncología y Ontología: un análisis semiótico material del cáncer. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2012. p. 1-233.
3. Hipócrates. Aforismos. Tratados Hipocráticos . Madrid: Ed. Gredos; 1983.
4. Keil H. The historical relationship between the concept of tumor and the ending -oma. Bull Hist Med. 1950;24(4):352-77.
5. Galeno. La Bilis Negra. En: Ruiz A. ed. Por. Obras de Galeno. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires; 1947. p. 113-37.
6. Gourevitch D. Reinventing Hippocrates (book review) by David Cantor, ed. Reinventing hippocrates. The history of medicine in context. Bull Hist Med 2003;77:1418-19.
7. Patiño JF, Notas sobre Hipócrates. Universidad de los Andes, SICUA, 2005.
8. Patiño JF. El juramento hipocrático. Rev Colomb Cir. 2005;20(2):2-5.
9. Full Text of “De Medicina” [Internet]. Warchive.org.2020 [consultado 1 noviembre 2020]. Disponible en: http://www.archive.org/stream/demedicina02celsuoft/demedicina02celsuoft_djvu.txt
10. Kühn CG. Claudii Galeni Opera Omnia. Leipzig: C. Knobloch, 1821. Reprinted in facsimile by rpt. Hildesheim: Georg Olms, 1964-5. (Greek, Latin trans.) Editio Kuchniana Lipsiae.
11. Hankinson RJ. The Cambridge companion to Galen. (Cambridge Collections Online) [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press.;2008.[consultado 14 octubre 2020]. Disponible en: <http://universitypublishingonline.org/cambridge/companions/ebook.jsf?bid=CBO9781139001908>
12. Nutton V. Galen, On my own opinions. Text, translation and commentary, CMG V.3.2. Berlin: Akademie Verlag, 1999.
13. Zervos S. Gynaekologie des aëtios. Leipzig: Fock, 1901.
14. Adams F. The Seven Books of Paulus Aegineta. Translated from the Greek with Commentary (Digitized version)[Internet]. London: Printed for the Sydenham Society, 1844. [consultado 01 noviembre 2020]. Disponible en: <https://archive.org/stream/sevenbooksofpaul02pauluoft#page/n7/mode/2up>
15. Hunt J. The pursuit of learning in the Islamic World, 610–2003. McFarland, 2005.
16. Haddad SI. Arabian contributions to medicine. Ann Med Hist. 1936;3:60–72.
17. Faguet GB. A brief history of cancer: age-old milestones underlying our current knowledge database. Int J Cancer. 2015;136(9):2022-36.
18. Andreae Vesalii Bruxellensis, scholae medicorum Pataviniae professoris, De humani corporis fabrica libri septem. Basiliae: Joannis Oporini (printer);1543.
19. Hamby WB, The case reports and autopsy records of Ambroise Paré. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1960.

20. Wolff J. The Science of cancerous disease from earliest times to the present. MA: Science History Publications, 1989.
21. Bett WR. Historical aspects of cancer. En: Raven RR, ed por. Cancer. London: Butterworth, 1957. 1–5 p.
22. Petit J-L. Oeuvres completes, Limoges, 1837. p 438 (cited in Wolf J. The Science of cancerous diseases from earliest times to the present). 1989, Sagamore Beach, MA: Science History Publications/USA, p 50.
23. Peyrilhe B. Dissertatio academica de cancro, Lyon, 1773 (cited in: Wolf J. The Science of cancerous diseases from earliest times to the present. 1989, Sagamore Beach, MA: Science History Publications/USA. p 54–5).
24. Pinell P. Naissance d'un fléau: histoire de la lutte contre le cancer en France (1890–1940), Editions Métailié, 1992.
25. Ramazzini B. De Moribus Artificum Diatriba. 1713. Birmingham, AL: Classics of Medicine Library; 1983.
26. Hill J. Cautions against the immoderate use of snuff and the effects it must produce when this way taken into the body.-Digital Collection – National Library of Medicine [Internet]. Collection.nlm.nih.gov. 2020 [consultado 01 noviembre 2020] Disponible en: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm.nlmuid-2166041R-bk>
27. Brown JR, Thornton JL. Percivall Pott (1714–1788) and Chimney Sweepers' cancer of the scrotum. Br J Int Med. 1957;14:68–70.
28. Broca PP. Mémoire sur l'anatomie pathologique du cancer. Bull Soc Anatom Paris 1850;5:45 et seq.
29. Virchow R. 1858 Die Cellularpathologie, 4a ed. Berlin: Hirschwald, 1871.
30. Harris H. The birth of the cell. New Haven: Yale University Press, 1999.
31. Bard L. Anatomie et classification des tumeurs. Paris: Masson, 1895.
32. Calkins GN, Boveri T. Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Science. 1914;40:857–859.
33. Peller S. Cancer research since 1900: an evaluation. New York: Philosophical Library, 1979.
34. Paschoff N. Marie Curie and the science of radioactivity. Oxford: Oxford University Press, 1996.
35. Wagener DJT. The history of oncology. AK Houten, Netherlands: Bohn Stafleu van Loghum (Springer Media), 2009. 125–8 p.
36. Rous P. A transmissible avian neoplasm (sarcoma of the common fowl). J Exp Med 1910;12:696–705.
37. Christakis P. The birth of chemotherapy at Yale Bicentennial Lecture Series: surgery grand round. Yale J Biol Med 2011;84:169–72.

Recibido: Noviembre 5, 2020

Aceptado: Noviembre 10, 2020

Correspondencia:

Andrés F. Cardona

andres.cardona@clinicadelcountry.com

LA GRAN “C”. EL LEGADO DEL RADIUM

María M. López¹, Andrés F. Cardona²

Resumen

Marie Skłodowska-Curie, fue una mujer extraordinaria, que nació en Varsovia, Polonia, el 7 de noviembre de 1867. Debido a que a las mujeres no se les permitía estudiar en las universidades polacas, abandonó el país para continuar su educación en Francia. Obtuvo su licenciatura en física en la Facultad de Ciencias de la Sorbona en 1893, y en matemáticas un año después. En 1894 le presentaron a Pierre Curie (1859-1906), un físico francés. Poco después, Pierre se dio cuenta de que había encontrado un alma compatible y le escribió a Marie: “Qué maravilloso sería si pudiéramos pasar nuestras vidas juntos, siguiendo nuestras ideas. Tus ideas patrióticas y nuestras ideas comunes de humanidad e investigación”. Su matrimonio (25 de julio de 1895) marcó el comienzo de una relación extraordinaria. Trabajaban en un viejo cobertizo de madera, con techo de claraboya, un antiguo prosectorium de la facultad de medicina. Pierre se concentró en la física, Marie en la química, y se ocupó principalmente en aislar las sales de uranio de toneladas de minerales. Marie publicó su primer trabajo de investigación sobre el magnetismo del acero templado. Presentó los resultados en solitario sobre los rayos de Becquerel y sugirió la existencia de un nuevo elemento. Pierre Curie se unió a su trabajo de investigación en marzo de 1898. La investigación de Curie sobre la radiación en el mineral de uranio condujo, en 1898, al descubrimiento de dos nuevos elementos químicos altamente radiactivos, el polonio (nombrado por Marie en honor a Polonia) y el radio. En 1911 recibió el Premio Nobel de Química por su trabajo sobre el aislamiento del radio metálico. Ese mismo año participó en la Conferencia de Solway, donde fue la única mujer entre científicos que incluían a Niels Bohr, Max Planck y Albert Einstein. Gracias a los esfuerzos de Marie Skłodowska-Curie, en 1912 se fundó el Radium Intitute de París (el sueño de Pierre). En 1914, Marie se convirtió en directora del Pabellón Curie's y trabajó allí hasta su muerte. El impacto social del trabajo de Marie Curie se puede ver a lo largo del siglo pasado, su compromiso condujo al desarrollo de la energía nuclear y la radioterapia para el tratamiento del cáncer, y también mejoró la imagen de la ciencia.

Palabras clave: *Radium; radioterapia; cáncer; historia; radiación.*

-
- 1 Historiadora. Magíster en Gestión Cultural. Coordinación Editorial, Señal Memoria RTVC. Dirección proyectos Culturales, Idearium Cultura. Bogotá, Colombia.
 - 2 Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Clínica del Country. Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC). Grupo de Investigación en Oncología Molecular y Sistemas Biológicos (Fox-G), Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

THE BIG “C”. THE LEGACY OF RADIUM

Abstract

Marie Skłodowska-Curie, was an extraordinary woman, who born in Warsaw, Poland, on 7 November 1867. Because women were not allowed to study at Polish universities she left the country to continue her education in France. She won her licenciante in physics at the Faculty des Science at Sorbonne already in 1893, and in mathematics a year later. In 1894 she was introduced to Pierre Curie (1859–1906), a French physicist. Soon after, Pierre realized he had found a matching soul and wrote to Marie: “How wonderful would it be if we could spend our lives together, following our ideas. Your patriotic ideas, and our common ideas of humanity and scientific research”. Their marriage (25 July 1895) marked the beginning of a remarkable partnership. They worked in an old wooden shed, with a skylight roof, a former prosectorium of a medical school. Pierre concentrated on physics, Marie on chemistry, she was mainly occupied with isolating uranium salts from tones of ores. Marie published her first research paper on magnetism of tempered steel. She presented the results of her solo work on Becquerel's rays and suggested the existence of a new element. Pierre Curie joined her research work in March 1898. The Curies' investigation of the radiation in uranium ore led, in 1898, to the discovery of two highly radioactive new chemical elements, polonium (named by Marie in honor of Poland) and radium. In 1911, she received the Nobel Prize in chemistry for her work on the isolation of metallic radium. In the same year she took part in the Solway Conference, where she was the only woman amongst men-scientists that included Niels Bohr, Max Planck and Albert Einstein. Due to Marie Skłodowska-Curie's efforts, the Radium Intitute in Paris (Pierre's dream) was founded in 1912. In 1914, Marie became head of the Curies Pavilion and worked there until her death. The social impact of Marie Curie's work can be seen during the past century, her work led to the development of nuclear energy and radiotherapy (RT) for the treatment of cancer and also improved the image of science.

Keywords: *Radium; radiotherapy; cancer; history; radiation.*

*Para comprender una ciencia
es necesario conocer su historia.
Auguste Comte*

Introducción

La Historia está llena de silencios, de sombras, de afonías. Durante mucho tiempo la Historia tuvo una sola

voz; masculina, hegemónica y excluyente; pero en algunas excepciones hubo voces que sin hablar más duro dijeron mucho más. De hecho, muchas veces, esas voces fueron el eco de sus acciones. Este es el caso de Marie Curie: una mujer excepcional, pionera investigadora y brillante científica, que, gracias a una impecable ética por el trabajo, respeto por los principios, disciplina y ante todo perseverancia logró cumplir sus objetivos y crear ciencia.

Marie Curie junto a su marido Pierre Curie hicieron importantes descubrimientos y avances científicos en el campo de la radioactividad. Fue la primera mujer en ser profesora de la Universidad de la Sorbona, además de haber sido la primera mujer -y persona-, en ganar un Premio Nobel en Física y un segundo nobel en Química. El siglo XIX inicia con una revolución y termina con una guerra. Una revolución, la francesa, que, en defensa de los ideales ilustrados como la libertad, la igualdad y la fraternidad, derrocó el antiguo régimen; y una guerra, la Gran Guerra, que dejó en evidencia el costo de la vida humana para construir estados-nacionales que tienen el propósito de ofrecer y preservar la libertad, la igualdad y la fraternidad a sus ciudadanos. Es, por lo tanto, el siglo XIX, la representación de la lucha del hombre por implementar los ideales, los principios y la razón, los cuales estaban basados en tendencias filosóficas como el positivismo y el idealismo. El positivismo decimonónico se centró en lo público, como elemento constitutivo del pueblo, y desplazó la vida cotidiana, privada e individual. Este movimiento respondió al momento político de su época: la construcción simbólica de las naciones y el énfasis en el desarrollo de la ciencia y la tecnología como motores del progreso (1).

Las acciones de los hombres de este siglo, se fundamentaron en el conocimiento, en la ciencia y en un pensamiento racional, ya que eran elementos esenciales para la constitución de la individualidad. No obstante, muchas de esas acciones implementadas cayeron en las guerras y las revoluciones como mecanismos para cambiar los antiguos establecimientos políticos, económicos y sociales. En este siglo tan convulsionado, que al mismo tiempo se siente sombrío y gris, están las raíces de la modernidad, de la ciencia, de la individualidad, de la ciudadanía y de muchos otros ideales que forjaron el siglo XX y el XXI.

Es además en este siglo, donde las mujeres comenzaron a vincularse activamente con la vida pública, a par-

ticipar de otros sectores y disciplinas, y a encontrar su propia voz. Ciertamente es que la vida de las mujeres como el desarrollo de una historia personal estaba sometida a una codificación colectiva precisa y socialmente elaborada (2), pero también sería equivocado pensar que estuvieron en absoluta dominación masculina. En este siglo surge por demás, el nacimiento del feminismo, concepto que se refiere a la aspiración por parte de las mujeres a cambios estructurales importantes que les permita su participación, trabajo asalariado, ciudadanía, autonomía del individuo, derecho a la educación, libertad de ejercer la profesión, entre otros (2). Este cambio histórico, cambió la perspectiva de vida de las mujeres, ya que, para ellas, sus acciones, fundamentadas en la razón e inspiradas por los ideales, les permitió adoptar una conciencia de individuo, de protagonista y de futura ciudadana (3)³. Por lo tanto, la mujer dejó de pensarse exclusivamente en los espacios de la vida privada, de las labores domésticas, en donde su rol primario era el de ser madre y compañera del hombre. Ahora, ella podía pensar en ocupar espacios públicos, como la esfera política, social y científica, entre muchos otros.

Es en este contexto que aparece Marie Curie. Una mujer excepcional que representó todos estos cambios silenciosos y ulteriores que se estaban dando, pero de los cuales no se estaba hablando. En ella, existen varias representaciones claras como la incipiente conciencia nacional, pero al mismo tiempo la constitución de un pensamiento autónomo que la define como un individuo capaz de agenciar sus libertades, competir con hombres, ganar un salario, sostener una familia y desarrollar en plenitud su individualidad.

.....

3 Simone de Beauvoir, en su clásica obra feminista *El Segundo Sexo* (1949), ya planteaba cómo lo varonil era el ser, y lo femenino se convertía en lo otro; mientras que aquel representaba lo público, lo político, lo ético, la producción cultural, la ciencia y la filosofía, el otro se convertía en lo privado, lo cerrado, el matrimonio y lo carente de significado.

No es propósito de este ensayo hacer un análisis de género, ni una historia de las mujeres, pero sí dar algunos elementos del contexto que son representativos en Marie Curie, para poder reconocer además de sus aportes a la ciencia, las barreras que tuvo que enfrentar desafiando precisamente el establecimiento por medio del esfuerzo y el trabajo. Hay muchas mujeres que hicieron parte de este cambio, pero sin duda alguna, Marie tuvo una voz propia y un lugar preponderante. Ella fue una bisagra entre los tiempos modernos, que permitió repensar el aporte de las mujeres tanto en la sociedad como en la ciencia.

Marya Sklodowska-Curie en Polonia

*Saber es poder.
Auguste Comte*

Marya Sklodowski-Curie nació el 7 de noviembre de 1867 en Varsovia, Polonia. Sus padres, judíos, fueron profesores, y ella, la menor de cinco hermanos. Wladyslaw Sklodowski, su padre, fue maestro de biología y física, mientras que su madre, Bronislawa, directora de uno de los internados de niñas más prestigiosos de la ciudad. Sin duda alguna, sus padres ejercieron una gran influencia en su formación e intereses, a pesar de la difícil época que les tocó vivir. A principios de 1790 Polonia fue invadida por los imperios de Rusia, Prusia y Austria, quedando Varsovia bajo la ocupación rusa (4). Los rusos llegaron a imponer sus formas, costumbres y lengua, reprimiendo violentamente un pueblo, que históricamente había construido una resistencia cultural bajo la mancomunidad polaco-lituana, que previamente se había desintegrado, razón por la cual motivó la invasión y repartición del territorio entre los tres imperios.

Durante la invasión rusa, la élite polaca en forma de protesta no violenta, impulsó la doctrina positivista de Auguste Comte (5), en la cual era menester la difusión del conocimiento y la estimulación de la educación científica para la reconstrucción del orden social

y la convivencia pacífica⁴. Por lo tanto, apropiándose de los principios de Comte, los polacos encontraron en la ciencia el fundamento que podía darle unidad a los demás elementos constitutivos de la sociedad, para hacer resistencia a los rusos, y no perder el tejido social que los unía.

Marya creció en un hogar que cumplió a cabalidad esta doctrina. Su padre fue activo en la resistencia pacífica, además de profesar su patriotismo, por lo cual las autoridades rusas lo penalizaron en varias ocasiones, entre esas por subversión. Esto impactó la estabilidad del padre, lo cual repercutió en las finanzas del hogar. Así las cosas, la familia Sklodowski creció entre la austeridad, con una gran ética por el trabajo y una profunda devoción por el conocimiento. Además de la pobreza, la familia tuvo que enfrentar problemas de salud y pérdidas humanas. En 1871, el hermano del padre llegó a vivir a la casa de los Sklodowski con una tuberculosis pulmonar, la cual era una enfermedad contagiosa e incurable de la época. La madre fue infectada, por lo cual tuvo que vivir aislada de la familia para evitar contagios. Por más cuidados que se tuvieron, Bronislawa murió en 1878, cuando Marya tenía once años. Unos tres años antes, su hermana más cercana, Sophie, había muerto por tifus. Las **Figuras 1A y B** incluyen un recuento gráfico de Wladyslaw y Bronislawa Sklodowski.

4 Auguste Comte (1798-1857) fue el padre de lo que conocemos hoy en día como Sociología, y un pensador del positivismo del siglo XIX. Profesando un profundo respeto por las ciencias naturales (al igual que René Descartes), Comte propone en el "Discurso sobre el espíritu positivo" en que la única manera de entender cómo se organizan las sociedades es a través de la aplicación de métodos científicos y cuantitativos, para descubrir cuales son las leyes que las rigen, lo cual estaría determinado por la ley del progreso humano. De hecho, en la aplicación de la ley todas las sociedades pasan por tres estados: el teológico (Antigüedad a la Edad Media), el metafísico (siglos XVI, XVII y XVIII) y el positivo, el cual sería el final, en el que cada sociedad adquiriría un estado científico y tecnológico, que fuese la base de la toma de decisiones racionales, por lo cual las normas morales serían universales. Este estado sería el de la ciencia de la sociedad, es decir, la Sociología.



Figuras 1A y B. Wladyslaw y Bronislawa Sklodowski, padres de Marya. **C.** Pareja Sklodowski rodeada de sus alumnos en la 16 Freta Street, Varsovia, Polonia, 1860 (Fuente: Musée Curie; coll. ACJC / Cote MCP3).

Marya creció en un entorno políticamente complejo y oprimido por consecuencia de la opresión rusa, además de la pobreza, la exclusión social, y las pérdidas de la hermana y la madre. No obstante, logró sobreponerse a dichas circunstancias destacándose en sus estudios. Aprendió a leer a los 4 años, dominó a la perfección el ruso y desde muy pequeña se interesó por las ciencias. Se graduó del colegio con honores, pero su sueño de seguir una carrera científica se vio frustrado porque en Polonia estaba prohibida la entrada de mujeres a la Universidad, y las condiciones económicas de la familia no permitieron costearle estudios en el extranjero (**Figuras 2A y B**).

Así las cosas, Marya y su hermana Bronya, honrando los principios familiares y cumpliendo la doctrina de Comte, hicieron el “pacto de damas” (6). Este pacto consistió en que las hermanas mutuamente se iban a ayudar a costear su educación superior. Marya trabajó durante ocho años como institutriz para que su hermana Bronya estudiara medicina en París. Mientras tanto, Marya adelantó estudios en Física, Química y Matemáticas en las clandestinas “universidades flotantes”, las cuales fueron creadas secretamente por profesores polacos para ofrecer alternativas de estudio a los estudiantes polacos que no tenían acceso a la educación por consecuencia de la opresión rusa (7) (**Fi-**

gura 3). En 1891, a sus 24 años, Marya viajó a París, financiada por su hermana, para estudiar Física, Química y Matemáticas en la Universidad de la Sorbona.

Marie Curie: los inicios de su carrera científica y su relación con Pierre Curie

*Era como un nuevo mundo abierto
para mí, el mundo de la ciencia,
que por fin se me permitió
conocer en toda libertad.*

Marie Curie

Marie llegó a París sin dominar el francés y con escasos recursos a un humilde ático del barrio latino de París para estar cerca de la universidad (7). Ella dedicó mucho tiempo a perfeccionar el idioma, ya que estaba en franca desventaja con sus compañeros, mientras solventaba la situación de pobreza, frío y hambre, lo cual tuvo implicaciones en su salud. Sin embargo, Marie logró graduarse como la mejor alumna, obteniendo su título de licenciatura en Física en 1892, y al año siguiente en matemáticas.

La carrera científica de Marie inició en 1894 investigando las propiedades magnéticas de diversos aceros



Figura 2A. Joven Marya Skłodowska en 1883 (Fuente Musée Curie; coll. ACJC / Cote MCP25) y extracto de su diario (B). El boceto representa a Lancet, el querido puntero de los niños Skłodowski, alrededor de 1886 (Fuente Musée Curie; coll. ACJC / Cote MCP37). En ese momento, Marya esperaba continuar su educación superior y asistir a una universidad adecuada. Sin embargo, lamentablemente esto no fue posible para una mujer joven en la Varsovia dominada por Rusia. En ese entonces, Marya hablaba con fluidez el alemán y el ruso (discretamente el francés), y deseaba estudiar en la Sorbona de París.



Figura 3. Marya Skłodowska y su hermana Bronisława en 1886 (Fuente Musée Curie; coll. ACJC / Cote MCP42).

por encargo de la Sociedad para el Fomento de la Industria Nacional francesa. Ese mismo año conoció por medio de un amigo polaco, el profesor Kowalski, a Pierre Curie, un físico francés, pionero en el estudio de la radioactividad. Nacido en París el 15 de mayo 1859, Pierre, hijo de un médico y proveniente de una familia en la que la ciencia tenía igualmente un valor significativo. Estudió Física en la Universidad de la Sorbona, y en 1878, obtuvo al igual que Marie, su licenciatura en Física. Para ese entonces, Pierre, con 35 años era el jefe de la Escuela de Física y Química, y ya empezaba a ser reconocido por sus avances científicos en áreas como la cristalografía y el magnetismo, así como por sus enunciaciones sobre balanzas y el principio de simetría (**Figuras 4A-C**).

El amor por la ciencia y la investigación creó un vínculo profundo entre los dos, que más adelante los uniría en la propuesta de matrimonio por parte de Pierre: "¿Qué sería pasar la vida el uno junto al otro? Hipnotizados con nuestros sueños: tu sueño patriótico, nuestro sueño humanista y nuestro sueño científico" (6). Según algunas versiones de la historia, el fundamento de la relación no fue el romance, sino un gran compañerismo en la investigación. De hecho, Marie expresó algunas dudas para casarse, ya que tenía intención de volver a Varsovia, para apoyar la causa patriota y liberar a Polonia de la opresión. No obstante, el 26 de julio 1895, Marya Skłodowska cambió su nombre por Marie Curie, el cual será immortalizado en los anales de la ciencia. La pareja tuvo dos hijas, y como se mencionó previamente, dedicaron su vida a la investigación científica (**Figura 5**).

Para continuar con su carrera en investigación, Marie decidió realizar el doctorado en física. Ninguna mujer había alcanzado el título de doctor en ciencias. Para poder realizar su investigación, Marie se interesó por dos recientes acontecimientos científicos: el descubrimiento por parte de Wilhem Roentgen de los Rayos X, y la observación de Henri Becquerel, en unos rayos de

naturaleza desconocida, que sin intervención de la luz que emitían los minerales que tenían uranio (4). Marie, se propuso investigar a profundidad aquellos rayos de los que hablaba Becquerel, y manifestó su deseo de descubrir de dónde provenía la energía que los compuestos de uranio emanaban en forma de radiaciones.

Para adelantar las investigaciones, Pierre le cedió un espacio para armar su laboratorio en la Escuela de Física y Química donde trabajaba. Allí, Marie descubrió que los minerales que contenían uranio, en efecto producían rayos, pero que la magnitud de éstos no se correlacionaba directamente con la presencia del uranio, por lo que probablemente estaban presentes otros elementos aún no determinados (4). Esto implicó la posibilidad del descubrimiento de elementos nuevos. En 1899, la científica presentó un informe para la Academia Francesa de Ciencias, en el que planteó que dos minerales de uranio son más efectivos que el mismo uranio, lo que hacía suponer, que estos compuestos pueden contener un elemento más activo que el uranio. Marie llamó a esta propiedad "radioactividad", y con base en esta observación. Pierre decidió acompañar a su esposa para comprobar la presencia de estos dos nuevos elementos con propiedades radioactivas. Según ella: "Las diversas razones que hemos enumerado nos llevan a creer que la nueva sustancia radioactiva contiene un nuevo elemento que proponemos dar el nombre de radio" (**Figura 6**).

De hecho, fueron dos elementos. Marie llamó al primer elemento descubierto Polonio, con una connotación política en forma de protesta por la ocupación de su país nativo. Este elemento químico ocupa el número atómico 84 en la tabla periódica y su símbolo es Po. Es un metal altamente radioactivo que comparte similitudes con el telurio y el bismuto, minerales presentes en el uranio. La presencia del polonio se encuentra, por ejemplo, en el humo por combustión del tabaco, evento que conlleva al menos en parte a la carcinogénesis relacionada con las neoplasias pulmonares y



Figura 4A. Pierre Curie en 1905 (Fuente Musée Curie; coll. ACJC / Cote MCP64,02). B. Matrimonio de Pierre y Marie Curie en 1895 (Fuente Musée Curie; coll. ACJC / Cote MCP68,01). C. Pierre y Marie Curie en 1895 en su jardín en Sceaux, al sur de París (Fotografía de Albert Harlingue, 1895. Fuente Musée Curie; coll. ACJC / Albert Harlingue, Cote MCP69).



Figura 5. Pierre, Marie e Irene Curie en su jardín, en 108 Boulevard Kellermann, París, 1904 (Fotografía de Albert Harlingue. Fuente Musée Curie; coll. ACJC / Cote MCP105).



Figura 6A. Dentro del laboratorio de Pierre y Marie Curie en EMPCI, alrededor de 1898 (Fuente Musée Curie; coll. Institut du Radium / Cote MCP990). B. Exterior del laboratorio de Pierre y Marie Curie (Fuente Musée Curie; coll. ACJC / Cote MCP991), con discreta estructura y formato de granero en madera. C. Los esposos Curie al interior del laboratorio EMPCI, implementando el uso de balanzas para definición de pesos elementales (Fuente Musée Curie; coll. ACJC / Cote MCP80.02). D. Cuenco que contiene bromuro de radio (foto tomada en la oscuridad en 1922, Fuente Musée Curie; coll. Institut du Radium / Cote MCP4151).

mesoteliales. El segundo elemento fue el Radio, su símbolo es Ra y su número atómico es 88. El Radio es extremadamente radioactivo, un millón de veces más que el uranio. En 1902, lograron aislar un decigramo de radio puro, con el cual determinaron el peso atómico de la nueva sustancia (4,7).

En 1903, Marie recibió el título de doctora en Ciencias Físicas con *Magna Cum Laude*. Además de ese reconocimiento, los esposos Curie recibieron la Medalla Davy, el premio Osiris (que incluía un monto de

50.000 francos), y el 12 de noviembre la Academia de Ciencias de Estocolmo les otorgó el Premio Nobel de Física junto a Becquerel “en reconocimiento de los extraordinarios servicios que han prestado con sus investigaciones de la radioactividad, descubierta por el profesor Henri Becquerel” (8). Marie fue la primera mujer en recibir un Premio Nobel (**Figura 7**).

La pareja recibió 70.000 francos del Premio Nobel con los cuales se dedicaron a financiar la investigación, lo que desencadenó una pregunta de gran envergadura



Figura 7A. Retrato de Henri Becquerel hacia 1903 (Fuente Musée Curie; coll. ACJC / Cote MCP73). **B.** Portada del periódico “Le Petit Parisien” publicado el 10 de enero de 1904 (esbozo en tintas mixtas de Pierre y Marie Curie en su laboratorio en EMPCI. Fuente Musée Curie; coll. Imprimés / Cote MCP455); 1903 fue el año de consagración de Marie Curie. La pareja viajó a Londres por primera vez el 19 de junio para presentar su investigación a la Royal Institution. Pierre visitó la ciudad nuevamente unos meses más tarde para recibir la Medalla Davy, que la Royal Society le otorgó a él y a su esposa conjuntamente por sus descubrimientos. Ya conocidos en los círculos científicos, Pierre y Marie Curie se convirtieron en figuras públicas ampliamente conocidas el 12 de diciembre de 1903, cuando se anunció que serían galardonados, junto con Henri Becquerel, con el Premio Nobel de Física. De hecho, su trabajo científico había contribuido a establecer una nueva visión del mundo del átomo y las propiedades de la materia. **C.** Certificado del Premio Nobel de Física otorgado a Pierre y Marie Curie, 1903 (Fuente Musée Curie; coll. ACJC / Cote MCP86,02). El premio fue una recompensa por su investigación, pero también tuvo un efecto inquietante en la vida de los Curie. A pesar de la notoriedad que vino desde la entrega del Nobel, sus condiciones de trabajo eran inadecuadas y el proceso de aislamiento del radio siguió siendo largo y difícil. Como los Curie estaban tan agotados por su trabajo, tuvieron que esperar hasta 1905 antes de poder viajar a Estocolmo para recoger el premio. Continuaron su investigación, aunque algo perturbados por periodistas y otros espectadores curiosos.

ética: ¿se debía patentar el descubrimiento? La patente aseguraba un futuro económico, pero limitaciones a otros científicos para continuar accediendo a las investigaciones, así que decidieron dejar libre la patente porque “iría en contra del espíritu científico” además de ser su más “sincero deseo que algunos de ustedes continúen con este trabajo científico y mantengan para su ambición la determinación de hacer una contribución permanente a la ciencia”. Los avances científicos siguieron. Pierre por su parte, investigó los efectos del radio sobre la piel, en la cual había quemaduras que rápidamente se transformaban en úlceras. Con base en estos avances, el Radio empezó a usarse como tratamiento para los tumores malignos, y así nació la radioterapia (7). La **Figura 8** ilustra a Pierre Curie disertando en el anfiteatro de la Sorbona (**A y B**), Marie

con sus dos hijas (Eva izquierda e Irene derecha) (**C**), y la procesión el día de la muerte accidental justo después de su nombramiento en la Academia Francesa de Ciencias (**D**).

Para 1906 la pareja tenía dos hijas: Eva e Irene. Ese mismo año Pierre muere accidentado por una carroza de caballos, cuando estaba de regreso a casa. Sin saberlo, el cuerpo de Pierre estaba debilitado por la exposición a la radiación, por lo cual su muerte fue inminente. Tras la muerte de su esposo, Marie tuvo que lidiar una fuerte depresión, más la responsabilidad de criar sola a dos niñas en una coyuntura histórica donde la mujer no gozaba de las libertades civiles. *Ad portas* de la Primera Guerra Mundial, además del machismo, el sentimiento antisemita se expandía por Europa, así



Figura 8A y B. Pierre Curie dando una conferencia en el anfiteatro de la Facultad de Ciencias de París, 12 rue Cuvier, en 1904 (Fuente Musée Curie; coll. ACJC / Cote MCP114). En 1905, Pierre fue elegido miembro de la Academia de Ciencias de Francia. Entre el laboratorio y su vida familiar, los Curie no tuvieron mucho tiempo para dedicar a su vida ante el ojo público. **C.** Marie Curie y sus hijas Irene y Eva, en el jardín de Sceaux, verano de 1908 (Fuente Musée Curie; coll. ACJC / Cote MCP118). **D.** La procesión fúnebre frente a la casa Curie para el funeral de Pierre Curie, 108 boulevard Kellerman, 1906 (Fuente Musée Curie; coll. ACJC / Cote MCP414). Pierre Curie se acercaba al final de su vida. El 19 de abril de 1906 fue atropellado y asesinado. Mientras caminaba hacia una sesión en la Academia de Ciencias, fue golpeado fatalmente por un carruaje tirado por caballos en la rue Dauphine cerca de Pont Neuf en París. La rueda trasera izquierda del carruaje le aplastó la cabeza y murió instantáneamente. En ese entonces, tenía solo 47 años.

que Marie, tuvo que volver a sufrir la exclusión social, de la que tanto huyó en Polonia.

El gobierno francés había financiado un laboratorio para los Curie, previo a la muerte de Pierre, por lo cual el científico nunca lo alcanzó a conocer. Marie se hizo cargo del laboratorio "El Instituto del Radio", de las

investigaciones e incluso tomó la cátedra que Pierre dictaba en la Universidad de la Sorbona, siendo Marie la primera mujer en dictar una cátedra universitaria. Además de las responsabilidades laborales, Marie tenía que responder por la educación y crianza de sus dos hijas, en un momento en el que las mujeres no se desarrollaban profesionalmente, y mucho menos eran

cabeza de familia. En reconocimiento de sus logros, la Academia Francesa de Medicina le otorgó un sillón, pero el machismo, la xenofobia y el antisemitismo, no le permitieron la entrada (7). A pesar del rechazo, su empeño le permitió recibir en 1911 el segundo Premio Nobel, pero esta vez en Química, por el descubrimiento del peso atómico del Radio (6) (**Figura 9**).

La labor de Marie Curie se extendió del laboratorio para asistir los hospitales. Para ella, la investigación era en sí misma una vocación de servicio que debía tener una finalidad más allá de lo teórico. La ciencia tenía como fin servir a la comunidad, tanto para construir -o reconstruir si era necesario-, el tejido social, la sociedad. Por ejemplo, durante la Primera Guerra Mundial, Curie y su hija Irene organizaron equipos de rayos X portátiles para que los médicos pudieran atender a los soldados heridos. Lograron conformar más de 200 unidades estacionarias, más 20 autos equipados

con las máquinas correspondientes, los cuales fueron conocidos como los “Petit Curie” (**Figura 10A-C**) (5). En esta labor participaron por más de cuatro años.

Los últimos años de Marie fueron dedicados al Instituto del Radium. Después de 35 años de estar trabajando con radiación, su cuerpo se encontraba débil y enfermo. El exceso de manipulación del radio, las múltiples irradiaciones, y el permanente contacto con los rayos X, afectaron irremediamente la salud de Marie. La constante fatiga, los mareos, la fiebre fueron signos irremediables de una leucemia con anemia perniciosa severa, la cual fue diagnosticada (5). A sus 74 años, el 4 de julio de 1934, Marie Curie murió. Su enfermedad fue consecuencia directa de la radiación. Fue enterrada junto a Pierre en una ceremonia íntima, y el instituto, en honor a ella, y por supuesto a su esposo, pasó a llamarse Instituto Curie.



Figura 9A. El Pabellón Curie en el Radium Institute, en la década de 1920 (Fuente Musée Curie; coll. ACJC/Cote MCP1642B). **B.** Primera conferencia de Solvay realizada (Fuente Musée Curie; coll. ACJC / Cote MCP2331) del 27 al 31 de octubre de 1911, consenso fundado por el fabricante químico belga Ernest Solvay (1838-1922), en Bruselas. Fue la única mujer en la primera conferencia y en muchos de los años posteriores, junto con diversos científicos prominentes, incluidos Ernest Rutherford, Max Planck, Paul Langevin, Niels Bohr, Albert Einstein y Jean Perrin. **C.** Marie Curie en Birmingham tras su nombramiento como primera profesora en la Sorbona (1913) y la recepción del segundo Nobel (Fuente Musée Curie; coll. ACJC / Cote MCP437). En noviembre de 1911, la relación entre Marie Curie y el físico Paul Langevin fue objeto de una campaña de desprestigio en la prensa de extrema derecha. El apoyo de la comunidad científica internacional la ayudó a superar esa terrible experiencia. El 10 de diciembre de 1911, y a pesar de la controversia en su vida privada, Curie recibió el Premio Nobel de Química de la Academia de Ciencias de Estocolmo “en reconocimiento a sus servicios al avance de la química mediante el descubrimiento de los elementos radio y polonio, por el aislamiento del radio y el estudio de la naturaleza y los compuestos de este notable elemento”.



Figura 10A. Marie Curie y su hija Irene en el Hospital Hoogstade en Bélgica, 1915. Instalación de un equipo radiográfico portátil y portafolio de accesorios (Fuente Association Curie Joliot-Curie Photographer, autor desconocido). **B.** Marie Curie y su hija Irene en el laboratorio del Radium Institute de París, Francia, 1921 (diseño del equipo estacionario móvil para toma de rayos X) (Fuente Association Curie Joliot-Curie Photographer, autor desconocido). **C.** Marie Curie upo que el español Mónico Sánchez Moreno (inventor del primer aparato portátil de rayos X y corrientes de alta frecuencia, en 1909) había tratado de comercializar en Europa su equipo inventado de Rayos X portátil, sobre todo tras fundar la Electrical Sánchez Company, y presentarse en 1910 en el V Congreso Nacional de Electrología y Radiología de Barcelona. El estallido de la Primera Guerra Mundial, 1914, y con la insistencia de la inventora polaca, provocó que Curie importase desde España 60 portátiles de Mónico Sánchez para equipar a 20 'furgonetas' Renault convirtiéndolas en ambulancias de campaña con equipos de Rayos X portátiles, cuyas primeras unidades se llamaban "Petit Curie" (Técnicos Radiólogos y naciente radiología en la I Guerra Mundial). El portátil de rayos X 'Sánchez' era fácilmente transportable, por lo que sus aplicaciones podían realizarse a la cabecera del enfermo. El aparato se transportaba en una caja, a modo de pequeña maleta de mano, cuyas dimensiones eran 22x22x46 cm, con un peso aproximado de 8 kg. El dispositivo podía conectarse a la red eléctrica o también usar una batería. Por eso el portátil de Rayos X 'Sánchez' supuso una auténtica revolución dentro de las aplicaciones de la electricidad en medicina, porque el equipo se montaba y ponía en funcionamiento en menos de 5 minutos con una máquina electrostática o una bobina de inducción que daba corriente de alto potencial. En la actualidad, la conexión entre equipos de investigación es un hecho tangible. Pero, si al manchego Mónico Sánchez Moreno, se le considera pionero de la radiología y electroterapia, y Marie Curie una firme impulsora de la evidencia radiodiagnóstica, cuesta pensar que en algún momento no tuvieran una comunicación más fluida, sobre todo porque Sánchez Moreno fue nombrado ingeniero jefe de la empresa 'Collins Wireless Telephone Company de Newar' (New Jersey) que después se incorporó a la poderosa 'Continental WireaLess Telephone & Telegarfiph Company', por la fusión de las compañías: Pacific, Clark, Collins y Massic. En esa empresa fue uno de sus ingenieros directores y desarrolló varios modelos de comunicación por teléfono.

El legado de Marie Curie tiene dos grandes vertientes que parte de la misma fuente: el amor, la pasión y la disciplina por la ciencia. Por un lado, en el aspecto científico, sus avances desembocaron en la creación de una nueva disciplina científica: la Física Anatómica, la cual ha tenido una extraordinaria variedad de

aplicaciones como técnicas para determinar la edad de los objetos (el carbono 14), tratamientos de cáncer como la radioterapia, la radiología, y otros usos en biología nuclear y genética, así como otros que impactaron negativamente la humanidad como la bomba atómica.

Contribución de la gran “C” a la oncología moderna

Los descubrimientos de la “gran C” desencadenaron una revolución en la ciencia y atrajeron la atención de científicos de todo el mundo, quienes a su vez comenzaron a estudiar el fenómeno. Pero los elementos eran una entelequia, unos espectros de los que se tenía noticias sólo por los rayos que emitían. Marie se embarcó en la ingente tarea de aislarlos puros. Sin sueldo, sin financiación para comprar materiales o aparatos, trabajando en un cobertizo anexo a la escuela en la que trabajaba Pierre, Marie comenzó el tratamiento de la *pechblenda*, el mineral de uranio que contenía ambos elementos, en unas condiciones extraordinariamente difíciles. El problema principal era que la concentración del polonio y el radio en la *pechblenda* era minúscula, por lo que Marie tuvo que tratar toneladas del mineral para obtener cantidades medibles de ambos. Además, trabajaba a oscuras, dado que no conocía las propiedades químicas de los elementos desconocidos, y uno de ellos parecía escapársele entre las manos. Mucho después se descubriría que el polonio se desintegraba a gran velocidad. La única pista fiable de su existencia era la capacidad de emitir radiación de forma espontánea, la misteriosa propiedad descubierta por Becquerel, cuyo origen era una incógnita, que había sido bautizada por Marie como radioactividad (9).

El Manual médico de Kassabian publicado en 1907 en Filadelfia ofrecía una lista de tumores tratados con radioterapia. Muchos aún se tratan con este método, siguiendo indicaciones más precisas y equipamiento sofisticado. También se debe considerar que para las primeras décadas del siglo XX se recomendaba el uso de la telecuriterapia para patologías no oncológicas, incluyendo el control de varices refractarias, epilepsia, acné, tiña capitis, artropatía lúetica y artritis reumatoidea. En paralelo con la gestión terapéutica del radium se reconocieron sus efectos adversos, siendo estos esporádicos en la naciente literatura médica. En 1896,

se mencionó por primera vez la alopecia inducida por radiación, y hacia 1906 los primeros indicios de la radiodermatitis atribuible a la acumulación de dosis (10).

El descubrimiento del radio y el polonio provocó la rápida instauración de la telecuriterapia, inicialmente, sin mayor control alrededor de la toxicidad. La ausencia de métodos dosimétricos adecuados y de las medidas de seguridad mínimas resultó en complicaciones que a menudo fueron fatales; Marie Curie lo experimentó ella misma, como se describió previamente. No obstante, la adquisición de conocimiento en los efectos secundarios resultó en la elaboración de los principios modernos de la radioterapia. Durante los primeros 50 años, la radiación de haz externo se basó en el uso del radio y de los rayos X. Ahora utilizamos aceleradores lineales, protones, radiocirugía y braquiterapia; esta última denominación provino del término griego “brachy” que significa “cerca”; intervención donde la fuente radioactiva se encuentra en contacto directo con el tumor. El primer informe relacionado con el uso de la braquiterapia lo hizo Goldberg en 1904. Poco tiempo después, Cleaves publicó un diagrama que mostraba el efecto de un campo magnético sobre los márgenes terapéuticos del radio. Desde su mención, “los rayos beta están fuertemente doblados hacia la derecha, los rayos gamma, al igual que los X, no están doblados en absoluto, y los rayos alfa se inclinan muy poco hacia la izquierda” (11).

Anteriormente, Pierre Curie demostró que las sustancias radiactivas emitían al menos dos tipos diferentes de rayos. El radio, descubierto por Marie Curie, se utilizó por primera vez en braquiterapia. Al principio se colocó directamente sobre la superficie del tumor o intracavitario (en el cáncer de vagina o de útero). Muy pronto, ya en la década de 1910, los médicos comenzaron a introducir la fuente radiactiva de forma intersticial, es decir, en la profundidad del tumor. Los cánceres de mama, próstata, esófago y cerebro estuvieron entre los primeros tratados con este método.

Debido a la inevitabilidad del contacto directo con el material radiactivo, el método era muy peligroso para los médicos que lo usaban. El proceso se mejoró sustancialmente mediante el uso de isótopos con el método de poscarga. El cesio y el iridio fueron parte del armamentario de nueva inclusión. En adición, los programas informáticos modernos permitieron la elaboración muy precisa de dosis efectivas y, al mismo tiempo, seguras; esto fue particularmente importante con la introducción de dosis altas (HDR, tasa de dosis alta) en la braquiterapia y en la terapia externa.

Una técnica relativamente nueva basada en los descubrimientos de Marie Curie es la medicina nuclear, que utiliza sustancias marcadas con radioisótopos introducidos en el cuerpo del paciente para obtener imágenes dinámicas y funcionales de diversas neoplasias sólidas y hematológicas. El progreso en la medicina nuclear fue posible después de la Segunda Guerra Mundial cuando, tras los descubrimientos de Frederic e Irene Joliot-Curie en la década de 1930, fue posible producir radioisótopos artificiales en cantidades adecuadas para su uso en medicina (**Figura 11**) (12). Los isótopos

radiactivos de elementos como el yodo, el indio o el tecnecio con semividas relativamente cortas se pueden utilizar tanto en el diagnóstico como en la terapia. Se introducen en combinación con otras sustancias que se unen selectivamente a varios tejidos o fluidos tisulares. La lectura de la distribución de la radiactividad mediante el uso de cámaras gamma, que sustituyeron a los populares contadores Geiger, permite la localización del tejido tumoral o la detección de la dirección del flujo linfático. Esto suele ser útil para el oncólogo a la hora de elegir las estrategias adecuadas para el tratamiento.

En los últimos años se ha avanzado enormemente en la construcción de dispositivos que ofrecen una visión más precisa de los órganos investigados, por ejemplo, el SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único) o, mejor aún, el PET (tomografía por emisión de positrones). Otro dispositivo con mayores posibilidades para el cirujano es el detector intraoperatorio de radiación gamma. La sonda permite una localización más precisa del tejido tumoral previamente marcado con un isótopo y posibilita la ejecución de



Figura 11. La física y radioquímica Irene Joliot-Curie, hija mayor de Pierre y Marie Curie. Trabajando con su esposo, Frederic Joliot, Irene demostró cómo es posible crear artificialmente isótopos radioactivos de elementos que no son naturalmente radioactivos. Este descubrimiento, por el que ganó el Premio Nobel (siguiendo así los pasos de sus padres), abrió un nuevo campo de investigación crucial para una gran cantidad de aplicaciones en química, biología y medicina. La radiactividad artificial ha permitido avances cruciales en la terapia del cáncer, pero el descubrimiento de la radioactividad artificial también fue un paso importante hacia el descubrimiento de la fisión nuclear, realizado en 1938, y el desarrollo de la bomba atómica, completada en 1944.

procedimientos más radicales o, por otro lado, facilita la evaluación de la operabilidad del tumor. Una nueva posibilidad para la extirpación quirúrgica de tumores es el RIGS o cirugía radioinmunoguiada.

Conclusión

El cáncer sigue siendo muy a menudo una enfermedad mortal y, si se cura, los pacientes viven regularmente las dificultades relacionadas con el tratamiento y sus desenlaces. Sin embargo, el progreso en oncología es visible, y con los métodos mejorados de diagnóstico temprano y mejores métodos terapéuticos, el número de pacientes curados sigue aumentando, en el momento números nunca imaginados.

Los descubrimientos hechos hace más de 100 años siguen siendo la base de investigaciones muy importantes que dan esperanza y la posibilidad de salvar una gran cantidad de vidas. Marie Skłodowska-Curie no era médica, pero reconoció el valor de sus descubrimientos para la medicina. El Instituto Curie de París y el Radium Institute de Varsovia (ahora Marie Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center) se fundaron sobre la base de su inspiración.

Referencias

1. Tuñón, J. Las mujeres y su historia. Balance, problemas y perspectivas. En Urrutia E.ed.por., Estudios sobre las mujeres y las relaciones de género en México. Aporte desde diversas disciplinas. 1ra ed. México, Colmex;1990.
2. Duby G, Perrott M. Historia de las Mujeres.Barcelona: Editorial Taurus;2003.
3. de Beauvoir S. El Segundo Sexo (1949).
4. Marie Curie, pionera del premio Nobel, en el Panteón de los hombres ilustres [Internet]. France Diplomatie – Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. 2020 [consultado 10 noviembre 2020]. Disponible en: www.diplomatie.gouv.fr
5. García C, García D. "Marie Curie, una gran científica, una gran mujer". Rev Chil Radiol. 2006;12(3):139-145.
6. Woodrow Wilson Fellowship Foundation [Internet]. Woodrow.org. 2020 [consultado 10 noviembre 2020] Disponible en: www.woodrow.org
7. Álvarez, M E. Las mujeres más famosas de la historia. Editorial América, Madrid, 1990.
8. The official website of the Nobel Prize - NobelPrize.org [Internet].Pierre Curie: biography,2020 [consultado 10 noviembre 2020] Disponible en: www.nobelprize.org
9. Casado MJ. Las damas del laboratorio. Barcelona: Debate; 2006.
10. Kulakowski A. The contribution of Marie Skłodowska-Curie to the development of modern oncology. Anal Bioanal Chem. 2011;400(6):1583-1586.
11. Muñoz-Páez A. Marie Skłodowska-Curie y la radioactividad. Educ Quím. 2013;24(2):54-63.
12. Reed R. Out from the Shadows: The Story of Irene Joliot-Curie and Frederic Joliot-Curie [Internet]. Pbsinternational.org. 2020 [consultado 10 noviembre 2020]. Disponible en: <https://pbsinternational.org/programs/out-from-the-shadows-the-story-of-irene-joliot-curie-and-frederic-joliot-curie/>

Recibido: Diciembre 10, 2020

Aceptado: Diciembre 16, 2020

Correspondencia:

María M. López
mariamlopezf@outlook.com

NACIMIENTO DE LA QUIMIOTERAPIA

Luis H. Camacho¹

Resumen

El uso de agentes químicos para tratar enfermedades se remonta a los primeros asentamientos humanos. Sin embargo, el desarrollo de terapias químicas como tal, se le atribuye al médico Paul Ehrlich con el desarrollo de su “bala de plata” para tratar la sífilis con arsenicales. La quimioterapia en cáncer surgió a partir del uso de armas biológicas en la Primera Guerra Mundial y el desarrollo del gas mostaza en 1917. Sus propiedades mielotóxicas y vesicantes fueron reconocidas en 1946 por Goodman y colaboradores y posteriormente utilizadas en pacientes con leucemia y linfomas. Después de 30 años de investigación, desarrollo de nuevos agentes e identificación de mecanismos diversos, se creó la oncología médica como subespecialidad de Medicina Interna en EEUU a fines de 1973. Los mayores avances oncológicos ocurrieron en estas tres últimas décadas como resultado de grandes descubrimientos tecnológicos en el área de biología molecular y genómica, que a su vez generaron un enorme avance en la investigación en cáncer. El acelerado desarrollo terapéutico oncológico ha impactado: a) el número anual de agentes aprobados por la FDA, b) la agilidad de los procesos de aprobación, c) el diseño de estudios clínicos y d) renovado el optimismo con el que pacientes y profesionales de la salud enfrentan el cáncer. Además, nuevas disciplinas nacieron (p.e., inmuno-oncología, cardio-oncología), y aquellas ya establecidas se sofisticaron aún más (radioterapia, medicina paliativa, etc). Este artículo revisa aspectos históricos relacionados con el desarrollo de la quimioterapia, los principios básicos para su aplicación y la combinación con otros agentes citotóxicos, terapias diana, e inmuno-oncología.

Palabras clave: *Quimioterapia; agentes oncológicos; drogas citotóxicas; cáncer; Historia.*

1. MD, MPH. Center for Oncology and Blood Disorders. Houston, United States of America.

BIRTH OF CHEMOTHERAPY

Abstract

The use of chemicals to treat human disease dates back to ancient human settlements. However, the use of chemical agents is attributed to Paul Ehrlich, a German Jewish physician who urged the need to develop “silver bullets” against pathogens and subsequently developed the first standard treatment for syphilis. The history of chemotherapy in cancer is closely linked to the use of biological weapons during World War I, specifically the mustard gas in 1917. Goodman, and others from Yale described the myelotoxic and vesicant properties of this agent in 1946 and later used to treat patients with leukemia and lymphoma. After 30 years of research and development of novel agents and mechanisms of action, medical oncology became a subspecialty of Internal Medicine in 1973. The greatest advances in oncology have taken place during the past 3 decades (1995-2020) as a result of great technological discoveries applied to the fields of molecular biology and genomics. The large development of new anticancer agents has resulted in a) greater number of annually approved drugs by the FDA. b) much faster drug approval processes. c) new designs of clinical trials d) a renewed enthusiasm and optimism for patients and health care providers facing cancer. Moreover, new disciplines have emerged (immune-oncology, cardio-oncology, etc), and those previously established experienced renovation (radiation therapy, palliative medicine, etc). This article reviews historical aspects associated with the development of chemotherapy, the basic principles for its administration, and the combination with other cytotoxic agents, targeted agents, and immune modulators.

Keywords: *Chemotherapy; Oncology drugs; cytotoxic agents; cancer; anticancer agents; History.*

Aspectos históricos del desarrollo de la quimioterapia

El uso de agentes para tratar enfermedades es casi tan antiguo como la especie humana. Es de conocimiento popular que, a través de la historia, diferentes culturas utilizaron agentes como el oro, el mercurio y el antimonio para tratar cáncer, infecciones, y múltiples enfermedades crónicas(1).

El desarrollo de la quimioterapia se le atribuye al médico judío Alemán Paul Ehrlich, quien nació un 14 de

marzo de 1854 en Strehlen - en la alta Silesia de Alemania y completó sus estudios de medicina en 1878. Ehrlich consiguió un trabajo como profesor asistente en la clínica médica de Berlín y posteriormente fue nombrado director del Instituto Real de Terapia Experimental en 1899 donde formó un equipo de distinguidos investigadores, alcanzando la cima de su carrera.

Ehrlich publicó la metodología de tinciones para el bacilo que Koch había descubierto y ese método fue la base para modificaciones futuras desarrolladas por Ziehl y Neelson (2). De este trabajo también se desa-

rolló la tinción de Gram ampliamente utilizada en bacteriología. Su trabajo en el área de quimioterapia comenzó en 1902. Ehrlich comenzó a estudiar el uso de coloraciones para tratar animales infectados con el parásito de la enfermedad del sueño Africano. Ehrlich descubrió que algunos colorantes (especialmente su favorito – rojo de triptano) prevenían o curaban a los animales infectados por un tipo específico de parásito, más no por otros. El también describió como en ciertas condiciones, los animales infectados desarrollaban una alta resistencia a determinados colorantes, demostrando por primera vez la resistencia a drogas (1).

Ehrlich también investigó el arsénico extensamente. En su época se descubrió que un grupo de microorganismos con forma de sacacorchos era sensible a los arsenicales. Para la época, dos científicos alemanes habían demostrado que una especie de este grupo de organismos era el responsable de la sífilis. Ehrlich estaba dispuesto a encontrar lo que el denominó *“la bala de plata”* contra la espiroqueta de la sífilis y sintetizó un compuesto arsenical conocido como salvarsán, que en 1910 se convirtió casi inmediatamente en el tratamiento de elección para la sífilis hasta que la penicilina lo desplazó al demostrar su poder curativo a finales de los años 1940 (1, 3). Ehrlich recibió múltiples honores incluyendo el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1908. Falleció el 20 de agosto de 1915 a causa de un accidente cerebrovascular, tan solo 5 años después de comenzar el uso de quimioterapia (3).

Quimioterapia en cáncer

La guerra química moderna comenzó en 1915 cuando Alemania utilizó cloro en gran escala para atacar a los aliados durante la Primera Guerra Mundial. Esta ofensiva provocó una gran actividad de operaciones encaminadas al desarrollo de agentes biológicos para la defensa de los aliados y la creación de nuevos y más letales químicos en ambos lados del conflicto. En Julio de 1917, en un campo en las afueras de Ypres en Bélgi-

ca, se probó por primera vez un agente ampollante llamado gas mostaza por su olor a ajo y mostaza. Aquel agente fue responsable de más de 400.000 muertes durante la guerra. Su eficacia le convirtió en el agente biológico de elección desde 1917 hasta nuestros días, tal como lo evidencian reportes de su uso por Iraq en contra de Irán en 1987. Al entrar a la Segunda Guerra Mundial, EEUU dedicó especial interés a investigaciones para contrarrestar los efectos tóxicos de la mostaza nitrogenada y desarrollar productos aun más letales. Los programas de evaluación se llevaron a cabo en cerca de 60.000 militares, de los cuales, 4.000 a 5.000 participaron en investigaciones llevadas a cabo en cámaras de gases (4).

En diciembre 2 de 1943, un bombardeo aéreo sobre buques de los Aliados en Bari, Italia, hizo estallar el SS John Harvey con un cargamento secreto: 2.000 bombas de gas mostaza que vertieron en el agua. Los marineros que cayeron al agua quedaron impregnados en mostaza nitrogenada. De los aproximadamente 600 hombres afectados, 83 fallecieron. Sin embargo, parte de la mostaza sulfúrica que estalló fue vaporizada y formó una densa nube sobre el puerto de Bari exponiendo a otras 250.000 personas, de las cuales 1.000 fallecieron (5). Los efectos tóxicos de este agente fueron estudiados por diferentes médicos y científicos de la época entre los cuales figuraban Goodman y Gilman de la universidad de Yale (6). Posteriormente, Alexander Haddow en 1948 describió las partes críticas del agente mostaza como agente antineoplásico y su aplicación se desarrolló para pacientes con linfoma y leucemia debido a las propiedades mielosupresivas que se observaban entre quienes habían sido accidentalmente expuestos y en militares estadounidenses utilizados para la investigación de estos agentes biológicos (4).

El tratamiento del cáncer en los Estados Unidos fue dominado por la cirugía y la radioterapia hasta mediados de los años sesenta, cuando diferentes observacio-

nes demostraron que la radiación ya había alcanzado su máxima eficacia de curabilidad cercana al 33% debido a la presencia de enfermedad sistémica no identificada (7).

En 1939, Charles Huggins introdujo la *terapia hormonal* basado en observaciones del efecto de estrógenos en cáncer de seno hechas por Beatson en 1896. Huggins trató hombres con cáncer de próstata mediante manipulación hormonal y logró establecer respuestas cuantificando los niveles de fosfatasa ácida sérica (7). Este trabajo fue una importante contribución para el desarrollo de terapias sistémicas y le valió el Premio Nobel a Huggins en 1966.

En 1949, se estimaba que tan solo 20% de los pacientes con cáncer sobrevivían durante 5 años con las modalidades terapéuticas de la época (8). Concomitantemente, diferentes fuentes comenzaron a reportar sobre la capacidad curativa del uso combinado de diferentes agentes de quimioterapia.

El final de la Segunda Guerra Mundial marcó una época de especial interés en la quimioterapia debido a los importantes avances científicos. El primero fue el hallazgo accidental de los efectos mielosupresivos del gas mostaza que abrió el campo de los agentes alquilantes. Luego se registraron los primeros estudios con ácido fólico que resultaron en el descubrimiento de la aminopterina, creando el campo de los antimetabolitos. En tercer lugar se registró la rápida expansión de antibióticos y el descubrimiento de la actividad antitumoral de algunos de ellos, en particular las actinomicinas (9). En esa época se reunieron aproximadamente 20 agentes con actividad antitumoral y arbitrariamente se clasificaron en cuatro grupos diferentes: a) agentes alquilantes polifuncionales (mostaza nitrogenada, trietilén melamina [TEM], leukerán, busulfán, ciclofosfamida); b) antimetabolitos (antagonistas del ácido fólico [metotrexate], antagonistas de las purinas [6-mercaptopurina], pirimidinas fluorinadas (5FU y

FUDR); c) antibióticos antitumorales (mitomicina C, sarcomicina, actinomicina D y actinomicina F1) y d) hormonas y esteroides misceláneos (andrógenos, estrógenos y corticosteroides) (10). DeVita y Chu publicaron una excelente revisión de los aspectos históricos de esta época del desarrollo de la quimioterapia a raíz del centenario de la introducción del conejo como modelo animal para el desarrollo de la quimioterapia por Paul Ehrlich (7).

A mediados de los años 1950, Heidelberg y colaboradores de la Universidad de Wisconsin identificaron una mayor captación y utilización del uracilo con respecto a los tejidos normales en el metabolismo del hepatoma en ratas. Basado en esta observación, Heidelberg utilizó este evento bioquímico y sintetizó el 5-fluorouracilo que hoy sigue siendo de importancia crítica en el manejo de pacientes con cáncer colorectal. *Esta fué muy probablemente la primera terapia dirigida, terapia blanco, o terapia diana en la historia de la oncología.*

La gran mayoría de pruebas experimentales se realizaban en el Sloan-Kettering Institute de Nueva York. Otros programas de la época fueron desarrollados en el Chester Beatty Research Institute de Londres y la Children's Cancer Research Foundation de Boston. Investigadores prominentes como David Karnofsky, Cornelius Rhoads y Sidney Farber lideraron estas actividades. Sin embargo, estos esfuerzos se tornaron insuficientes y fue así como en 1955, surgió el Centro de Servicio Nacional de Quimioterapia en Cáncer (CCNSC) en respuesta a necesidades públicas y científicas de la comunidad en general. Este servicio evaluaba 40.000 - 50.000 compuestos anualmente. Sin embargo, solo una pequeña fracción de estos era de interés suficiente para justificar estudios en animales, y un número aún menor –solamente aquellos seguros y con eficacia promisorio– se evaluaban en pacientes con cáncer en diferentes hospitales de los Estados Unidos(10). Debido a los muy pocos éxitos obtenidos en

las terapias durante la década de los 1950, la lucha contra el cáncer se tornó pesimista. Por esa época, Min Chiu Li exitosamente curó pacientes con coriocarcinoma. Sin embargo, se pensaba que, por ser un tumor híbrido, su regresión podría haber sido espontánea. Min Chiu Li fue destituido de su cargo por persistir con esta idea; pero más tarde, Li desarrollaría la primera terapia combinada efectiva para curar el cáncer de testículo (11). Estos fueron los primeros dos tumores en ser curados.

En 1966, el CCNSC se incorporó a la estructura del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de EEUU como parte del programa de quimioterapia dirigido por Zubrod, y hoy es conocido como el Programa de desarrollo de terapias (Developmental Therapeutics Program). Para 1974, este programa recibía 68 millones de dólares del gobierno Federal y producía casi tres millones de modelos de tumores implantados en ratones. El CCNSC evaluaba aproximadamente 40.000 compuestos anuales y dio origen al programa multibillonario de la industria farmacéutica contra el cáncer. Muy a pesar de estos tempranos avances en la aplicación de quimioterapia y agentes sistémicos contra el cáncer, la quimioterapia no era considerada una especialidad y mucho menos una ciencia. En las pocas instituciones donde se aplicaba por primera vez, como la Universidad de Columbia en Nueva York, era vista como la aplicación de venenos a pacientes con cáncer y los internos y residentes no eran autorizados a rotar en aquellos pisos (7). Sin embargo, para 1960, el modelo animal de ratón L1210 fue validado para estudiar leucemia y al final de la década, aproximadamente 25% de los niños con leucemia aguda alcanzaban remisión completa con agentes únicos. No obstante, estas respuestas eran de duración y limitada a meses. Diferentes instituciones de la época como el Roswell Park Medical Institute en Buffalo (Jim Holland), St. Jude's in Memphis (Don Pinkel), Boston Children's Cancer Center (Sidney Farber), Memorial Sloan-Kettering

Cáncer Center (Joe Burchenal) y el Centro Clínico del Instituto Nacional del Cáncer en Bethesda (Emil Frei y Emile Freireich) continuaban evaluando combinaciones de agentes en esta enfermedad. Avances considerables ocurrieron también en pacientes con enfermedad de Hodgkin mediante el uso de alcaloides de la vinca (Eli Lilly) y el descubrimiento de la procarbazona.

En 1970, la leucemia infantil por primera vez fue considerada como una enfermedad con potencialmente curable y posteriormente, la enfermedad de Hodgkin fue tratada también con la combinación de agentes que incluían Mostaza Nitrogenada, Vincristina, Metotrexate (posteriormente Procarbazona) y Prednisona (MOMP y MOPP). El primer estudio clínico fue publicado en la revista *Annals of Internal Medicine* en 1970 y demostró respuestas en 80% de los pacientes (12). Para el final de la década de los sesenta, la quimioterapia había demostrado que podía curar grupos selectos de pacientes con cáncer, y con estos datos había un renovado sentido de esperanza que contrastaba con el pesimismo que caracterizó los primeros avances en la década de los años cincuenta.

La oncología médica fue oficialmente establecida en los Estados Unidos como subespecialidad de medicina interna en 1973 y la quimioterapia era su arma más atractiva y eficaz.

Principios básicos de tratamiento

Las drogas utilizadas para quimioterapia han tenido también una importante aplicación en las enfermedades no neoplásicas. Enfermedades como la artritis (metotrexate y ciclofosfamida), el lupus eritematoso (ciclofosfamida), enfermedad de Crohn (6-mercaptopurina), anemia de células falciformes (hidroxiurea), psoriasis (metotrexate) y transplante de órganos sólidos (metotrexate y azatioprina) son comúnmente tratadas con agentes antineoplásicos.

El gran avance en la investigación en cáncer durante las últimas tres décadas resultó en una explosión de agentes terapéuticos en el siglo XXI. Esta era marcó el comienzo de las terapias diana (agentes dirigidos contra blancos moleculares establecidos en células malignas) (13) y posteriormente el desarrollo de una nueva generación de agentes inmuno-moduladores que a su vez sirvieron de partida al campo de la inmuno-oncología, hoy reconocida como una disciplina por la academia y la industria farmacéutica.

Sin embargo, a pesar del rápido desarrollo de estas nuevas modalidades terapéuticas, la quimioterapia continúa siendo la terapia antineoplásica más utilizada, y su combinación con estas nuevas armas terapéuticas ya ha demostrado ser exitosa (14). Nuevamente, al igual que en la década de los años setenta, diferentes estudios sugieren que la combinación de diferentes agentes está asociado a mayor eficacia y potencial de curabilidad. Esta premisa resulta de suma importancia, por cuanto la combinación de agentes y grupos terapéuticos requiere un conocimiento avanzado de biología tumoral, farmacología, fisiología y resistencia a drogas.

Combinación de agentes antineoplásicos

Hay varios principios biológicos para tener en cuenta al combinar agentes quimioterapéuticos a fin de alcanzar la máxima eficacia y tolerabilidad posibles. En términos generales, es aceptado que estos son los cinco principios básicos para considerar cuando se administran agentes en combinación:

- Utilizar agentes con actividad antitumoral individual conocida.
- Utilizar agentes con diferentes mecanismos de acción.
- Utilizar agentes con diferentes mecanismos de resistencia.
- Utilizar agentes con diferente perfil de toxicidades.

- Conocer las posibles interacciones entre los diversos agentes utilizados.

En la combinación de agentes también debe tenerse en cuenta que existe una **toxicidad inmediata** (aquella que resulta dentro de las primeras 3 semanas de tratamiento) y otra **acumulativa** (después de varios ciclos de tratamiento). Este perfil de toxicidades hace imprescindible evaluar los pacientes siete días después de su primera administración y un día antes de cada ciclo a fin de reconocer el estado general del paciente, evaluar los efectos adversos, su intensidad, y tomar medidas para ajustar su tolerabilidad.

Perfil de toxicidades

El desarrollo farmacológico de los agentes de quimioterapia que hoy conocemos ha sido un camino difícil y con muchos obstáculos. Miremos por ejemplo el desarrollo del cisplatino (15). En el estudio de Fase I, Higby, Wallace y Holland trataron 45 pacientes con cáncer de vejiga, seno, seminoma, coriocarcinoma, y carcinoma de células pequeñas del tiroides en dos esquemas diferentes de cisplatino intravenoso a dosis escaladas. Las toxicidades limitantes fueron falla renal, náusea, vómito y tinitus. Entre los pacientes evaluados, cinco alcanzaron respuesta completa y otros cuatro, respuestas parciales. Sin duda alguna, este nuevo agente conocido como Cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875) demostraba una de las actividades antitumorales más potente jamás vista, pero su perfil de toxicidad estuvo a punto de llevarlo a la discontinuación. Este ejemplo nos demuestra la importancia de incorporar los estudios de farmacocinética y farmacodinamia en los estudios iniciales a fin de predecir al máximo las toxicidades y desarrollar planes de tratamiento que nos ayuden a definir el mejor esquema y dosis para el ulterior desarrollo de cada agente. El desarrollo de terapias de apoyo sistémico encaminadas a mejorar los síntomas generales y proteger los órganos blanco ha sido también un factor determinante en

el desarrollo de la oncología que hoy conocemos. Los agentes antieméticos, factores de crecimiento celular, agentes de protección ósea y analgésicos, entre otros, han tenido un gran impacto en la tolerabilidad a agentes quimioterapéuticos.

De manera similar, hay varios ejemplos de agentes aprobados por la FDA a dosis mayores de las que rutinariamente se utilizan. Entre ellos, tenemos el de la gemcitabina, un nucleósido análogo que recibió su primera aprobación en mayo de 1996 para pacientes con cáncer de seno previamente tratadas con doxorubicina adyuvante (16). La dosis inicialmente aprobada fue 1.250 mg/m² los días 1 y 8 de cada 21 días en combinación con paclitaxel 175 mg/m² administrado el día 1 de cada ciclo. Otros estudios demostrarían que como agente único, en pacientes con cáncer de páncreas refractario a 5FU, la administración de gemcitabina a una dosis de 1.000 mg/m² semanales durante 7 semanas consecutivas o hasta alcanzar toxicidad limitante, seguida de 1.000 mg/m² semanales durante 3 de cada 4 semanas tendría la eficacia suficiente para su aprobación en cáncer de páncreas (16). Hoy día, el uso rutinario de gemcitabina como agente único se ha generalizado a dosis semanales de 800 mg/m² durante 3 de cada 4 semanas a fin de evitar la alta toxicidad observada con el régimen inicialmente aprobado por la FDA. Otro ejemplo similar es el de la azacitidina. La aprobación inicial de azacitidina por la FDA (mayo 2004) comprendía una dosis diaria de 75 mg/m² los primeros siete días de cada mes. La dosis podía escalar a 100 mg/m² en caso de pobre respuesta y siempre y cuando la tolerabilidad permaneciera en un rango seguro (17). Un estudio posterior demostró que su utilización diaria por cinco días en vez de siete, era similar en seguridad y eficacia (18). A pesar del progreso en la definición de dosis ideal, aún la mayoría de los estudios clínicos encaminados a encontrar la dosis ideal utilizan la dosis con toxicidad limitante (DLT) y la dosis máxima tolerada (MTD). Más recientemente, el desarrollo de terapias diana y agentes moduladores

de inmunidad han llevado a la revisión de estos conceptos y la adopción de métodos de evaluación más sofisticados (19).

Tipos de quimioterapia

Los agentes utilizados en quimioterapia se clasifican en varios grupos farmacológicos de acuerdo con su estructura, mecanismo de acción, y metabolismo. La clasificación de Goodman y Gilman es ampliamente reconocida y ha servido de referencia a generaciones de médicos y oncólogos durante varias décadas (20). Esta clasificación agrupa los diferentes agentes en cinco grandes categorías:

- Agentes Alquilantes.
- Antimetabolitos.
- Productos Naturales
- Hormonas y Agonistas.
- Agentes Misceláneos.

Los diferentes grupos, agentes más representativos, mecanismo de acción, metabolismo y principales toxicidades están resumidos en la tabla 1. Esta tabla no incluye inhibidores de tirosín kinasas (terapias diana) ni inmunoterapia, por cuanto estos agentes no son normalmente considerados agentes citotóxicos.

Aunque en realidad desde un principio todos los agentes de uno u otro modo han sido “*terapias diana*” debido a la capacidad de inhibir o afectar alguna estructura crítica para el funcionamiento de células malignas, dicho término se acuñó a partir de 2001, con la aprobación del Imatinib Mesylate (Gleevec, Glivec). Este nuevo grupo de agentes, conocidos también como inhibidores de las tirosín kinasas o terapias dirigidas, fue desarrollado para bloquear, inhibir, o modificar estructuras celulares críticas idealmente únicas a células con comportamiento biológico maligno. El Imatinib fue diseñado para inhibir la proteína de la kinasa de tirosina de bcr-abl creada por la translocación cromosómica

conocida como el cromosoma Filadelfia y responsable de la transformación oncológica en la leucemia mieloide crónica. Gleevec también inhibe c-Kit, el cual se encuentra mutado en pacientes con el tumor estromal gastrointestinal (GIST), y controla esta enfermedad en un número considerable de pacientes (21).

Respuesta tumoral a la quimioterapia

Siempre ha sido conocido que el cáncer era el resultado de división celular descontrolada. De manera lógica, se infería que los agentes para tratar la enfermedad debían tener la capacidad de destruir los mecanismos de mitosis celular. Fue así como, desde un principio, la quimioterapia fue desarrollada a partir de observaciones que confirmaban su toxicidad en tejidos humanos o se sintetizaban a partir de compuestos con la capacidad para destruir células en diferentes fases de proliferación (22, 23). Los tratamientos generalmente están diseñados para destruir masas tumorales y erradicar todas las células tumorales. A veces, este plan es exitoso y se alcanza la cura; pero frecuentemente, los tumores disminuyen de tamaño y crecen de nuevo tornándose resistentes al tratamiento original.

La resistencia tumoral es un proceso biológico complejo responsable de las respuestas tumorales que observamos después de la exposición a agentes citotóxicos (**Figura 1**). El ejemplo representado en la figura 1 demuestra un tumor expuesto a seis ciclos de quimioterapia. Las letras A-D corresponden a diferentes tiempos del tratamiento y la transición de clones de color amarillo a verde en el tumor, y el crecimiento celular asociado, reflejan respuestas comúnmente observadas en la consulta oncológica. En este caso en particular, cabe preguntarnos si el tratamiento administrado destruyó clones tumorales sensibles dejando intactos aquellos clones resistentes a la quimioterapia, y que esos clones resistentes continuaron creciendo de manera exponencial durante el tratamiento (Hipótesis de Goldie-Coldman) (24), o si por el contrario,

la progresión en el tamaño y número de esos implantes tumorales es el resultado de resistencia adquirida asociada a mutaciones tumorales que surgieron como respuesta a los agentes tóxicos administrados durante el tratamiento (*resistencia inducida*) (25). Esta última, relacionada con flujo celular de drogas, persistencia de células madre cancerígenas (CSCs), transición epitelial-mesenquimal (EMT), y disminución de apoptosis. La adquisición de resistencia a drogas también está mediada por mutaciones, cambios en la expresión de genes, ajustes alternativos en el RNA, etc.

Estas observaciones iniciales llevaron al desarrollo del modelo de Skipper-Schabel-Wilcox mediante el cual se postulaba que “una dosis determinada de un agente determinado debía destruir aproximadamente la misma fracción, más no el mismo número de tumores de tamaño diferente, siempre y cuando se utilizara la misma exposición a la droga, y la fracción de crecimiento y la proporción de poblaciones celulares con fenotipo resistente fueran iguales” (26). A su vez, este modelo dió nacimiento a la hipótesis de muerte celular exponencial (Log-Kill) mediante la cual se postulaba que si la duplicación celular es constante, el tiempo (x) que toma un tumor en crecer de 1.000 células a 10.000 células es igual al tiempo que toma para crecer de 10 millones a 100 millones de células (22). Basándose en el modelo de crecimiento celular Gompertziano en el cual, a medida que la masa celular crece, aumenta por una disminución constante de la proporción de su tamaño por una unidad de tiempo determinada (27), Larry Norton y Richard Simon desarrollaron la hipótesis de Norton y Simon, la cual postula que las células tumorales son destruidas por quimioterapia a una tasa directamente proporcional a la tasa de crecimiento celular al principio del tratamiento (28). Estos conceptos fundamentales de crecimiento celular han dado origen a través de los años a conceptos de gran importancia clínica como el uso secuencial de agentes de quimioterapia, y los esquemas de dosis densas en linfoma y seno (29, 30). Una excelente fuente de consulta para

este tema se encuentra en esta dirección electrónica de la Librería Nacional de Medicina: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20771/>

La predicción y caracterización de estas respuestas y procesos biológicos se hace más compleja por fenómenos como la heterogeneidad tumoral que a su vez dificulta el desarrollo e interpretación de modelos matemáticos de crecimiento y migración celular. Desde el punto de vista clínico, estas observaciones han sido aplicadas estadísticamente bajo diferentes figuras como “tiempo para progresión (TTP)”, “duración de la respuesta (DOR)” o “sobrevida libre de progresión (PFS)” para evaluar la eficacia de agentes quimioterapéuticos (31).

Es también común observar tumores del mismo tipo histológico sustancialmente más sensibles que otros expuestos al mismo agente durante el mismo periodo de tiempo. Estos diferentes fenómenos de respuesta tumoral tienen una variable común: *sensibilidad tumoral*. En este aspecto, es también pertinente e importante anotar que la primera línea de tratamiento es generalmente aceptada como la más eficaz y que las líneas subsecuentes son en general consideradas paliativas y asociadas a menor eficacia. Esta observación y dogma de manejo clínico nos reitera la presencia de *resistencia tumoral*, ya sea adquirida o existente y nos debe invitar a reflexionar y planear el siguiente agente para tratar la enfermedad.

Otro aspecto importante para tener en cuenta durante el uso de combinaciones de quimioterapia es la proyección de la respuesta tumoral basada en la toxicidad acumulada y la muerte celular medida por medio de estudios radiográficos (CT, MRI), metabólicos (PET/CT), o bioquímicos (marcadores tumorales) (**Figura 2**). En este sentido, la respuesta tumoral radiográfica y metabólica temprana ya ha sido reconocida como un factor predictivo importante de supervivencia en pacientes con linfoma Hodgkin y no Hodgkin (32). Es probable

que este principio también aplique a otros subtipos histológicos.

Sabemos también que el tratamiento con agentes individuales es generalmente utilizado para el cuidado paliativo de pacientes con estado funcional pobre y a quienes un perfil de toxicidad bajo conlleva a una mejor calidad de vida, pero pocas probabilidades de grandes respuestas tumorales. Alternativamente, las combinaciones de compuestos generalmente resultan en mayores respuestas antitumorales y mayor índice de curabilidad, pero desde luego, también están asociadas a mayor toxicidad. De esta manera, en el arte de la administración de quimioterapia, a veces se utilizan terapias combinadas para inducir una mayor respuesta y recuperar la función de algún órgano en particular, pero de manera similar, frecuentemente utilizamos regímenes con agentes únicos dirigidos a prestar una función paliativa y menos tóxica para el huésped.

En términos generales, la resistencia a agentes de quimioterapia está mediada por dos procesos generales: farmacokinético (alteración de la exposición celular intracelular), o farmacodinámico (p.e. inhabilidad para inducir citotoxicidad). Infortunadamente, muchas veces la resistencia a agentes específicos es mixta y resulta de diferentes mecanismos de resistencia (**Tabla 2**). Diferentes grupos de investigación exploran estos diversos mecanismos y buscan terapias para reducir el desarrollo de resistencia a la quimioterapia.

Futuro de la quimioterapia

La aplicación de modernos avances tecnológicos a los agentes existentes ha resultado en el desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos. Quizás uno de los ejemplos más exitosos es el nab-paclitaxel (nanoparticle albumin-bound paclitaxel). Este compuesto es una formulación de paclitaxel libre de solventes. El paclitaxel requiere del uso de solventes como Cremphor-EL en su preparación, el cual está asociado a algunas

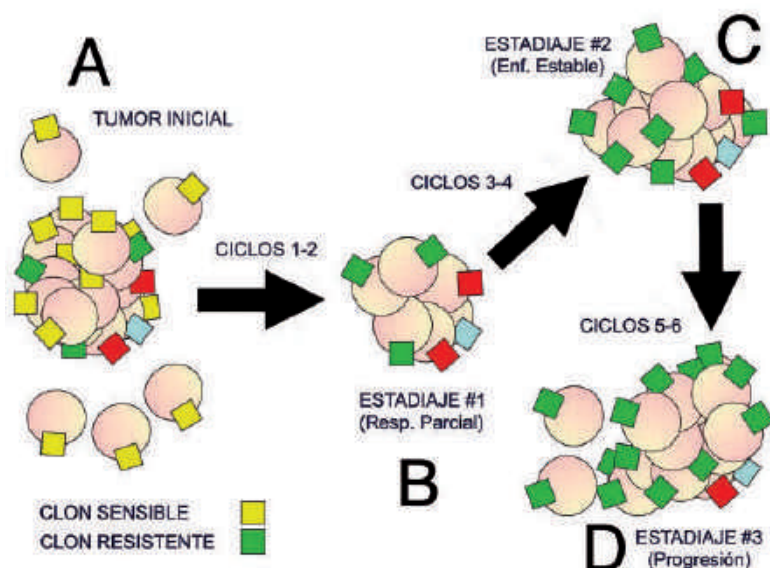


Figura 1. Esta figura ejemplifica la respuesta tumoral en un paciente tratado con quimioterapia citotóxica. A. Tamaño tumoral en los estudios imagenológicos de base. El tamaño disminuye considerablemente en las imágenes obtenidas después de 1-2 ciclos de tratamiento. B. Tamaño tumoral después de tratamiento con quimioterapia eficaz para destruir los clones sensibles (amarillos). C. Tamaño tumoral después de 4 ciclos de terapia. Nótese el incremento celular consistente mayormente por clones resistentes (verde). Sin embargo, los estudios de estadiaje reflejan enfermedad estable y el tratamiento no se modifica. D. El tumor resultante está conformado mayormente por células de clones resistentes a la quimioterapia seleccionada y las imágenes nos confirman progresión de la enfermedad en uno o varios órganos diferentes.

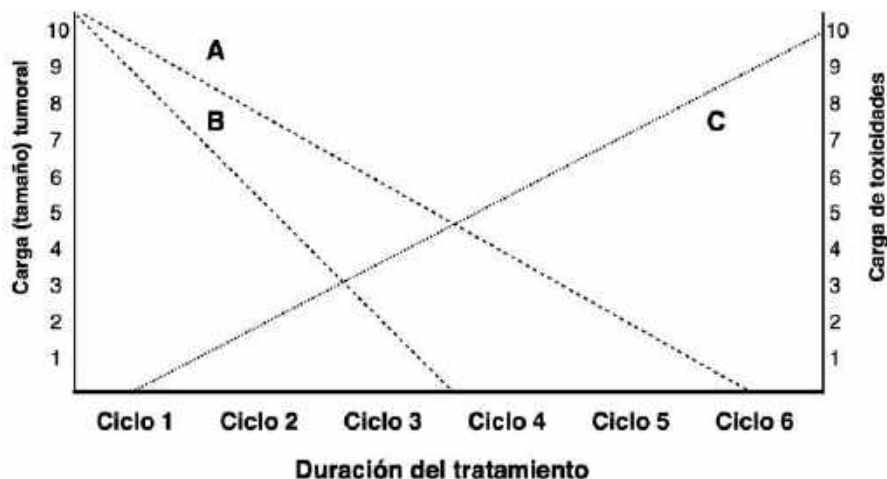


Figura 2. La duración del tratamiento (eje X) se encuentra limitada por las variables de los ejes Y (Tamaño tumoral y toxicidad acumulada). A. El área dentro de la curva A demuestra la rapidez e intensidad de destrucción tumoral para alcanzar respuesta completa al tratamiento. B. Muestra destrucción tumoral del 100% después de completar tres ciclos de terapia. Los ciclos 4-6 servirían para consolidar la respuesta tumoral en este ejemplo. La línea C sugiere acumulación lineal de toxicidades a medida que progresa el tratamiento. En esta figura, el área por encima de la línea A coincide son toxicidad inaceptable y la necesidad de un cambio en el tratamiento.

Tabla 1. Agentes de Quimioterapia, Mecanismo de acción, Metabolismo, y Toxicidades más comunes.

Categoría	Agentes	Mecanismo de Acción	Metabolismo / Excreción	Toxicidades Principales	Referencias
Agentes Alquilantes	Mostazas nitrogenadas (Mecloretamina, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Melphalan, Clorambucilo y Bendamustina)	Formación de intermediarios de ion carbónico altamente reactivos. Estos intermediarios se unen por enlaces covalentes a sitios de alta densidad de electrones como los fosfatos, las aminas, los sulfhidrilos y grupos de hidroxilo. Los efectos citotóxicos están directamente relacionados a la alquilación de aminas reactivas, oxígenos, o fosfatos en el DNA. Los platinos forman aductos metálicos covalentes con el DNA.	Ciclofosfamida: metabolismo hepático. Excreción renal	Mielotoxicidad Mucositis Neurotoxicidad Cistitis hemorrágica (ciclofosfamida, ifosfamida) Fibrosis pulmonar (Busulfán) Nausea.	(44-46)
			Ifosfamida: Excreción renal 70-86% a dosis mayores de 5,000 mg.		
			Bendamustina: Metabolismo: CYP1A2. Excreción: heces 90%.		
	Ethyleneiminas y Melaninas (Altretamina, Tiotepa)		Melfalan: Excreción fecal 20-50%.		
	Alkyl sulfonatos (Busulfán)		Busulfán: Metabolismo hepático. Excreción renal 25-60%		
	Nitrosoureas (Carmustina [BCNU], Lomustina [CCNU] y Estreptozocina)		Carmustina: Excreción renal: 60-70%.		
	Triazenos (Dacarbazina [DTIC], Temozolamida)		Temozolamida: Excreción renal 38%.		
	Metilhidrazinas (Procarbazina)		Dacarbazina: Metabolismo hepático.		
	Derivados del platino (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino).		Cisplatino: Excreción renal 90% y fecal 10%. Carboplatino: Excreción renal 70%.		
			Oxaliplatino: Excreción renal 54%. Fecal 2%.		

Antimetabolitos	Análogos del Ácido Fólico (Metotrexate, pemetrexed, pralatrexate, raltitrexed, lometrexol)	Los análogos del ácido fólico interfieren con el metabolismo de cofactores de ácido tetrahidrofólico y afectan la metilación y síntesis de purinas y pirimidinas.	Metotrexate: Metabolismo: Hepático e intracelular. Excreción renal 80-100% en 24 Hr. Acumulación en líquidos corporales (ascitis y derrames pleurales) y se libera lentamente de estos espacios. Acumulación en sistema nervioso central es de 3%. Pemetrexed: Excreción renal 70-90%.	(47-51)
	Análogos de las Pirimidinas (Fluorouracilo, Capecitabina, y Fluorodeoxiturdina)	Las fluoropirimidinas y algunos análogos de las purinas (δ- mercaptopurina y 6-tioguanina) inhiben la síntesis de precursores esenciales de DNA.	Fluorouracilo: Metabolismo hepático. Excreción renal. Citarabina: Metabolismo hepático. Excreción renal.	
	Análogos de la Purina (Mercaptopurina, Pentostatin, Fludarabina, Cladribina, Nelarabina, Pentostatina y Clofarabina)	Los análogos de los nucleósidos de la citidina y la adenosina se incorporan al DNA y previenen su elongación.	Gemcitabina: Excreción renal 92-98%. Metabolito activo: Trifosfato de gemcitabina en células mononucleares periféricas. Fludarabina: Excreción renal. Pentostatin: Excreción renal 30-90%.	
			Mielotoxicidad y mucositis (metotrexate). La administración crónica de metotrexate puede resultar en hepatitis y cirrosis. La toxicidad de pemetrexed se incrementa con deficiencia de ácido fólico y vitamina B12. Ambos deben ser administrados concomitantemente. Gemcitabina: Nausea, vomito (69%). Elevación de función hepática 68%. Leukopenia 62%.	

Productos Naturales		Los alcaloides de la vinca y los taxanos inducen muerte celular inhibiendo la función de los microtúbulos.	Vincristina: Metabolismo hepático (CYP3A4). Excreción fecal 80% y renal 20%.	Neurotoxicidad (Vincristina, Taxanos); Mielotoxicidad (Vincristina, Taxanos, Etoposido, Daunorubicina); Toxicidad gastrointestinal (Campotecinas, Mitomicina-C); Cardiotoxicidad (Doxorubicina, Daunorubicina); Toxicidad Pulmonar (Bleomicina); Toxicidad musculoesquelética (Trabectedina).	(52-60)
	Alcaloides de la vinca (Vincristina, Vincristina, Vinorelbina)	El etoposido inhibe la síntesis del DNA interactuando con la topoisomerasa II.	Paclitaxel: Metabolismo hepático (CYP2C8 y CYP3A4). Excreción fecal 20% y renal 4%.		
	Taxanos (Paclitaxel, Docetaxel, Cabazitaxel, Ixabepilone, Eribulin)	Los análogos de la campotecina afectan el DNA inhibiendo la topoisomerasa I.	Docetaxel: Metabolismo hepático (CYP3A4). Excreción fecal 75% y renal 6%.		
	Epipodofilotoxinas (Etoposido, Teniposido)	La Doxorubicina inhibe la topoisomerasa II causando daño irreparable del DNA.	Etoposido: Metabolismo hepático. Excreción renal 35%.		
	Campototecinas (Topotecan, Irinotecan)	Yondelis fue originalmente extraído de algas marinas y causa daño tumoral inhibiendo la transcripción genética por interacción con proteínas reparadoras del DNA entre otros mecanismos.	Topotecan: Metabolismo hepático. Excreción fecal: 20-35%; renal: 22-54%.		
	Antibióticos (Dactinomicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina)	La Bleomicina causa rupturas en el DNA e inhibe la incorporación de Timidina a las secuencias de DNA.	Irinotecan: Metabolismo hepático. Excreción renal.		
	Equinocandinas (Trabectedina)	La L-Asparaginasa deprime las células de asparagina mediante la hidrólisis de asparagina en ácido aspártico y amoníaco no funcionales. Esta reacción bloquea la proliferación tumoral por interrupción de la síntesis de proteínas dependientes de asparagina.	Doxorubicina. Metabolismo hepático. Excreción fecal: 40-50% y renal 5-12%.		
	Antracenediona (Mitoxantrona, Bleomicina, Mitomicina C)		Trabectedina: Metabolismo hepático (CYP3A4). Excreción fecal 58%. Renal 6%.		
	Enzimas (L-Asparaginasa)		Mitomicina C: Metabolismo hepático. Excreción renal 10%.		
			Bleomicina: Metabolismo desconocido. Excreción renal 50-70%.		

Hormonas y Antagonistas	Supresores Adrenocorticales (Mitotano)	Bloqueo de receptores hormonales induciendo la muerte celular de tumores hormono-dependientes.	Prednisona: Metabolismo hepático. Excreción renal. Tamoxifeno: Metabolismo hepático (CYP2D6). Excreción fecal 65%, renal 9%. Anastrozole: Metabolismo hepático por N-dealquilación, hidroxilación y glucuronidación (85%). Excreción renal 10%. Leuprolide: Metabolizado a pequeños péptidos. Excreción renal <5%.	El bloqueo hormonal en hombres y mujeres resulta en síntomas consistentes con andropausia y menopausia. Oleadas de calor (tamoxifeno, anastrozole, letrozole, exemestano, leuprolide, bicalutamida, etc). La bicalutamida se ha visto asociada a enfermedad intersticial de los pulmones. Cáncer endometrial (<1%) y eventos trombóticos han sido también descritos.	(61-63)
	Adrenocorticoideos (Prednisona) Progestágenos (Capatoato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, megestrol) Estrógenos (Di-etilbestrol, Etil-estradiol) Anti-estrógenos (Tamoxifeno, Toremifeno) Inhibidores de la Aromatasa (Astranzole, Letrozole, Exemestano) Andrógenos (Propionato de testosterona, Fluoximesterona) Antiandrógenos Análogos de GnRH (Flutamida, Bicalutamida, Leuprolide)				
Agentes Miscelaneos	Sustituto de la Urea (Hidroxiurea) Agentes Diferenciadores (Ácido Retinoico, Arsénico, Inhibidores de la deacetilasa de histonas) Inhibidores de las kinasas de la tirosina Agentes Inmunomoduladores	Los mecanismos de acción de estos agentes son variados y como su nombre lo indica, van desde diferenciación celular hasta disminución del umbral de reconocimiento de células cancerígenas por parte del sistema inmune.	Hidroxiurea: Metabolismo hepático y gastrointestinal 60%. Excreción renal 40%. Arsénico: Distribuido en los tejidos y metilado a AMM y ADM por metiltransferasas en el hígado. Eliminación renal.	Ácido Retinoico: cefalea 86%, fiebre 83%, dolores óseos 77%, síndrome de ácido retinoico (25%). Arsénico: Nausea 75%, fatiga 63%, dolor abdominal 58%, leucocitosis 50%, insomnio 43%. Los inhibidores de kinasas de la tirosina y los agentes inmunomoduladores serán revisados en otro artículo de esta publicación.	(64-69)

Modificada de Goodman & Gilman: La base farmacológica de la terapia(20).

Tabla 2. Mecanismos mediadores de resistencia quimioterapia

VIAS DE RESISTENCIA FARMACODINÁMICA
Mutación en p53 y eficacia farmacológica.
Rutas de reparación de DNA y eficacia farmacológica.
Disminución de sensibilidad a apoptosis.
Alteración de blancos terapéuticos en tumores resistentes.
Metilación de DNA
Topoisomerasas de DNA
Rutas Celulares Metabólicas
Influencias ambientales en la eficacia: pH e hipoxia
Acidez de pH
Quietud celular
Hipoxia
VIAS DE RESISTENCIA FARMACOQUINÉTICA
Distribución intratumoral
Bombas de regulación de flujo y "Resistencia a múltiples drogas"
Biotransformación Metabólica e inactivación

Adaptado de Mellor H.R. y Callaghan R: Resistance to Chemotherapy in Cancer: A Complex and Integrated Cellular Response. Pharmacology 2008;81:275-300(70)

de sus toxicidades. La nueva formulación es preparada formando una suspensión coloidal de nanopartículas por homogenización del paclitaxel a alta presión en presencia de albúmina sérica. El Nab-paclitaxel tiene varias ventajas prácticas sobre el Cremphor-EL-paclitaxel incluyendo una infusión más corta (30 minutos) y la no necesidad de premedicación. El Nab-paclitaxel utiliza los mecanismos de transporte de la albúmina endógena para concentrar el agente dentro del tumor (33). Su eficacia y perfil de toxicidades le valió la aprobación por la FDA para pacientes con cáncer de seno, pulmón y páncreas.

La capacidad de las terapias citotóxicas para inducir respuestas significativas cuando se administran en combinación con otras formas de tratamiento como la radioterapia, los agentes inmuno-moduladores (34), y

las terapias diana (35) ha sido demostrada en diferentes estudios y ha llevado a posicionar estos regímenes como tratamiento estándar en cáncer de pulmón (36-39), linfoma (40-42), seno (43), y muchos otros en las últimas décadas.

Las mutaciones genómicas críticas y responsables del comportamiento maligno de la mayoría de los clones celulares de un tumor se limitan a menos de un 15% en el común de las neoplasias sólidas. Por ello, aunque las terapias dirigidas y la inmunoterapia son eficaces en un alto número de pacientes, su combinación con quimioterapia es todavía necesaria en la mayoría de pacientes.

Es muy probable que la heterogeneidad tumoral presente en la gran mayoría de tumores obligue a seguir utilizando terapias combinadas encaminadas a desactivar y destruir diferentes mecanismos de crecimiento e invasión celular tumoral. Finalmente, la combinación de diferentes formas de tratamiento (neo-adyuvante, adyuvante, y diferentes líneas de terapia para enfermedad sistémica) va a continuar mejorando la sobrevida de pacientes con cáncer en el siglo XXI y convertir el cáncer en una dolencia crónica similar a otras tantas que enfrentamos a diario.

Referencias

1. Long PH. Paul Ehrlich and modern chemotherapy. Bull N Y Acad Med. 1952;28(5):344-6.
2. Lectures N. Paul Ehrlich – Biographical. NobelMedia AB 20201967; 2020 [consultado 09 septiembre 2020]. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1908/ehrlich/biographical/>.
3. Thorburn AL. Paul Ehrlich: pioneer of chemotherapy and cure by arsenic (1854-1915). Br J Vener Dis. 1983;59(6):404-5.
4. Pechura CM. From the Institute of Medicine. JAMA. 1993;269(4):453.
5. Wilke C. From Chemical Weapon to Chemotherapy, 1917–1946 The Scientist. 2019 [consultado 22 septiembre 2020]. Disponible en: <https://www.the-scientist.com/foundations/from-chemical-weapon-to-chemotherapy--19171946-65655>.

6. Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, Goodman MJ, Gilman A, McLennan MT. 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*. 1984;251(17):2255-61.
7. DeVita VT, Jr., Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res*. 2008;68(21):8643-53.
8. Gellhorn A, Jones LO. Chemotherapy of malignant disease. *Am J Med*. 1949;6(2):188-231.
9. Schepartz SA. Historical overview of the National Cancer Institute Fermentation Program. *Recent Results Cancer Res*. 1978;63:30-2.
10. Li MC. Current status of cancer chemotherapy. *J Natl Med Assoc*. 1960;52(5):315-20.
11. Li MC, Whitmore WF, Jr., Golbey R, Grabstald H. Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of the testis. *JAMA*. 1960;174:1291-9.
12. Devita VT, Jr., Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med*. 1970;73(6):881-95.
13. FDA. Approval for Imatinib Mesylate for the treatment of patients with chronic myelogenous leukemia after therapy with interferon. FDA.gov. 2001 [consultado 19 octubre 2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/21335_Gleevec.cfm.
14. Benitez JC, Remon J, Besse B. Current Panorama and Challenges for Neoadjuvant Cancer Immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2020;26(19):5068-77.
15. Higby DJ, Wallace HJ, Jr., Holland JF. Cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875): a phase I study. *Cancer Chemother Rep*. 1973;57(4):459-63.
16. FDA. Approval package for gemcitabine hydrochloride - Center for Drug Evaluation and Research accessdata.fda.gov.1996 [consultado 4 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020509>.
17. FDA. Azacitidine approval - Center for Drug Evaluation and Research access.fda.gov. 2004 [consultado 04 octubre 2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/50-794_Vidaza_Prntlbl.pdf.
18. Fili C, Malagola M, Follo MY, Finelli C, Lacobucci I, Martinielli G et al. Prospective phase II Study on 5-days azacitidine for treatment of symptomatic and/or erythropoietin unresponsive patients with low/INT-1-risk myelodysplastic syndromes. *Clin Cancer Res*. 2013;19(12):3297-308.
19. Takimoto CH. Maximum tolerated dose: clinical endpoint for a bygone era? *Target Oncol*. 2009;4(2):143-7.
20. Goodman AL, Gilman A. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12a ed. Brunton L, Chabner B, Knollman B, editors; 2011.
21. Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1692-703.
22. Norton L. Cancer log-kill revisited. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:3-7.
23. Hansen E, Read AF. Cancer therapy: Attempt cure or manage drug resistance? *Evol Appl*. 2020;13(7):1660-72.
24. Chen JH, Kuo YH, Luh HP. Optimal policies of non-cross-resistant chemotherapy on Goldie and Coldman's cancer model. *Math Biosci*. 2013;245(2):282-98.
25. Aleksakhina SN, Kashyap A, Imyaninov . Mechanisms of acquired tumor drug resistance. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019;1872(2):188310.
26. Surbone A, Norton L. Kinetics of breast neoplasms. *Minerva Med*. 1994;85(1-2):7-16.
27. Norton L, Simon R, Brereton HD, Bogden AE. Predicting the course of Gompertzian growth. *Nature*. 1976;264(5586):542-5.
28. Norton L, Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep*. 1986;70(1):163-9.
29. Untch M, Bergh J, Citron M, Hudis CA, Huober J, Mobus V et al. Dose-Dense Therapy. *Breast Care (Basel)*. 2008;3(2):134-8.
30. Hudis CA, Schmitz N. Dose-dense chemotherapy in breast cancer and lymphoma. *Semin Oncol*. 2004;31(3 Suppl 8):19-26.
31. Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Ann Oncol*. 2009;20(3):460-4.
32. Querellou S, Valette F, Bodet-Milin C, Oudoux A, Carlier T, Harousseau JL et al. FDG-PET/CT predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Ann Hematol*. 2006;85(11):759-67.
33. Miele E, Spinelli GP, Miele E, Tomao F, Tomao S. Albumin-bound formulation of paclitaxel (Abraxane ABI-007) in the treatment of breast cancer. *Int J Nanomedicine*. 2009;4:99-105.
34. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-28.
35. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-42.
36. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for

- metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):924-37.
37. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2040-51.
38. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-92.
39. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9944):665-73.
40. Ogura M, Ando K, Taniwaki M, Watanabe T, Uchida T, Ohmachi K et al. Feasibility and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in combination with rituximab in relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci.* 2011;102(9):1687-92.
41. Martino R, Perea G, Caballero MD, Mateos MV, Ribera JM, de Oteyza JP et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study. *Haematologica.* 2002;87(8):822-7.
42. Zinzani PL, Santoro A, Gritti G, Brice P, Barr PM, Kuru-villa J et al. Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(33):3081-9.
43. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273-83.
44. Wheeler GP. Studies related to the mechanisms of action of cytotoxic alkylating agents: a review. *Cancer Res.* 1962;22:651-88.
45. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6(11):638-47.
46. Reedijk J, Lohman PH. Cisplatin: synthesis, antitumour activity and mechanism of action. *Pharm Weekbl Sci.* 1985;7(5):173-80.
47. White JC. Recent concepts on the mechanism of action of methotrexate. *Cancer Treat Rep.* 1981;65 Suppl 1:3-12.
48. Parker WB, Cheng YC. Metabolism and mechanism of action of 5-fluorouracil. *Pharmacol Ther.* 1990;48(3):381-95.
49. Maslak P, Chanez S, Camacho LH, Soignet S, Pandolfi PP, Guernah I et al. Pilot study of combination transcriptional modulation therapy with sodium phenylbutyrate and 5-azacytidine in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 2006;20(2):212-7.
50. Robak T, Lech-Maranda E, Korycka A, Robak E. Purine nucleoside analogs as immunosuppressive and antineoplastic agents: mechanism of action and clinical activity. *Curr Med Chem.* 2006;13(26):3165-89.
51. Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, Chaney SG. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol.* 1998;25(2 Suppl 5):4-12.
52. Liu LF, Desai SD, Li TK, Mao Y, Sun M, Sim SP. Mechanism of action of camptothecin. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;922:1-10.
53. Sartiano GP, Lynch WE, Bullington WD. Mechanism of action of the anthracycline anti-tumor antibiotics, doxorubicin, daunomycin and rubidazole: preferential inhibition of DNA polymerase alpha. *J Antibiot (Tokyo).* 1979;32(10):1038-45.
54. Martinez-Serra J, Maffiotte E, Martin J, Bex T, Navarro-Palou M, Ros T et al. Yondelis(R) (ET-743, Trabectedin) sensitizes cancer cell lines to CD95-mediated cell death: new molecular insight into the mechanism of action. *Eur J Pharmacol.* 2011;658(2-3):57-64.
55. van Maanen JM, Retel J, de Vries J, Pinedo HM. Mechanism of action of antitumor drug etoposide: a review. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80(19):1526-33.
56. Dorr RT. Bleomycin pharmacology: mechanism of action and resistance, and clinical pharmacokinetics. *Semin Oncol.* 1992;19(2 Suppl 5):3-8.
57. Larsen AK, Galmarini CM, D'Incalci M. Unique features of trabectedin mechanism of action. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77(4):663-71.
58. Muller WE, Zahn RK. Bleomycin, an antibiotic that removes thymine from double-stranded DNA. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* 1977;20:21-57.
59. Kumar K, Kaur J, Walia S, Pathak T, Aggarwal D. L-asparaginase: an effective agent in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(2):256-62.
60. Pagliardi GL, Gabutti V, Gavosto F. Mechanism of action of L-asparaginase on the cell cycle and growth in acute lymphoblastic leukemia. *Acta Haematol.* 1973;50(5):257-68.
61. Lipov EG, Joshi JR, Sanders S. A new mechanism of action for tamoxifen. *Lancet Oncol.* 2009;10(6):542.
62. Miller WR. Aromatase inhibitors: mechanism of action and role in the treatment of breast cancer. *Semin Oncol.* 2003;30(4 Suppl 14):3-11.
63. Furr BJ, Tucker H. The preclinical development of bicalutamide: pharmacodynamics and mechanism of action. *Urology.* 1996;47(1A Suppl):13-25; discussion 9-32.

64. Camacho LH, Soignet SL, Chaneil S, Ho R, Heller G, Scheinberg DA et al. Leukocytosis and the retinoic acid syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *J Clin Oncol*. 2000;18(13):2620-5.
65. Camacho LH. Clinical applications of retinoids in cancer medicine. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2003;17(1):98-114.
66. Camacho LH. CTLA-4 blockade with ipilimumab: biology, safety, efficacy, and future considerations. *Cancer Med*. 2015;4(5):661-72.
67. Camacho LH. Novel therapies targeting the immune system: CTLA4 blockade with tremelimumab (CP-675,206), a fully human monoclonal antibody. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17(3):371-85.
68. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2455-65.
69. Yarbro JW. Mechanism of action of hydroxyurea. *Semin Oncol*. 1992;19(3 Suppl 9):1-10.
70. Mellor HR, Callaghan R. Resistance to chemotherapy in cancer: a complex and integrated cellular response. *Pharmacology*. 2008;81(4):275-300.

Recibido: Diciembre 16, 2020

Aceptado: Diciembre 17, 2020

Correspondencia:

Luis H. Camacho
lhcamacho@cobd.us

HISTORIA ORAL DE LA ONCOLOGÍA CLÍNICA EN COLOMBIA: ENTREVISTAS A LOS PIONEROS

Mauricio Lema¹

Resumen

Introducción: La oncología clínica o médica (OC) es una rama de la medicina interna que se ocupa de la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer principalmente mediante el uso de terapias sistémicas. Como disciplina, la OC se ha desarrollado principalmente durante los últimos 60 años. En Colombia, la OC se ha desarrollado principalmente desde mediados de la década de 1980 hasta la actualidad. Este estudio tiene como objetivo describir la historia de la OC en Colombia a través de las opiniones expresadas por pioneros en la disciplina. **Métodos:** Se identificó un grupo de los primeros OC (o hemato-oncólogos) con entrenamiento formal rastreable en programas de formación en oncología hospitalarios / universitarios que ejercen en Colombia (Col-eCO). Se envió una invitación a una entrevista. La fuente principal es la entrevista grabada y semiestructurada que se realizó a los que aceptaron la invitación. Se elaboró un libro blanco basado en entrevistas. **Resultados:** Se identificaron e invitaron 17 COL-eCO, 17/17 aceptaron la entrevista. Dos de los potenciales Col-eCOs fallecieron: Diego Noreña y Jaime Palma. Todos, menos uno, los COL-eCO que empezaron a trabajar en Colombia en la década de los 80 se formaron en el extranjero: Herman Esguerra (Canadá, 1985), Javier Godoy (París, 1985), Carlos Castro (Canadá, 1985), Álvaro Gómez (Bogotá, Colombia), 1988), Juan Guillermo Restrepo (Estados Unidos, 1989). La principal fuente de mano de obra oncológica durante la década de 1990 fue el Instituto Nacional de Cancerología y el Hospital Militar, ambos en Bogotá. Pero también se identificaron Col-eCOs capacitados en México, Argentina, Estados Unidos y Costa Rica. Más recientemente, han surgido dos programas de capacitación para OC en Cali. La práctica de oncología de vía única en Colombia está en su infancia con solo dos Col-eCO de segunda ola (Sandra Franco y Andrés Cardona). La atención multidisciplinaria fue reconocida como la principal característica diferenciadora de la atención de calidad del cáncer por todos los entrevistados. **Conclusión:** La fuerza laboral de oncología clínica ha logrado un progreso notable en Colombia desde su ausencia virtual a principios de la década de 1980, hasta un campo próspero con varios centros de capacitación formal en hospitales y universidades en el país (Bogotá y Cali). La dependencia en la formación extranjera ya no es fundamental. La atención multidisciplinaria del cáncer se está convirtiendo en la norma, pero la práctica de una sola vía aún no se ha adoptado ampliamente.

Palabras clave: *Entrevista; educación médica; radioterapia; Historia.*

1 Clínica de Oncología, Astorga, Medellín. Clínica SOMA, Medellín.

ORAL HISTORY OF CLINICAL ONCOLOGY IN COLOMBIA: INTERVIEW TO THE PIONEERS

Abstract

Introduction: Clinical (or medical) oncology (CO) is a branch of internal medicine that deals with the prevention, diagnosis and treatment of cancer mainly through the use of systemic therapies. As a discipline, CO has developed over the last 60 years. In Colombia, CO has developed from mid-1980s, until today. This study aims to describe the history of CO in Colombia through the views expressed by pioneers in the discipline. **Methods:** A group of the earliest COs (or hemato-oncologists) with traceable formal training in an hospital/university-based oncology training programs practicing in Colombia were identified (Col-eCOs). An invitation to an interview was sent. The primary source is the recorded, semi-structured interview that was carried out in those accepting the invitation. An interview-based white paper was devised. **Results:** 17 Col-eCOs were identified and invited, 17/17 accepted the interview. Two of the potential Col-eCOs are deceased: Diego Noreña and Jaime Palma. All, but one, Col-eCOs starting to work in Colombia in the 1980s were trained abroad: Herman Esguerra (Canada, 1985), Javier Godoy (Paris, 1985), Carlos Castro (Canada, 1985), Álvaro Gómez (Bogotá, Colombia, 1988), Juan Guillermo Restrepo (US, 1989). The main source of oncology workforce during the 1990s were the Instituto Nacional de Cancerología, and the Hospital Militar, both in Bogotá. But Col-eCOs trained in Mexico, Argentina, US, and Costa Rica were also identified. More recently, two training programs for CO have sprung in Cali. Single-track oncology practice in Colombia is in its infancy with only two second wave Col-eCOs (Sandra Franco and Andrés Cardona). Multidisciplinary care was recognized as the main differentiating characteristic of cancer quality care by all interviewees. **Conclusion:** Clinical oncology workforce has made a remarkable progress in Colombia from its virtual absence in the early 1980s, to a thriving field with several hospital and university-based formal training centers in the country (Bogotá and Cali). Reliance in foreign training is no longer critical. Multidisciplinary cancer care is becoming the norm, but single-track practice has yet to be widely adopted.

Keywords: *Interview; Medical education; Radiotherapy; History.*

Introducción

El tratamiento del cáncer ha pasado por el manejo loco-regional con cirugía y radioterapia con su auge hasta el segundo tercio del siglo XX. Posteriormente, la

importancia de la oncología clínica se ha reconocido con el advenimiento del progreso asociado a terapias sistémicas como quimioterapia, terapia endocrina, y terapia dirigida a dianas moleculares. En Colombia, la oncología clínica es una disciplina joven en la que

los principales actores que iniciaron la tradición oncológica están con vida y continúan profesionalmente activos. Esta circunstancia tan particular permite que se pueda realizar una historia oral de la oncología en Colombia, en boca de sus actores, por medio de la entrevista. La entrevista como fuente primaria tiene la ventaja de permitir explorar las ideas subyacentes, motivaciones y otras construcciones cognitivas que no siempre son discernibles ante los hechos, en sí. El peligro de la entrevista es la distorsión inherente a la perspectiva de la primera persona. No obstante este peligro, se considera que el aporte *in totum* de esta colección de entrevistas permiten vislumbrar una serie de elementos comunes a todos (o, al menos, la mayoría) de los pioneros de la oncología que signaron su actuar profesional. En el peor de los casos, este documento puede ser un punto de partida para el diálogo sobre la historia viva de la oncología colombiana.

Métodos

Se identifican los primeros oncólogos con entrenamiento específico acreditado en oncología o hemato-oncología en Colombia. Para efectos de este artículo, se considera entrenamiento específico aquel de tiempo exclusivo en oncología de al menos dos años (3 si corresponde a hemato-oncología) después de terminada una formación de al menos tres años en medicina interna o cuatro años en oncología. Se invitan a una entrevista semiestructurada diseñada por el autor. También se invitan oncólogos que sin ser los primeros, son los pioneros de movimientos dentro de la oncología destinados a convertirse en el actuar usual dentro de la especialidad. Las entrevistas son grabadas como documento primario del documento final. Se hace el mejor esfuerzo para armonizar las diferentes fechas en forma coherente. Para uno de los oncólogos pioneros ya fallecidos, se utilizan fuentes secundarias. Se construye un documento con los aspectos sobresalientes de esas entrevistas, seleccionados por el autor.

Resultados

Herman Esguerra Villamizar – 1985 (año en que inició su práctica de la oncología en Colombia)

Nace en Pamplona, Norte de Santander. Su primera inclinación es hacia la psiquiatría. Rota durante sus años de pregrado en la Universidad Nacional por un servicio de psiquiatría y concluye: “aquí no hay buen producto.” Se refiere a la posibilidad de mejorar a la gente. Se decide por medicina interna en la universidad Javeriana, que por ese entonces proporcionaba la posibilidad de asistencia docente en el Instituto Nacional de Cancerología (INC), aunque no contaba con el servicio de oncología clínica. Este, se denominaba servicio de quimioterapia y estaba a cargo del doctor Luis Carlos Martínez, uno de los precursores de la oncología clínica. Esta atención era el último refugio para los pacientes con cáncer, cuando sus médicos tratantes consideraban que ya no había ninguna cirugía o radioterapia adicional que administrar. Allí llegaban esos “náufragos de la muerte”, en palabras del doctor Esguerra, antes de fallecer. Estamos a principios de la década de 1980. Darío Maldonado, legendario pneumólogo jefe de medicina interna del hospital San Ignacio, lo selecciona para ser entrenado en esta especialidad, sin duda un honor, pues la pneumología atravesaba su apogeo en el país.

El doctor Esguerra le manifiesta su inquietud por la oncología – resaltando la ausencia de especialistas en Bogotá, a lo que el doctor Maldonado le contesta diciéndole que la “oncología es el futuro”. Esguerra se gana un premio de investigación y se va a un congreso mundial de cáncer en Seattle. Allí efectúa los contactos para aplicar a oncología clínica en Toronto. Realiza su entrenamiento en el Princess Margaret de esa ciudad entre 1983 y 1984, con \$60 mil pesos colombianos mensuales de un préstamo del ICETEX, que apenas le alcanzaba para su supervivencia básica. La trans-

formación que significa ese entrenamiento en el gran hospital es telúrica, siendo el aspecto más relevante la comprensión de que el tratamiento del cáncer se realiza en forma multidisciplinaria, liderada por la oncología clínica. Con Cielo Cantillo, su esposa, tienen un hijo en Toronto. Al terminar, le ofrecen quedarse en Canadá, pero su plan está definido: “en Colombia la quimioterapia estaba por inventarse”. Se regresa al país con la “biblia” (fotocopia de la primera edición del DeVita). Ya con título, acude al INC y su director de entonces, el doctor Julio Enrique Ospina, le dice que no hay trabajo para él. Lo reta diciéndole que necesita una carta firmada por el presidente Belisario Betancur para contratarlo. Dos semanas después estaban contratados él y su esposa, especialista en radioterapia. Ello debido a que Anita Morantes, secretaria privada del presidente, era amiga personal de la mamá del doctor Esguerra – ambas de Norte de Santander.

Ya allí, en 1985, observa que el modelo del Instituto Nacional de Cancerología se basaba en que cada radioterapeuta o cirujano consideraba al paciente como propio. Adicionalmente, no había comunicación entre las especialidades, en abierta contraposición a lo que observó en Toronto. Determinado, como siempre, decide llevar a cabo el “Curso Anual de Oncología”, con el propósito de integrar las “islas” dentro de esa institución, que se caracterizaban por la desconfianza y los celos. El curso consistía en reuniones semanales de febrero a noviembre, sobre diferentes tipos de tumores, en los que se convocaba a cirujanos, radioterapeutas, patólogos y radiólogos. Con éste, se fomenta la comunicación multidisciplinaria y se invitan conferencistas de otras instituciones. Un ejemplo es la visita que realiza el doctor Diego Noreña, primer oncólogo del país con formación académica, que trabajaba en Cali desde 1964. De esta manera, el paciente oncológico empieza a ser manejado multidisciplinaria e integralmente.

Otra necesidad obvia que había que subsanar era la carencia de oncólogos en Colombia. Para solucionar ese

impase, no se puede pedir que todo el mundo se entrene en el exterior, por lo que se propone crear la especialidad de oncología clínica “con lo que tenemos”. Habla con el jefe del servicio de medicina interna del Instituto, el doctor Santiago Valderrama, quien le da “rienda suelta”. Con pocos pacientes en su consultorio privado en el edificio de Armando Gaitán, dedica su tiempo a diseñar un programa de oncología clínica. Lo presenta al ICFES y a ASCOFAME y se aprueba el primer programa de oncología clínica con el aval de la Universidad Javeriana, donde sus primeros residentes utilizaban las fotocopias del “DeVita” como texto guía.

El doctor Esguerra también fue el creador del primer servicio de oncología en un hospital privado. Recuerda que logró obtener una cita con el doctor Jorge Cavelier Gaviria, director de la Clínica Marly, quien –después de escucharle– le dice: “tráigame un proyecto”. Varios proyectos presentados y seis meses después, Cavelier le dice señalando desde su ventana “¿ve esa casa antigua que se divisa desde aquí?... hable con el arquitecto y haga lo que quiera. La junta directiva aprobó su proyecto.” Nace así, en 1987, el primer servicio privado de oncología en Bogotá.

En medio de toda esta actividad, decide también organizar el servicio de oncología de la Caja Nacional –Cajanal– en la Clínica Santa Rosa de la Universidad Nacional, donde también implementa el modelo multidisciplinario basado en junta de tumores. Esta iniciativa hace parte de otra idea casi obsesiva que el doctor Esguerra tenía desde que llega al país: “hay que imponer la cultura de la oncología y todo hospital de cierto nivel tiene que tener un servicio de oncología”.

Para entonces ya surgían sus primeros detractores. Recuerda cuando cierto radioterapeuta lo invita a un restaurante y le dice: “doctor Esguerra, necesitamos que partamos la marrana. Usted y yo podemos adueñarnos de los pacientes de la Policía Nacional”. Él le contesta: “iría contra mis principios, no lo puedo aceptar”. Acto segui-

do, ese mismo médico auspicia una demanda en la procuraduría –proceso que duró varios años– por “ser causa de desocupación de los cancerólogos en Colombia”.

Era la época del Plan Nacional del Cáncer (PNC), implementado por aquel que trató de entorpecer la entrada del doctor Esguerra al Instituto Nacional de Cancerología, bastión para entonces de cirujanos y radioterapeutas. El PNC fomentó la formación de unidades de cancerología en otras ciudades. Estas, consistían en la ubicación de equipos de radioterapia, pues esa era la concepción del cáncer en ese momento. Así surgió un mayor interés hacia la oncología y de forma directa o indirecta, se empezaron a formar especialistas de las diversas regiones del país: John Jairo Franco y Álvaro Guerrero, en Cali; Carlos Narváez en Pasto; Carlos Rojas, en Bucaramanga. La hegemonía del PNC era tal que prácticamente todos los equipos de radioterapia del país estaban bajo su control. De hecho, el único equipo de radioterapia privado era un cobalto 60 muy antiguo del doctor Armando Gaitán. Los pacientes de la Clínica Marly eran irradiados por Cielo, la esposa del doctor Esguerra. Sin embargo, esa situación debía evolucionar y Esguerra piensa en traer un equipo de radioterapia. Con miras a traer un equipo de cobaltoterapia más moderno, se forma la Sociedad Radioterapia Oncología Marly. Vuelve a hablar con el doctor Cavelier: “presénteme un proyecto”. Finalmente, la Clínica participa con 20% de la Sociedad. Se encarga el equipo, de 500 millones de pesos, a Teratronics en Toronto. Al final, la Junta Directiva de la Clínica desautoriza al doctor Cavelier, y con lo único que puede contribuir es con la construcción (y subsecuente arriendo) del búnker. En 1988 llega el equipo y con él se crea el primer centro de oncología con servicio integral y multidisciplinario del país, que contaba con cirugía, oncología y radioterapia. El país toma nota. Algún tiempo después, en Medellín, Jorge Morales Gil y Rodolfo Gómez, un radioterapeuta y un oncólogo clínico, lideran un proyecto de oncología privada con visión multidisciplinaria que se converti-

ría en el Instituto de Cancerología de la Clínica Las Américas. En Pereira, Gustavo Rojas y Juan Carlos Arbeláez, oncólogo y radioterapeuta, respectivamente lideran la conformación de Oncólogos de Occidente, otro centro líder de la oncología.

Para ese entonces, en Colombia la distribución de medicamentos oncológicos estaba a cargo de los pilotos de Avianca. El suministro era irregular, y esta situación debía ser subsanada. Crea la Asociación Colombiana de Enfermos de Cáncer con su Banco de Medicamentos Oncológicos, que se destinan a suplir las necesidades de los pacientes con cáncer. A través de sus más de 30 años, esta asociación ha logrado adquirir sede, construir un hogar de paso para los pacientes de fuera de la ciudad y financiar otros servicios relacionados.

El doctor Esguerra es también pionero en trasplante de médula ósea, junto con los doctores Enrique Pedraza y Andrés Forero. Para lograr este objetivo, se entrena en Buenos Aires y en el Albert Einstein de Sao Paulo. Ingresa al país, por métodos poco ortodoxos, el equipo de criopreservación que adquiere en Buenos Aires por 1.500 dólares, vendido por su docente, sin descuento. Al hacerlo, rompe sus principios y paga lo que le piden. Al regresar a Bogotá: nuevamente cita con Cavelier, “presénteme un proyecto”, “hable con el arquitecto”, y nace así, en 1993, la unidad de trasplante de médula ósea, que al 2020 ha realizado más de 2.500 trasplantes.

Gran parte de su actividad científica la orienta a la quimioterapia neoadyuvante. En este sentido, lleva a cabo varios estudios en cáncer de mama, cervix, cabeza y cuello. Con ese enfoque trató a su suegra con cáncer escamocelular de pulmón estadio III a quién no se le había podido resear el tumor. Ella respondió, siendo operada con éxito y falleció muchos años después, sin cáncer.

El doctor Esguerra ha recibido numerosos reconocimientos y es hoy presidente de la Academia Nacional de Medicina de Colombia (2016-2020).

Al rememorar su trayectoria, el doctor Esguerra siempre recuerda el apoyo incondicional del doctor Cavellier y el de sus asociados en las diferentes gestas constructoras de cultura oncológica. Recuerda también las proféticas palabras del doctor Maldonado. Reconoce además que el avance de la oncología colombiana es la resultante de la iniciativa privada.

Javier Ignacio Godoy Barbosa – 1985

Realiza su pregrado en la Universidad del Rosario y casi por azar, surge una vacante para la especialidad de medicina interna en el Instituto Nacional de Cancerología, programa de la Universidad Javeriana. En momentos en que estaba preocupado por la precariedad del servicio de quimioterapia y por los criterios de atención, cae en sus manos un artículo de *Seminars in Oncology* de 1977, en el que personal del Memorial Sloan Kettering de Nueva York, explica cómo debe ser un programa de formación de un médico internista en oncología clínica. Busca opciones y aprovecha una de esas becas de cooperación de países desarrollados para estudiar en el Instituto Gustav Roussy, en París. Con el francés que le enseñaron en el colegio San Luis Gonzaga de Ibagué, pasa el examen de rigor.

Con un contrato de contraprestación firmado con el mencionado instituto, se dispone a iniciar su especialización en oncología. Contrae matrimonio con Pilar Casasbuenas, también internista. El 3 de agosto de 1982 está en Vichy, perfeccionando su francés y aclimatándose a la cultura francesa. Inicia su especialidad entre octubre de 1982 y septiembre de 1984. Pilar hace gastroenterología y nace su hija mayor en París. Su tesis versa sobre tumores de ovario estadio III y la descripción de 120 casos consecutivos de tumores de testículo tratados con los entonces nuevos esquemas de poliquimioterapia descubiertos por Larry Einhorn.

Al regresar a Colombia el doctor Ospina al que nos referimos anteriormente, le informa que no hay traba-

jo para él. El doctor Godoy le recuerda el convenio de contraprestación de servicios que los ligaba, pero él no lo reconoce, convirtiéndose en el primer oncólogo desempleado del país. La suerte –que le sonríe a quien está preparado– interviene, pues el doctor Carlos Castro designado para iniciar labores en el Hospital Militar, decide sumarse al proyecto de la Fundación Santa Fe de Bogotá (FSFB). Por lo tanto, Godoy ocupa la vacante e inicia en el Hospital Militar en febrero de 1985. El programa de formación de hematología de esta institución, liderado por el doctor Leonel Ospina tenía mucho prestigio. No existía la contrapartida oncológica. El doctor Godoy decide implementarlo y es jefe del mismo. En 1987 ingresa el primer internista, hematólogo: el doctor Álvaro Gómez Díaz, quien se recibe en 1988 y ha desarrollado una ilustre carrera en Cali convirtiéndose en el primer hemato-oncólogo, educado en su totalidad en Colombia. Las siguientes generaciones incluyen a: Rafael Tejada, Juan Manuel Herrera, y Manuel Bermúdez (1989); Sara Jiménez (1990). 1991: Pedro Alejandro Reyes Almario, Juan Alejo Jiménez y Pedro Merchán. Con un hiato de unos años sin residentes, en 1994 se gradúa Julián Rivera. A partir de entonces, todas las vacantes han sido ocupadas, dos por año. El doctor Godoy estima que del programa del Hospital Militar han ejercido en el país aproximadamente 45 especialistas, contribución nada despreciable para la conformación de la mano de obra oncológica del país que se estima en unos 300 especialistas.

Además de su labor docente, el liderazgo del doctor Godoy se ha manifestado entre otras posiciones en la presidencia, en varias oportunidades, de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología, ACHO. La importancia de la ACHO en la oncología ha sido determinante. El doctor Godoy trabaja hoy junto con el doctor Esguerra en la Clínica Marly.

Carlos José Castro Espinoza – 1985

También egresado de la Universidad del Rosario, realiza medicina interna en el Hospital Militar. Su primera

inclinación era la geriatría, pero al rotar por radioterapia se da cuenta de la necesidad insatisfecha de los pacientes con cáncer. También nota que era imposible estudiar oncología en Colombia. Acude a la embajada canadiense y lo recibe el embajador en persona, a quien le explica que en Colombia no hay oncólogos, corre el año de 1979. El embajador, estupefacto ante la carencia de oncólogos en el país, le explica que debe presentar unos exámenes para poder estudiar en Canadá, que el doctor Castro aprueba. Aplica en Vancouver y se enrola en un programa de 4 años: dos de oncología y dos de hematología, entre 1980 y 1984. Obtiene el título de hematólogo y oncólogo de la British Columbia Cancer Agency y de la University of British Columbia. Decide regresar a Colombia por motivos familiares.

Cuando lo hace, a finales de 1984, le espera como paciente el ministro de defensa, Gustavo Matamoros. Le ofrecen trabajo en el Hospital Militar y como ya se mencionó, al mismo tiempo le ofrecen el puesto de oncólogo en el proyecto de la Fundación Santa Fe de Bogotá (FSFB). Acepta este último, en compañía del doctor Jorge Maldonado, un importante hemato-oncólogo que había sido jefe de servicio de la Mayo Clinic, en Rochester. Además, integraba el equipo, Hernando Sarasti, hematólogo de renombre a nivel nacional. En 1998, el doctor Castro se retira de la FSFB y se convierte en el primer oncólogo clínico director del INC. En 2002, durante el gobierno de Andrés Pastana, pasa a convertirse en viceministro de salud. Al respecto, dice: “aprendí cómo de manera milagrosa funciona, y no funciona el país.” Actualmente, trabaja en el diseño de políticas de la Liga Nacional de lucha contra el Cáncer. El doctor Castro es el primero en reconocer la autoridad indiscutible de oncólogos como Sandra Franco en cáncer de mama y Andrés Cardona en cáncer de pulmón, primeros heraldos de la subespecialidad dentro de la oncología en Colombia.

Considera que esta rama ha sufrido una transformación y resalta los resultados recientes de la inmunote-

rapia, con la posibilidad de mejorar la supervivencia a largo plazo para pacientes con cánceres metastásicos. También cree que la vacuna para el Virus de Papiloma Humano podría tener el potencial de erradicar cánceres como el de cérvix uterino. Sin embargo, le preocupa que, para un mejor manejo de esta enfermedad, aún no se tenga el acceso adecuado a tecnologías de vanguardia, que dado los beneficios que proporcionan, deben hacer parte del bagaje formativo de los profesionales en oncología en el país.

Juan Guillermo Restrepo Molina - 1989

Nacido en Medellín, hijo del reconocido pneumólogo Jorge Restrepo Molina, estudia medicina interna en la Universidad Javeriana. Antes de graduarse, ya había obtenido el cupo para entrenarse en esta especialidad en la Universidad de Wisconsin, con el auspicio del doctor Guillermo Ramírez, oncólogo colombiano que trabajó durante muchos años allí y era un embajador de buena voluntad para los médicos colombianos.

Recuerda que ya en ejercicio de su profesión, se entera de que va a ir a Bucaramanga el doctor William J. Harrington, a dar una conferencia sobre leucemia linfóide aguda. Este galeno –uno de los más grandes hematólogos norteamericanos del siglo XX– fue el creador del Latin American Training Program (LATP), que patrocina a estudiantes de latinoamérica para sus estudios en la Universidad de Miami, con el compromiso de regresar a su país de origen al terminar su formación. Esto con el fin de que sus egresados transfirieran el conocimiento adquirido en los Estados Unidos. El doctor Restrepo dialoga con él y después de cumplir todos los requerimientos, se va a una rotación de investigación de 3 meses a Miami, en 1981. Al igual que le pasó al doctor Esguerra, el doctor Darío Maldonado, lo estimula al estudio del cáncer: “el cáncer es el futuro,” le dijo.

Regresa a Colombia en 1983, y trabaja en el Hospital Militar por un tiempo como internista. Al año siguiente retorna a Miami, donde culmina la especialización formal en hematología, en 1986. Realiza entrenamiento en trasplante de médula ósea en el Fred Hutchinson Cancer Center de Seattle, con E. Donald Thomas, Premio Nobel de Medicina, virtual inventor del procedimiento. Se enfrenta a otro mundo, el de la medicina más avanzada sobre la tierra: Dos pabellones de 60 camas cada uno, todas de trasplante alogénico, pues era uno de los pocos centros en el mundo que lo ofrecía. El doctor Hickman, era el que insertaba los catéteres de su mismo nombre, los patólogos que describieron la enfermedad veno-oclusiva y otras complicaciones de la medicina de trasplante eran los mismos del servicio día a día. La rotación era intensa, turnos cada dos días, sin interrupción. Posteriormente, hace un entrenamiento similar en Birmingham para trasplante autólogo.

Cuando regresa a Miami, el doctor Harrington le dice: mañana inicia la especialidad de oncología. Cuenta también con el apoyo del finado Kasi Sridhar y la doctora Niramol Savaraj. Al haber sido seleccionado mediante un proceso “dedocrático”, se granjea la enemistad de muchos en el servicio de oncología del Jackson Memorial Hospital, en Miami. En 1987 fallece su padre de un agresivo cáncer de pulmón y también se enferma el doctor Harrington. El doctor Restrepo era uno de sus dos discípulos amados, pero infortunadamente, en otra coincidencia médica, el doctor Donald Temple –el otro– es diagnosticado con una variedad particularmente incapacitante de enfermedad de Parkinson. El doctor Harrington le confía el manejo de su práctica privada en Miami al doctor Restrepo. Una gran responsabilidad, ya que el prestigio profesional de Harrington atravesaba fronteras locales, estatales y nacionales. Un ejemplo de ello, es que fue él mismo quien se infundió suero de paciente con trombocitopenia, entonces idiopática. Después del experimento y casi costándole la vida al investigador, la trombocitopenia pasó a ser reconocida como de origen inmune.

Juan Restrepo asume el manejo de esa descomunal práctica hasta 1989, cuando por su situación migratoria se ve obligado a retornar a Colombia con su esposa y tres hijos.

Regresa a un país azotado por la violencia de la guerra contra el narcotráfico, tan solo unos días después de la bomba que mata al gobernador de Antioquia de entonces, Antonio Roldán, y unos días antes del magnicidio de Luis Carlos Galán. Cumpliendo una promesa hecha a su cónyuge llega a Medellín y después de varios intentos fallidos por conseguir trabajo en algunas universidades y hospitales, logra vincularse como internista en el Instituto de los Seguros Sociales. Sin embargo, estaba insatisfecho por lo que con el aval de su esposa, busca otros horizontes.

En 1991, durante un viaje a Bogotá, terminan ofreciéndole trabajo en la Fundación Santa Fe, compartiendo con Carlos Castro. A los 6 meses era jefe de hematología, y al año, del Servicio. La oncología sufre una transformación inesperada con la Ley 100 de diciembre de 1993; súbitamente, se amplía la cobertura para el tratamiento del cáncer. Uno de los aspectos importantes de esta evolución era la construcción del marco tarifario para el ejercicio de la profesión. Como presidente de la Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología (hoy la ACHO), el doctor Restrepo y su junta directiva, crearon los fundamentos que han permitido el ejercicio digno de esta especialidad.

Por circunstancias familiares, en 2006 debe regresar a los Estados Unidos y es contratado por el Hospital Walter Reese, pero la institución quiebra y se devuelve a Colombia en el 2009. Con el apoyo de la doctora Marcela Granados, se instala en Cali, en la Fundación Valle del Lili (FVL), donde aún se encuentra. Allí comienza un trabajo importante: la gestación del programa de formación de especialistas en hemato-oncología en 2014, uno de los cuatro que hay en el país y que al 2020 cuenta con 13 egresados.

Dentro de los hechos más importantes ocurridos durante su vida profesional, el doctor Restrepo considera que el mayor ha sido el liderazgo indisputable de la oncología clínica como eje del tratamiento del cáncer, en el marco de la multidisciplinariedad. El segundo, la Ley 100 de 1993 como un agente de cambio incuestionable, ya que el acceso universal a tratamiento es hoy la regla y esto no hubiera sido posible sin ella. El desarrollo de la tecnología oncológica con la terapia dirigida, la medicina de precisión y la inmunoterapia, constituye a juicio del doctor Restrepo, el tercer gran hito. Y sigue maravillándose por la pérdida de la brecha del conocimiento que significa la internet.

Luis Rodolfo Gómez Wolff - 1990

Médico cirujano de la Universidad Pontificia Bolivariana de Medellín. Comprende la importancia de la atención oncológica de primera mano, pues su padre fallece de un cáncer de próstata muy agresivo. Durante su entrenamiento en Medicina Interna en la Universidad de Antioquia tiene la posibilidad de asistir a la Clínica de Tumores del Hospital San Vicente de Paúl (HSVP) de la capital antioqueña, dirigida por el doctor Luis Norman Peláez, un cirujano oncólogo, amigo y compañero de carrera del doctor Gabriel Hortobagyi -el gran oncólogo de origen húngaro, quien llegó a ser jefe en ese entonces del servicio de oncología del M.D. Anderson en Houston y se había graduado como médico en la Universidad Nacional de Colombia en 1970. Es 1985, la era del Plan Nacional del Cáncer (PNC) mencionado anteriormente y el doctor Peláez le consigue al doctor Gómez la posibilidad de entrenarse en el M.D. Anderson en un programa de 5 años, pero él opta por el entrenamiento en oncología para internistas que se había abierto en el Instituto Nacional de Cancerología. Llega ahí en enero de 1988 para un programa de dos años en el que se desempeñaba como instructor de los otros residentes de oncología del programa propio del INC. En ese momento el único oncólogo de esa institución con título era el doctor Herman Esguerra.

El doctor Gómez rápidamente reconoce la necesidad de ampliar su formación, por lo que se pone en contacto con el doctor Guillermo Ramírez de la Universidad de Wisconsin, quien le consigue una rotación en dicha institución, pero no obtiene el permiso, por lo que continúa con su lucha para obtener una mejor oportunidad de formación, hasta que logra -en 1989- una rotación en la Fundación Santa Fe, por intermedio del doctor Carlos Castro.

Durante su estancia, es diagnosticado con un linfoma de Hodgkin, esclerosis nodular, bulky mediastinal, estadio IIA. Carlos Castro se convierte en profesor y médico tratante. Entre los dos deciden utilizar para su tratamiento un esquema del doctor Connors con bleomicina, vinblastina y metotrexate, que no incluía doxorubicina. En el momento no se disponía de Ondansetrón y el gran avance antiemético era el Pliticán. Así en medio de estudio y tratamiento simultáneos, su graduación como oncólogo se retrasa un poco hasta que termina exitosamente la radioterapia el 15 de enero de 1990. Debido a que algunos aspectos de la titulación estaban aún por definirse, termina por recibir el título por parte de la Universidad El Bosque, junto con el doctor Luis Carlos Martínez (en los anales del INC, la fecha de graduación del doctor Martínez es 25 de febrero de 1988).

Regresa a Medellín y con el apoyo del doctor Peláez, empieza a trabajar en el Centro de Investigaciones Médicas de Antioquia -CIMA-. Habla con su amigo de siempre, el doctor Rodrigo Botero, jefe de medicina interna del Instituto de los Seguros Sociales, donde lo contratan como internista, ya que el cargo de oncólogo no existía allí. Se le encarga el ala octavo sur de la Clínica León XIII y le asignan también un consultorio y una pequeña sala para quimioterapia ambulatoria. Allí conoce a Juan Guillermo Restrepo, también contratado como internista, con quien forja una sólida amistad.

Mientras tanto, surge en Medellín el proyecto de Clínica Las Américas, liderado por el doctor Orlando Garcés Picón. Adquieren un lote y conforman grupos de médicos a los que les venden parte del proyecto. El doctor Gómez, se suma al proyecto de manera independiente. El líder del área de cáncer, era el doctor Jorge Morales Gil, radioterapeuta. Después de un tiempo de estar trabajando juntos, Morales y Gómez consiguen un equipo de cobaltoterapia usado que traen de Bucaramanga, ya que buscaban evitar la dependencia de los equipos del PNC. Esta herramienta, unida a la presencia de oncología clínica con el doctor Gómez, además de cirujanos y radioterapeutas, dieron forma al concepto de la primera unidad de atención integral para el cáncer en Medellín. Surge así, en 1991, el Instituto de Cancerología de la Clínica las Américas (IDC). Debido a que la máquina de radioterapia llega antes de que se construyera la Clínica, se empieza a trabajar con él en una casa cerca de la sede principal de la Universidad Pontificia Bolivariana, donde también había una salita con 3 sillas para la administración de quimioterapia ambulatoria. Además de la importancia de la multidisciplinariedad, una de las directrices rectoras del IDC era que la quimioterapia sólo podía ser prescrita por oncología. Otro de los componentes fundamentales del IDC fue la incorporación del cuidado paliativo como uno de los pilares del tratamiento de pacientes con cáncer. Y, finalmente, un elemento también fundamental de la filosofía del IDC era que no son “machos, sino muchos”.

En la década de 1990, se incorporan al mencionado instituto entre otros, Alejo Jiménez (hemato-oncólogo), Amado Karduss Urueta (hematólogo formado en México), León Darío Ortiz (oncólogo), el autor y Alicia Henao (hemato-oncóloga formada en Miami). Esta entidad ejerció una hegemonía indiscutible en la oncología en Medellín. Posteriormente han surgido otras unidades con vocación de tratamiento integral que han cambiado el panorama de la ciudad, pero el liderazgo del IDC –hoy propiedad de un grupo pe-

ruano– sigue siendo indiscutible. Con satisfacción, el doctor Gómez, ve como su modelo de multidisciplinariedad e integralidad es emulado por diversos centros en Medellín como la Clínica VIDA, el Centro Oncológico de Antioquia, y la Clínica de Oncología Astorga. En ellos reconoce dignos competidores con propuestas apropiadas para el paciente con cáncer. Asimismo, reconoce una deuda infinita con quienes le ayudaron al logro de sus metas: los doctores Luis Norman Peláez, Luis Carlos Martínez y Carlos Castro.

John Jairo Franco Garrido – 1990

Termina medicina interna en la Universidad del Valle en Cali. Condiscípulo de Rodolfo Gómez en el programa de oncología para internistas en la Universidad El Bosque. Regresa a Cali donde estaba vinculado con la Universidad del Valle, así como en el proyecto de la Fundación Valle de Lili. En 1992 estudia cuidado paliativo algunos meses en Edmonton, Canadá, con el doctor Eduardo Bruera. Durante su ausencia, llega también a la Fundación Valle de Lili el doctor Álvaro Guerrero, oncólogo recién graduado del INC. Al regresar, trabaja en La Viga, un hospicio ya desaparecido. Hacia 1996, decide salir de la Fundación Valle de Lili, animado por las posibilidades que genera la iniciativa privada del Centro Médico Imbanaco. En 1998 forma la compañía Oncólogos Asociados de Imbanaco junto con los doctores Diego Noreña, Ricardo Gesund y Álvaro Guerrero, quien al poco tiempo se desvincula para formar Hemato-oncólogos de Imbanaco, con otros socios.

El doctor Franco reconoce cuatro hitos fundamentales en el ejercicio de la oncología durante su vida profesional. El primero, los adelantos médicos que han sido extraordinarios, comenzando con la patología, el diagnóstico molecular y tratamiento. El segundo, el reconocimiento de la importancia del cuidado paliativo, así como la terapia de soporte, pilares del bienestar del paciente con cáncer que han mejorado en forma dramática. Finalmente, la inmediatez de las comunicaciones

científicas, que proporcionan conocimiento en forma simultánea a todo el mundo, en contraste con las dificultades para su acceso en la era previa a la internet.

Vale la pena aquí realizar una breve reseña del primer oncólogo con título que ejerció de forma continua en Colombia. Se trata del doctor *Diego Noreña López*, egresado de la primera promoción de medicina de la Universidad del Valle en 1958, e internista de la Universidad de Cleveland, Ohio. Posteriormente, realiza estudios de oncología en la Universidad de Chicago, Illinois. En 1964 regresa a Colombia y se radica en Cali, donde desempeña diversos cargos: profesor ad-honorem por más de 20 años de la Universidad del Valle, miembro fundador y presidente de numerosas sociedades científicas nacionales e internacionales, fundador del servicio de cáncer del Instituto de los Seguros Sociales del Valle, de la Liga de Lucha contra el Cáncer en ese departamento y socio fundador del Centro Médico Imbanaco y de Oncólogos Asociados, de la misma institución. Fallece en noviembre de 2015.

Carlos Alberto Vargas Báez - 1992

Si alguien ha estado en el centro del desarrollo de la oncología en Colombia, ese es el doctor Carlos Vargas, quien además posee una memoria prodigiosa. Cuenta que mientras hacía turnos en la Unidad de Cuidados Intensivos en la Javeriana soñaba con ser neurólogo. Pero le dijeron que iba a tener trabajo asegurado si hacía oncología por estar en ese momento en pleno auge el Plan Nacional del Cáncer. Otro consejo que contribuye a su decisión es aquel del doctor Julio Enrique Ospina, patólogo, quien fuera director del INC y que le dice: “El cáncer va a cambiar. Sea oncólogo..., eso va a ir evolucionando... como usted es interno, aplique para la segunda promoción.” En ese entonces, el programa de medicina interna del INC era muy reputado, pues los residentes podían elegir cualquier sitio de rotación en el país para su entrenamiento. Aplica entonces al programa de cuatro años de oncología del

INC. Inicia en 1987 junto con Carlos José Narváez López y Andrés Ávila Garavito. Como ya es de esperarse, el doctor Vargas reconoce también la influencia decisiva que tuvo el doctor Luis Carlos Martínez, con quien entabla una entrañable amistad.

El doctor Vargas explica que el doctor Martínez era un médico general que trabajaba en el INC, al que se le había encomendado la función de administrar anestesia. Cuando llegan al país los primeros medicamentos oncológicos, sus colegas deciden que él era quien debía encargarse de eso, ya que ellos se dedicaban a operar o irradiar. Debido a que el doctor Martínez y el doctor Hortobagyi eran amigos del colegio, éste le consigue una rotación de ocho meses en el M.D. Anderson donde aprende los rudimentos de quimioterapia en la década de 1970. Cuando regresa al INC se dedica al servicio de quimioterapia, lo que explica el dicho: “la oncología en Colombia viene de la anestesia”.

Al terminar el entrenamiento, se expide al doctor Vargas el diploma como oncólogo de la Universidad El Bosque, sin embargo existía el inconveniente de que las instituciones no tenían en su nómina ese cargo, sino el de internista. La única solución era hablar con el jefe de la Universidad, el doctor Miguel Otero Bernal, quien reconoce inmediatamente el problema, y ofrece una solución: buscar la manera de obtener, además, el título de internista. Después de muchas consultas con las instituciones educativas pertinentes, el ICFES (Instituto Colombiano de Educación Superior) estipula que hay que hacer un año adicional (cinco en total), para obtener la doble titulación. Vargas realiza el año extra, solicitando que se le permita rotar en sitios por fuera del INC, basado en el precedente sentado por Rodolfo Gómez. Ya Juan Guillermo Restrepo y Carlos Castro laboraban en la Fundación Santa Fe; el doctor Vargas rota con ambos y se forma un lazo de amistad con sus profesores. Lo aceptan en rotación en el M.D. Anderson en Houston, y pasa 8 meses, (dos más que los requeridos para graduarse), en el centro

que ya es uno de los más importantes del mundo, donde es discípulo del doctor Vicente Valero, experto de talla mundial en cáncer de mama.

Inicialmente tiene dificultades para ejercer su especialidad, por lo que se desempeña en gran parte como internista. Al fallecer el doctor Martínez en 1993, su viuda acude a él, indicándole que era el sucesor designado y así, en medio de esta circunstancia tan particular, es como comienza su práctica oncológica propiamente dicha.

Carlos Vargas, como miembro de esa junta directiva de lo que hoy es la ACHO, participa en la elaboración del manual tarifario para los procedimientos oncológicos. Durante la presidencia del doctor Juan Guillermo Restrepo, los integrantes de esta entidad logran codificarlo en el Instituto de Seguros Sociales, hecho que ha trascendido hasta el día de hoy, tanto para el régimen contributivo, como para las empresas de medicina prepagada.

En 1995, entra a la FSFB cuando nombran a Carlos Castro como director del INC y posteriormente conforma equipo con el doctor Hernán Carranza. Ya en este siglo, hace parte de FICMAC –Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada al Cáncer– liderada por el doctor Andrés Cardona.

El doctor Vargas admite que la oncología empieza a ser considerada una disciplina relevante, primero, con el advenimiento de quimioterapias citotóxicas cada vez más efectivas en los años 90; luego, en la década del 2000, con la terapia biológica y dirigida y en esta última, con la inmunoterapia y la medicina de precisión.

Haroldo Estrada López – 1992

Tiene su primer contacto con el cáncer al ver padecer a su abuela esta enfermedad. Estudia medicina en la Universidad de Cartagena y en 1985 conoce al doctor Tiberio Alvarez, anestesiólogo antioqueño, que se convierte en el adalid del concepto de “morir con

dignidad” y del cuidado al final de la vida. Su inclinación era hacia el cuidado paliativo, pero éste no se podía estudiar en Colombia; lo más parecido era estudiarlo desde el marco de la oncología. Obtiene una beca de estudio en el Hospital Militar Central “Cosme Argerich” de Buenos Aires, Argentina. Recuerda que durante su entrenamiento siempre estaba de turno. También en Argentina, conoce al doctor Gustavo de Simone, especialista en cuidado paliativo de La Plata. Profundiza su interés por esta disciplina, nunca lejana a su quehacer profesional. El doctor Estrada ha tenido toda su vida una fuerte inclinación por la docencia. Igualmente se interesa por la hematología, bajo la guía del gran Santiago Pavlovsky.

Termina su entrenamiento en 1992 y regresa a Cartagena. La convalidación del título toma un año. Se vincula como docente en la Universidad de Cartagena, mientras poco a poco va construyendo una práctica oncológica desde su consultorio. También ha trabajado en diferentes instituciones como: Clínica Vargas, Clínica Blas de Lezo, Clínica Medihelp, Hospital Bocagrande y SOCAC. En la actualidad, labora en el Centro Radio Oncológico del Caribe.

En 1998 comienza la cátedra de oncología para estudiantes de medicina donde aplica sus conocimientos en educación. Logra amalgamar en su actividad docente su pasión por el cine, así como su constante preocupación por el sufrimiento al final de la vida con su curso de “bioética al final de la vida”. Con orgullo, menciona a alumnos que eligieron oncología clínica como especialidad, entre los que se encuentran Néstor Llinás y Ángela Zambrano. Inquieto, no convencional, amable y crítico, el doctor Estrada ha sido una influencia para la oncología colombiana.

Raymundo Patricio Manneh Amastha - 1994

Harto de ser médico general, le escribe a un amigo en el Hospital Militar Central “Cosme Argerich” de Bue-

nos Aires. Es aceptado y se radica en esa ciudad, en 1988. Lo siguen posteriormente su esposa e hijos. En Argentina, nace Daniela, la menor. Por coincidencia se encuentra como compañero de entrenamiento al doctor Haroldo Estrada, con quien había compartido el año rural. Como maestros reconoce a los doctores Ricardo Santos y Emilio Batagelj – verdaderas autoridades internacionales de la oncología. En el país austral, además de la especialidad, aprende a preparar medicamentos para infusión, conceptos básicos de bancos de medicamentos y aprovechamiento. Trabaja un tiempo en Buenos Aires, pero decide regresar a Colombia; al llegar a su Barranquilla natal en 1994, no encuentra verdaderas posibilidades laborales.

Centra su mirada en Valledupar, y realiza un estudio de mercado, encontrando que existía una enorme necesidad insatisfecha. En ese momento, todos los pacientes con cáncer de Valledupar se atendían en Bogotá. Conoce entonces al doctor Germán Morón, hematólogo formado en México, nacido en Valledupar. En 1996, con el doctor Morón forma la SOHEC (Sociedad de Oncología y Hematología del César). Alquilan un consultorio con una salita aledaña para la realización de quimioterapia, se preparan para la visita del Ministerio y del INC. El médico evaluador es el doctor Hernán Carranza, quien concede el visto bueno para la habilitación y se inicia el servicio de quimioterapia. Como cirujano oncólogo, recibe el apoyo del doctor Iván Zuleta. En el año 2001 llega el equipo de radioterapia, el primero en Valledupar. Los pacientes ya no tienen que salir de la ciudad para recibir tratamiento oncológico. El SOHEC es un éxito, con una relevancia cada vez mayor en la ciudad.

El doctor Manneh ha sido siempre un miembro muy activo de la ACHO, siendo su vicepresidente entre 2005 y 2009 y su presidente entre 2009 y 2013. Su compromiso fue determinante para el posicionamiento actual de la misma como la sociedad científica líder en oncología en Colombia. Gracias a su actuar con decisión y

con la ayuda del doctor Jorge Ignacio Morales Gil, en ese entonces miembro de la cámara de representantes, se logra detener el decreto de Emergencia Social de 2009, según el cual los médicos podían ser multados por prescripciones de alto costo, independientemente de la pertinencia técnico científica. La contribución genética del doctor Manneh a la oncología, continúa con su hijo Ray, oncólogo graduado del Instituto 12 de Octubre de Madrid, hoy en ejercicio en Valledupar y en Barranquilla.

El doctor Manneh ve una serie de amenazas para la atención de los pacientes con cáncer: un sistema de salud que confunde cobertura con acceso oportuno, que además es muy desigual en las diferentes zonas del país y en el que tendrían que tenerse en cuenta las particularidades regionales; la integración vertical de los aseguradores, que a su modo de ver, no redundaría en el mejor beneficio del paciente. A ello, le suma la necesidad de una integración de objetivos por parte de los oncólogos.

Gustavo Alberto Rojas Uribe – 1995

Egresado de la Juan N. Corpas, se inclina primero por la cardiología, pero por “serendipia” como él lo dice llega a la oncología. Se gradúa de medicina interna y oncología clínica en 1996 con el programa del INC y la Universidad El Bosque. Pasa un tiempo en el Instituto Tumori de Milán y se radica en su Pereira natal, siempre con la ilusión de construir una especie de INC descentralizado, con multidisciplinariedad e integralidad. Al llegar a Pereira asiste a las juntas multidisciplinarias de cáncer del Hospital San José. Aunque en la ciudad no había oncólogos titulados, le fue negado el acceso a los diferentes centros asistenciales.

Junto a los radioterapeutas Juan Carlos Arbeláez, Arturo López, y el oncólogo Nelson Belalcázar, forma la sociedad Oncólogos del Occidente, otro esfuerzo privado para la atención del cáncer. Adquieren el primer

equipo de radioterapia para la región y poco a poco logran la incorporación de radioterapia dentro de un modelo integral por intermedio de alianzas estratégicas con la Clínica los Rosales en 1999. En 2003 construyen la Clínica de Alta Tecnología en Pereira, dedicada al tratamiento del cáncer y en 2012 perfeccionan la atención integral con la Clínica Maraya. Oncólogos del Occidente ha construido sedes en Armenia, Manizales y Cartago, todas con el mismo enfoque multidisciplinario e integral. Además de centros oncológicos, el doctor Rojas y su grupo han conformado un excelente equipo de oncólogos y hemato-oncólogos, como son los doctores Jaime González Díaz, Diego Alberto Lopera, Julián Rivera y Esteban del Olmo. El éxito del modelo se evidencia en la participación dominante en el tratamiento del cáncer en los departamentos de Risaralda, Quindío y Caldas, con la participación de un grupo inversionista extranjero en 2017.

Sandra Ximena Franco Millán – 2009

Estudia medicina en la Universidad del Rosario y realiza su internado en la Universidad de Miami, bajo los auspicios del Latin American Training Program (LATP). Allí conoce al doctor Donald Temple, hematólogo, heredero del doctor Harrington. Toma los exámenes requeridos para poder realizar especialización en los Estados Unidos y los aprueba. Se presenta en el “matching program” e ingresa en 1992 a medicina interna en la Universidad de Miami. Durante los seis meses que tiene entre el match y el inicio de la especialidad, se dedica a hacer investigación en la que creía que iba a ser su especialidad: endocrinología, pero su paso por los hospitales asociados a la universidad da paso al amor por la hematología, muy desarrollada en esa institución.

En 1995 inicia fellowship en hematología-oncología, estimulada por los éxitos en muchos tumores, obtenidos mediante la quimioterapia de altas dosis con rescate de células madres hematopoyéticas (trasplante de médula ósea autólogo), que hacían pensar que su uso se podía

extender a tumores sólidos como el cáncer de mama. La doctora Franco estaba en el lugar correcto, porque el programa de hematología y trasplante de la Universidad de Miami era excelente. El director del mismo era el doctor Peter Cassileth, eminencia en leucemia aguda. El cáncer de mama reunía los atributos de ser una enfermedad endocrina y además, de ser susceptible a manejo hematológico. Todo parecía ir “sobre ruedas” hasta que en el verano de 1998, en el congreso de la American Society of Clinical Oncology, se presentan en sesión plenaria 5 estudios de trasplante autólogo en cáncer de mama que echaban por la borda tanto esas expectativas como el futuro laboral de la doctora Franco. Dos meses después termina el entrenamiento. Del mismo programa salimos: Álvaro Restrepo, quien no reside en Colombia, Alicia María Henao Uribe y el autor.

Casada con ciudadano norteamericano y con dos hijos, decide quedarse en los Estados Unidos y acepta trabajar en cáncer de mama en la misma universidad. Al poco tiempo es designada como líder del proceso. Luego trabaja con Charles Vogel, oncólogo e investigador prominente en cáncer de mama, de quien aprende de investigación clínica. La invitan a formar un centro dedicado a cáncer de mama en el condado de Broward –en el sur de la Florida– y asume el reto, que supera con creces, al crear 2, en compañía de la también oncóloga colombiana, Alejandra Pérez.

Por circunstancias personales, regresa a Colombia en 2009. Con su amplia experiencia, gesta junto al doctor José Fernando Robledo, mastólogo, la idea de la conformación de un centro para la atención de pacientes con cáncer de mama en la Clínica del Country, que la apoya, ampliándolo al tratamiento de todo tipo de cáncer. Nuevamente tiene éxito la idea de un tratamiento integral y multidisciplinario.

Actualmente, la doctora Franco continúa en la Clínica del Country dedicada a cáncer de mama y como jefe de servicio. Como oncóloga enfocada a una sola

patología ha podido desarrollar investigación clínica y ha traído a Colombia la posibilidad de incluir pacientes en prácticamente todos los estudios importantes en cáncer de mama, hecho que vale la pena destacar, ya que la convierte en pionera en el país de esta práctica, usual en Estados Unidos y Europa. El centro oncológico cuenta con otros especialistas referentes de la oncología colombiana como Carlos Vargas, Andrés Cardona, Hernán Carranza, Jorge Otero y Carlos Alberto Ortiz.

Andrés Felipe Cardona Zorrilla - 2010

Al igual que Sandra Franco, el también rosarista, Andrés Cardona opta por un internado poco convencional: internado especial en cáncer, su interés desde sexto semestre de medicina. Se acerca al doctor José Joaquín Caicedo, mastólogo que trabajaba en ese entonces en el INC, quien le dice: “hable con los oncólogos...”. Habla con Hernán Carranza, quien lo acepta. Es el año 1999. Posteriormente, realiza su servicio social en forma poco convencional: “rural” en investigación en el INC. Trabaja con Héctor Posso, Raúl Murillo, Alba Lucía Cómbita. Se convierte en asistente del editor de la revista del INC. Realiza su especialidad en medicina interna en la Universidad Javeriana. Finaliza oncología clínica en 2007 en el INC con la Universidad El Bosque. De curiosidad insaciable, necesita más; logra gestionar una beca para estudiar en Barcelona como Fellow en oncología torácica y neuro-oncología en el Instituto Catalán de Oncología - Hospital Germans Trias y Pujol/ICO Hospitalet, bajo la tutoría de Rafael Rosell, uno de los padres de la medicina de precisión en cáncer de pulmón. En forma simultánea obtiene el doctorado en filosofía en biología tumoral de la Universidad Autónoma de Barcelona. El quehacer en Barcelona es translacional. Se familiariza con las técnicas de biología molecular esenciales para la investigación y manejo de cáncer de pulmón de células no pequeñas. La crisis financiera de España hace imposible su permanencia en Barcelona, y regresa a Colombia en 2010.

Comienza a trabajar en la FSFB dedicado principalmente a cáncer de pulmón y neuro-oncología. Posteriormente, expande su práctica al Centro Oncológico de la Clínica del Country, también con una práctica monográfica en oncología torácica y neuro-oncología. También conforma con Carlos Vargas, Hernán Carranza y Jorge Otero, FICMAC, Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer, entidad líder en la genotipificación de tumores en Colombia, un requisito para la medicina de precisión, que inició con un secuenciador pequeño y hoy en día cuenta con varias máquinas de secuenciación de nueva generación, PCR, FISH y patología digital.

Lo que más entusiasma al doctor Cardona es el potencial de investigación de FICMAC. Durante su corta duración ha alcanzado posicionarse como grupo A1 de Colciencias, con varias líneas de investigación definidas. La Fundación cuenta con 200 publicaciones, 116 de ellas indexadas, por lo que su producción científica es de una magnitud sin precedentes en Colombia, incluyendo –entre otros– la importancia del virus del papiloma humano en el cáncer de pulmón. El doctor Cardona hace parte de CLICaP, un importante foco de investigación clínica en cáncer de pulmón y también es miembro de la Academia Nacional de Medicina. Estos logros hacen que el doctor Cardona sea el investigador radicado en Colombia de mayor impacto en la oncología. Sus iniciativas, incluyendo este artículo, son inspiración para todos.

Las oncogirls

Quien lea estas páginas podrá pensar que la contribución de la mujer a la historia de la oncología en Colombia es menor. Nada más lejos de ello; entre las oncólogas destacadas del país se encuentran la doctora Deisy Vargas Puentes, INC (1991), Alicia María Henao Uribe, hemato-oncóloga de la Universidad de Miami (1999); Ana Cristina Avendaño Rojas, Universidad de Costa Rica (2000) y Olga Marcela Urrego Meléndez,

Hemato-oncóloga del INC (2001). Más recientemente, encontramos a Luz Deisser Suárez, Elizabeth Osorio, María Elvira Montoya y muchas más. Como en toda la medicina, la contribución femenina al ejercicio de la oncología ha aumentado en forma significativa, particularmente en estos últimos años. Surgen las “oncogirls”, una hermandad de oncólogas jóvenes, que como explica Carolina López Ordoñez (oncóloga de la Universidad de Salamanca, que trabaja en Cali), las oncogirls son Sandra Franco, Ana Cristina Avendaño, Adriana Castaño, Laura Varela, Paola Jiménez, Marcela Vallejo, y Mariana Chávez. La dinámica de este grupo de excelentes profesionales se basa también en la generación de *esprit de corps* ante las adversidades personales y profesionales.

Otros centros de oncología en las regiones de Colombia

El liderazgo de la oncología colombiana se ha visto reflejado en el desarrollo de centros oncológicos de alto nivel en ciudades como Pasto, con el doctor Carlos José Narváez López - Instituto Cancerológico de Nariño (2001) y Clínica Oncológica la Aurora (2011); Medellín, con Rubén Darío Salazar, Alicia Henao, Andrés Ávila, y el autor, con la Clínica de Oncología Astorga (2004); Manuel González Fernández en Montería, IMAT (2008); Cúcuta, con el doctor Ricardo Plazas Patiño ONCOMEDICAL, entre otros. Esto ha significado, a diferencia de lo que sucede en otros países de Latinoamérica, que la prestación del servicio pueda darse con excelentes niveles de calidad, sin necesidad de la remisión a las grandes ciudades, proporcionándole a los pacientes con cáncer una atención óptima en sus regiones.

Discusión

Como se puede apreciar en las entrevistas, los primeros oncólogos del país tuvieron que hacer un esfuerzo extraordinario para obtener su entrenamiento en

la disciplina, lo que denotó en cada uno de ellos una férrea motivación, y una capacidad de adaptación a circunstancias difíciles. Una vez culminado el entrenamiento, muchos de ellos constataron que las puertas no estaban abiertas para el ejercicio profesional, y tuvieron que buscar – y a menudo construir ellos – su espacio laboral. También se aprecia la virtual ausencia del apoyo estatal en la trayectoria profesional de los pioneros en oncología en Colombia. El esfuerzo educativo y, posteriormente, el desarrollo profesional se basan en la capacidad de cada uno de ellos para realizar su “idea” en el ámbito privado. La construcción de centros de atención oncológica en las principales ciudades del país es el resultado de la iniciativa privada. Dos excepciones a la regla son el Instituto Nacional de Cancerología, y el Hospital Militar, ambos ejes fundamentales en la formación posterior de oncólogos en Colombia. La inmensa energía que significa la creación del propio entorno laboral se consume en la actividad empresarial como pre-requisito para la actividad asistencial. El enfoque multidisciplinario e integral es tal vez el aporte más importante que se reconoce en la primera ola de pioneros, y es el aspecto más disruptivo con la práctica anterior.

La abdicación del Estado en el proceso asistencial también se ve en el proceso investigativo. Al igual que en la conformación de centros oncológicos, la importante actividad investigativa queda supeditada a la iniciativa privada, y al auspicio de la industria farmacéutica. También aquí se encuentra una excepción con la conformación de un grupo de investigación auspiciado por Colciencias. Pese a estas dificultades, el desarrollo de la especialidad en Colombia ha sido sostenido, con extensión a las diferentes regiones del país. La conformación de cuatro centros de formación oncológica en Bogotá y Cali mitiga la dependencia de oncólogos formados en el extranjero como motor de la fuerza laboral oncológica en Colombia. La creación de focos de práctica monográfica en Bogotá, es la característica disruptiva de la segunda ola de pioneros. La práctica

monográfica facilita la generación de conocimiento, a través de la investigación. Estas entrevistas resaltan que los retos son diversos, en diferentes regiones. Los incentivos deben alinearse con esta realidad para que el acceso a atención de calidad sea menos desigual.

Como limitaciones a este estudio se pueden resaltar: selección hasta cierto punto arbitraria de los oncólogos entrevistados. Específicamente, existe la posibilidad de que uno o más oncólogos de relevancia igual o mayor que los entrevistados hayan quedado excluidos. Uno de ellos, el doctor Jaime Palma, oncólogo pionero –ya fallecido– que vivió en Cali hubiera merecido estar en este grupo. La responsabilidad final sobre los ausentes recae sobre el autor.

En conclusión, la historia oral de la oncología en Colombia es la historia de la construcción de una disciplina, prácticamente desde su comienzo hace menos de 40 años. Su avance se basa en esfuerzo y sacrificio en gran medida privado de unos pocos actores. Se ha alcanzado la posibilidad de formar en el país especia-

listas de buena calidad; así como la conformación de centros oncológicos multidisciplinarios e integrales en las diversas regiones.

Agradecimientos

Se agradece a Milena Fernández, comunicadora social y periodista, y Rubén Darío Salazar, hemato-oncólogo, por la enorme contribución en la edición, corrección de estilo, y redacción del texto de las entrevistas.

Por último, se agradece a cada uno de los entrevistados, incluyendo algunos que no fueron reseñados en el cuerpo del documento, como Ana Cristina Avendaño, Ricardo Brugés, Carolina López.

Recibido: Noviembre 25, 2020

Aceptado: Diciembre 15, 2020

Correspondencia:

Mauricio Lema

mauriciolema@yahoo.com

RESEÑA HISTÓRICA DE LAS INSTITUCIONES QUE CAMBIARON EL CURSO DE LA HISTORIA DEL CÁNCER (MSKCC, NCI, MDACC, GUSTAVE ROUSSY, NCI)

Diana Carolina Sotelo Rodríguez¹

Resumen

Descifrar los secretos históricos desconocidos de grandes instituciones que han cambiado la historia del cáncer, juega un papel importante para el origen de nuevas generaciones brillantes que con pequeños cambios logren generar un impacto vislumbrado por décadas. A continuación, se reconstruirá la evolución histórica de las diferentes instituciones que han marcado un hito que revolucionó la historia natural del cáncer. A pesar de la heterogeneidad de estas instituciones, se evidencian avances terapéuticos que en común construyen una influencia innegable en el abordaje multidisciplinario del cáncer.

Palabras clave: *Historia del cáncer; MD Anderson Cancer Center; National Cancer Institute; Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Gustave Roussy.*

HISTORICAL OVERVIEW OF THE INSTITUTIONS THAT CHANGED THE COURSE OF CANCER HISTORY (MSKCC, NCI, MDACC, GUSTAVE ROUSSY, NCI)

Abstract

Deciphering the unknown historical secrets of great institutions that have changed the history of cancer plays an important role in the origin of brilliant new generations that with small changes manage to generate an impact glimpsed for decades. Next, the historical evolution of the different institutions that have marked a milestone that revolutionized the natural history of cancer will be reconstructed. Despite the heterogeneity of these institutions, therapeutic advances are evidenced that together build an undeniable influence on the multidisciplinary approach to cancer.

Keywords: *Cancer history; MD Anderson Cancer Center; National Cancer Institute; Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Gustave Roussy.*

¹ Médico Especialista en Epidemiología con Maestría en Oncología Molecular. Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer, FICMAC. Grupo de investigación en Oncología Molecular y Biología de Sistemas (FOX-G), Universidad el Bosque. Bogotá, Colombia.

Introducción

Hacer un paso histórico por las diferentes instituciones que han trascendido en el abordaje integral del cáncer, es simplemente un viaje fascinante sobre las huellas de grandes mentes que dejaron un legado que ha servido de inspiración a las generaciones posteriores consiguiendo la inmortalidad en la memoria. Muchas de estas historias no pueden quedar en el olvido, muchos de sus protagonistas murieron probablemente sin saber el gran impacto que su dedicación o enfermedad le sirvió al mundo para cambiar la historia evolutiva de esta enfermedad. Quizás cause temor el ignorar historias que dan paso a la grandeza que sin la constancia del hombre no habrían logrado equilibrar un poco la lucha contra esta enfermedad. Mirar las huellas de implacables corazones que palpitaban por encontrar una cura y que siguen caminando en la mente de muchos para traer al mundo la esperanza de algún día encontrar la cura.

Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)

Aunque el cáncer es una enfermedad que ha existido durante siglos, no fue sino hasta la década de 1900 que las personas se unieron para crear asociaciones en contra del cáncer en todo el mundo. En el verano de 1884, el expresidente de los Estados Unidos, Ulysses S. Grant, desarrolló cáncer de garganta inoperable debido a décadas de tabaquismo. Para ese entonces el cáncer era considerado una vergüenza y una enfermedad altamente contagiosa similar a la sífilis. Sin embargo, fue hasta la muerte de este importante líder militar en Julio de 1885, que generó un cambio en la concepción de esta entidad y logró atraer el interés del público para tomar medidas que llevaran a encontrar la cura.

Fue así, como se reunió un grupo de prominentes neoyorquinos que incluían a John Jacob Astor III, su esposa Charlotte Augusta Gibbes y su prima Elizabeth

H. Cullum, quienes se ofrecieron a donar US\$200,000 para la construcción de un hospital que tratara exclusivamente el cáncer. En Mayo de 1884 sentaron la piedra angular del New York Cancer Hospital (posteriormente llamado Memorial Sloan Kettering Cancer Center), siendo el primer hospital exclusivo para el cáncer en la ciudad y el segundo en el mundo (1).

Para su construcción requirió el ingenio de mentes brillantes del momento como la del Arquitecto Charles Coolidge Haight, quien también construyó la Universidad de Yale, entre otros majestuosos edificios que remarcen en la historia arquitectónica americana. La primera parte del hospital fue diseñada exclusivamente para mujeres, motivados por el rechazo del Women's Hospital de New York de atender mujeres con cáncer. Se inició la construcción en la esquina suroeste de 106th Street y Central Park West. Desde su diseño se pensó en el beneficio de los pacientes que a futuro habitarían el espacio, erigiendo una estructura compuesta por cinco torres redondeadas conectadas entre sí por un edificio central, precisamente redondeadas para eliminar olores intensos causados por la enfermedad, ya que pensaban que las esquinas podrían predisponer a crecimiento de bacterias, “...los pacientes deben ser alojados en torres circulares para que el aire contaminado pueda circular más libremente y no quede atrapado en las esquinas” (2).

Por su parte, el presidente del Centro, Dr. Paul A Marks aseveró: “Probablemente nunca eliminemos el cáncer, pero nuestra mayor comprensión ya nos ha dado herramientas para intervenir, y dar ahora más que nunca esperanzas para los pacientes” (3). Luego, el médico del expresidente U. Grant, el Dr. Fordyce Barker, inaugura el hospital en diciembre de 1887 con las siguientes palabras: “... el cáncer no se debe sólo a la miseria, a la pobreza, ni a las malas condiciones sanitarias, ni a la ignorancia o los malos hábitos, sino también es una enfermedad que aflige a los cultos, a los ricos y a los habitantes de localidades saludables.” Precisamente una voz de alerta para cambiar la

errónea concepción de la enfermedad como motivo de vergüenza (4).

Uno de los más importantes filántropos para la construcción del Hospital fue Jhon Jacob Astor III, pero 4 meses luego de instaurar la piedra angular, en septiembre de 1884 muere su esposa de cáncer uterino. En su memoria, realiza una donación de US\$145.000 adicionales en 1888 para continuar con la construcción del pabellón para hombres en el mismo sitio. Otros de los personajes filántropos más importantes en la historia del MSLKC es el Sr. Jhon D. Rockefeller Jr., quién se involucró por primera vez con el hospital luego de que su joven novia, Elizabeth Dashiell, se encontrará con la muerte en 1891 a una edad temprana de 18 años por un cáncer metastásico muy agresivo (**Figura 1**).

“Bassie” como le decían de cariño, estaba de vacaciones viajando rumbo a Alaska cuando presentó un insignificante traumatismo en su mano derecha al quedar



Figura 1. John D. Rockefeller Jr. y Elizabeth Dashiell.

atrapada entre dos asientos de un carro Pullman. Esta contusión, solo genera una leve inflamación local pero la persistencia e intensidad del dolor la lleva a consultar a un joven cirujano, el Dr. William B. Coley del New York Hospital. Era un dolor intenso de predominio nocturno que alcanzaba intensidades moderadas a severas. Al principio se consideraba una osteomielitis y fue llevada a drenaje quirúrgico donde realizan lavado de la pequeña infección, sin embargo, evidencian detrás de la infección y adyacente al hueso una tumoración que su origen se presumía antes del accidente y al estar en crecimiento era el causal de los síntomas de Bassie. Coley realizó una biopsia esperando encontrar infección pero en su lugar encontró un tumor óseo conocido como sarcoma de células redondas (5).

Es en ese momento en el que se inicia una batalla campal en contra de la evolución del tumor, pero lamentablemente a pesar de todos sus esfuerzos, lo llevaron hasta la amputación de la extremidad superior derecha; no pudo evitar la progresión y metástasis de este tumor agresivo, así la joven novia del heredero muere a la edad de 18 años (6). Esta historia no quedó perdida en el tiempo ya que promovió grandes cambios rotundos en la historia del cáncer que ampliaremos a continuación.

Primero una gran donación por parte de la Familia Rockefeller al Hospital que permitió su traslado de locación al sitio en donde se encuentra hoy en día. En segundo lugar, el cirujano William Coley con su deprimente experiencia con Bessie Dashiell es motivado a buscar alternativas favorables de tratamiento para este tipo de tumores. Inicia con una exhaustiva investigación en los archivos del hospital en búsqueda de otros pacientes con sarcoma de células redondas, fue así como encontró la historia clínica de un paciente inmigrante alemán llamado Fred K. Stain de 31 años, que poseía un tumor muy parecido al de Bessie diagnosticado como sarcoma de células redondas en el cuello, el cual requirió 5 intervenciones quirúrgicas hasta declararlo inoperable y desahuciarlo.

Sin embargo, durante uno de los posoperatorios, presenta una grave infección de la piel conocida como erisipela, la cual requirió cubrimiento antibiótico intrahospitalario por muchas semanas y durante su evolución fue presentando de forma misteriosa una regresión de la masa tumoral cervical hasta salir del hospital libre de enfermedad. Al parecer, tras la infección en la piel, su cuerpo desarrolló una respuesta inmunitaria citotóxica que ayudó a combatir contra las células malignas y generar una reducción del tumor hasta el punto de la inexistencia, y finalmente salir victorioso de enfermedad. Incluso lo buscó en su vecindario encontrándolo con vida luego de 7 años de haber presentado la infección (7).

La interpretación del Dr. Coley ante este hecho, era que la infección bacteriana habría promovido de alguna u otra forma que el tumor se redujera, probablemente por la liberación de alguna “toxina” desconocida para ese entonces. El Dr. Coley descubrió que el caso de Stain no era el único, al contrario existían 47 casos registrados en la literatura que documentaban el efecto benéfico de las infecciones sobre los tumores, motivándolo a probar si infectar a los pacientes con el germen causal de erisipela podría inducir una regresión tumoral (8). De esta forma, realiza su primera inoculación en el año 1891 en un paciente drogadicto inmigrante italiano llamado Signor Zola, de 35 años con sarcoma de células fusiformes en la amígdala derecha, pero que debido al crecimiento tumoral comprometía la lengua y generaba obstrucción de la faringe, lo que impedía el paso de los alimentos, por lo que los médicos afirmaban le quedaban pocos días de vida (**Figura 2**).

Coley inoculó *Streptococcus pyogenes* directamente en el tumor con una frecuencia de 3 a 4 días durante 5 meses hasta inducir reacciones sistémicas o locales importantes. Finalmente, tras 62 inyecciones, Zola presentó escalofríos y fiebre elevada debido a la infección iatrogénica. Luego de 10 días de sufrir erisipela, el tumor de este hombre comenzó a reducir de tamaño y en dos semanas desapareció por completo. Comprobando de



Figura 2. Signor Zola. Sarcoma amígdala derecha.

esta forma su hipótesis de que el sistema inmunológico del paciente inoculado se activaba en contra del tumor luego de la acción febril. De acuerdo con los informes de seguimiento, Zola se mantuvo bien durante 8 años más antes de morir a causa de una recaída tumoral en su Italia natal. Con estas historias surge el inicio de la Inmunoterapia a pesar de que en su tiempo Coley recibió numerosas críticas porque, así como tuvo pacientes con éxito, también presentó pacientes con desenlaces no tan favorables, que morían a causa de la infección inducida.

Aun así, el Dr. Coley luego de tratar con la familia Rockefeller continuó en contacto con otros grandes filántropos de la época. Cabe mencionar su relación como consejero médico y amigo cercano de Collis Potther Huntington, un empresario estadounidense muy famoso por completar el primer ferrocarril transcontinental en los Estados Unidos, que muere en 1900. En 1902 logra motivar a su reciente viuda, la Sra. Arabella Huntington, a realizar una donación por US\$100.000 al General Memorial Hospital for the Treatment of Cancer and Allied Diseases (el hospital fue renombrado en 1899) en memoria de su esposo, estableciendo así el primer fondo de investigación del

cáncer en Estados Unidos, lo que dio un nuevo impulso al desarrollo de la investigación de nuevos tratamientos para combatir esta enfermedad. La donación al fondo se realiza en el año 1902 precisamente cuando el Hospital estaba siendo uno de los pioneros en el uso de rayos X en terapia contra el cáncer (9).

Como el hospital para ese entonces no contaba con las facilidades propicias ni con el personal para conducir proyectos de investigación en cáncer, las actividades de investigación financiadas por el fondo, fueron trasladadas al Laboratorio de Investigación en Patología Experimental Alfred Loomis de la Universidad de Cornell, bajo la dirección del Dr. James Ewing, un reconocido patólogo quien se encontraba realizando estudios sobre el linfoma en perros. Este fondo también financió muchas de las investigaciones del Dr. Coley, sin embargo, este encuentro de dos eminentes en la Historia de la Medicina, los conduce a una relación desafiante, en la cual el Dr. Ewing, luego se convertiría en el Director Médico del Memorial Hospital, hecho que aprovecharía para cancelar la financiación de las inoculaciones del Dr. Coley (5). El Dr. Ewing era un fanático defensor de la radioterapia para el tratamiento de todos los tumores óseos y rechazaba arduamente cualquier otra teoría para el tratamiento del cáncer, lo que influyó a que muchos de los trabajos del Dr. Coley fueran refutados por él y no se le dieran el reconocimiento que finalmente se dio más tarde. La Sociedad Estadounidense para el Control del Cáncer estuvo en contra de las Toxinas de Coley desde su formación en 1913 (10).

Los próximos 40 años del Dr. Coley fueron dedicados a mejorar su opción terapéutica, lamentablemente no todos los pacientes tuvieron los excelentes resultados de Zola, dos pacientes fallecieron por la erisipela, y en varios más la inoculación no tuvo ningún efecto sobre el tumor. De esta forma, con el paso del tiempo la toxina de Coley se fue dejando de utilizar para darle más abarcabilidad a la quimioterapia y a la radiación. Sin

embargo, Helen Coley Nauts, hija del Dr. Coley se encargó en redescubrir el trabajo de su padre luego de que falleciera y fundó el Cancer Research Institute, el cual existe hoy en día para avanzar en el campo de la investigación en inmunoterapia en cáncer.

El Dr. Ewing, por su parte, se hizo amigo de James Douglas, un ingeniero de minas, filántropo, con experiencia médica que compartía varias de las ideas de Ewing, juntos estaban convencidos en que el radio y el tratamiento con rayos X serían potencialmente benéficos y curativos en varios tipos de tumores; viajan por Europa para conocer un poco más acerca de este novedoso tratamiento. La motivación personal de Douglas era su hija única quien padecía de cáncer de seno y mantenía fervientemente la esperanza de encontrar la cura para su enfermedad. Así que, en 1913 decidió comprar una gran cantidad de radio y junto al Dr. Ewing convencen al Memorial Hospital de iniciar las investigaciones con este tratamiento siempre y cuando se nombrara a Ewing como presidente de la Junta Médica y posteriormente Director del Hospital (11,12).

Su caso más memorable, es el de una niña de 14 años que padecía de un osteosarcoma en el radio, teniendo en cuenta que este tipo de tumores se caracterizaban principalmente por ser radio-resistentes, el tratamiento de elección para la época era la amputación. Sin embargo, el Dr. Ewing quería tratarla de una manera menos cruenta, así que inicialmente recibió 8 inoculaciones de la Toxina de Coley sin eficacia, por lo que pasó a recibir 12.760 mCi-hr de radio cada 2 semanas por 3 dosis, obteniendo curiosamente una respuesta completa. Es en este momento cuando el Dr. Ewing considera que se trataba de un tipo de tumor diferente al osteosarcoma, la evolución de la niña fue satisfactoria hasta presentar a los dos años una nueva recaída tumoral, sobre la cual se realiza una biopsia y el Dr. Ewing la describe como “*endoteloma difuso óseo*” el cual, tiempo después sería identificado como Sarcoma de Ewing.

Las descripciones de este tumor las deja plasmadas en su contribución académica más influyente: *Neoplastic Disease: A textbook on Tumors* (1920), un tratado integral sobre el cáncer con el cual fundó la oncología como una subespecialidad médica y poco después interviene como fundador de la revista *Cancer Research*. Es importante mencionar que también fue fundador de la *American Association for Cancer Research* y la *American Cancer Society*. Finalmente muere en 1943 a la edad de 76 años por un cáncer de vejiga. Su legado en la historia del cáncer sin duda alguna ha sido uno de los más memorables y muchas de sus percepciones siguen siendo hoy tomadas como referente, gracias a su visión de los centros oncológicos integrales, como el Memorial Hospital, el cual era la sombra alargada de Ewing, fiel reflejo de cómo una institución influye notoriamente para cambiar la historia natural de una enfermedad (13).

En 1936 el hospital es trasladado a su ubicación actual en York Avenue, en un terreno donado por John Rockefeller Jr. Luego, en 1940 dos antiguos ejecutivos de General Motors, Alfred P. Sloan y Charles Kettering, unieron fuerzas para establecer el Sloan Kettering Institute dedicado a la investigación biomédica y posteriormente, en 1960 se une al hospital formando el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, el cual sigue hoy en día siendo reconocido como uno de los mejores hospitales para la atención del cáncer en Estados Unidos y una de las instituciones más prestigiosas del mundo.

MD Anderson Cancer Center (MDACC)

Fue creado en 1941 como un centro de investigación y hospital oncológico en pleno apogeo de la Segunda Guerra Mundial, gracias a la generosa filantropía de Monroe Dunaway Anderson, quien siempre se mostró sensible con el cáncer al ver morir a su sobrino de leucemia en 1936. Inicialmente dio origen a la Fundación MD Anderson. Este filántropo fue un importante banquero y comerciante de algodón de Jackson dueño

de la empresa algodonera más grande del mundo. Sin embargo, muere y no alcanza a dejar plasmado por escrito su ideal de la construcción del hospital, pero sus fideicomisarios decidieron destinar gran parte del dinero a la atención médica de la población en Texas, Houston. Posteriormente los fideicomisarios deciden entregar US\$500.000 para ese propósito con la condición de que el hospital debía llevar el nombre de Monroe Dunaway Anderson y se ubicaría en Houston (14).

Inician actividades en el terreno de una antigua empresa petrolera, con la misión declarada de “Hacer historia del cáncer”, logrando desde sus inicios brindar tratamientos y tecnología diagnóstica de vanguardia. Fue en este centro, donde se realizaron las primeras preservaciones del tejido sano de los pacientes que eran llevados a cirugía. También lideraron el movimiento que obligó a las compañías de seguros a cubrir los costos de la rehabilitación del cáncer.

A principios de la década de 2000, el MD Anderson fue el principal centro de ensayos clínicos para medicamentos de precisión que se enfocan en los tumores con abordaje molecular. En la actualidad, MD Anderson es uno de los centros oncológicos más grandes del mundo, con más de 21.000 empleados, recientemente clasificado como el hospital número uno para la atención del cáncer por el US News and World Report.

Con el actual presidente, el Dr. Ronald DePinho, el MD Anderson se ha convertido en el líder nacional en inmunoterapia, luego de que contrató a Jim Allison, quien identificó un freno en el sistema inmunológico, y luego diseñó un medicamento para liberarlo para que las defensas del paciente puedan atacar el cáncer, haciéndolo merecedor del Premio Nobel. La investigación del MD Anderson Cancer Center ha dado como resultado numerosos descubrimientos que se han convertido en estándares de atención en muchos tipos de tumores y que han salvado la vida y mejorado la supervivencia de millones de pacientes con cáncer en todo el mundo.

The National Cancer Institute

Diferentes investigadores y especialistas en cáncer se unieron para presentar sus testimonios y exponer la incidencia del cáncer en los Estados Unidos ante el Comité de Comercio del Senado a inicios del año 1930, expresando la inminente necesidad de una Clínica Nacional para la atención de la población más vulnerable afectada por cáncer. Como resultado de estos movimientos activistas, se presentó un proyecto de ley específico para la creación del NCI aprobado por el 75 ° Congreso de los Estados Unidos firmado por el presidente Franklin D. Roosevelt el 5 de agosto de 1937. El motivo principal de su creación se debió al incremento en el número de casos nuevos de personas afectadas por esta enfermedad, la cual se pensaba era similar a una sentencia de muerte diferida, convirtiéndose así de gran interés para la salud pública. Incluso diferentes Estados ya habían aprobado leyes que buscaban promover la investigación y brindar atención integral al paciente oncológico.

La ley de 1937 estableció al Instituto Nacional del Cáncer (NCI) como la agencia principal del gobierno federal para abordar las necesidades de investigación y capacitación para la causa, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer. A partir de recursos del estado y fuentes de financiación externa se inició la apertura del Instituto que incluía no solo el abordaje integral del paciente sino también la revisión y aprobación de solicitudes de subvenciones para apoyar investigaciones prometedoras sobre el cáncer y cooperar con las agencias estatales de salud en la prevención, el control y la erradicación del cáncer. Para el desarrollo de la estructura del programa contó con Consejeros Eminentes como el Dr. Ewing del Memorial Hospital (15).

Posteriormente se dio el lugar para la creación de la Ley Nacional del Cáncer de 1971, firmada por el presidente Richard Nixon y en la que se daba origen al Programa Nacional de Cáncer, el cual le daba mayor autoridad

al director del NCI para crear nuevos centros oncológicos y programas de formación de personal, incluso podría presentar presupuesto anual directamente al presidente de los Estados Unidos sin intermediación del Instituto Nacional de Salud. Desde entonces el NCI ha establecido un banco internacional de datos de investigación sobre el cáncer que recopila los resultados de la investigación sobre el cáncer hasta el momento y también juega un papel principal en potenciar la investigación al conceder diferentes becas de investigación para diagnóstico y el desarrollo de nuevos tratamientos prometedores para el manejo de esta enfermedad.

Desde su creación ha sido partícipe de notables descubrimientos que han cambiado la evolución del cáncer. Uno de los más destacados es la creación del Centro para Genómica del Cáncer en el 2011, el cual ha sido responsable del Atlas Genómico del Cáncer y otras iniciativas genómicas.

Gustave Roussy Institute

Este es el primer Centro de tratamiento para el Cáncer en el continente europeo, el cual inició como un Instituto especializado en cáncer dentro del hospital Paul-Brousse en Villejuif (París-Francia), creado por el profesor franco-suizo Gustavo Roussy en 1926, quien era un especialista en anatomía patológica que luchaba arduamente por integrar la atención al paciente con la investigación y docencia, convirtiéndolos en pilares misionales de la institución. El Dr. Roussy es considerado el padre de los conceptos de la disciplina transversal y la atención multidisciplinaria. Se ha posicionado como una institución referente de la oncología a nivel mundial, que reúne a más de 2.500 profesionales en un campus dedicado exclusivamente al abordaje de pacientes con todo tipo de tumores. En 1980 se desprende del hospital y ocupa un nuevo edificio donde se encuentra actualmente. Recientemente, de acuerdo la clasificación del World's Best Specialized Hospitals 2021 de la revista Newsweek, ocupa la quinta posición a nivel mundial

de los mejores hospitales oncológicos del mundo y el primer hospital fuera de los Estados Unidos (16).

Cada una de las instituciones que hemos reseñado tienen historias personales o familiares relacionadas con encuentros cercanos con el cáncer que se convierten en una motivación sobre todo en las familias adineradas de apoyar la ciencia para continuar el arduo trabajo de lograr mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por esta enfermedad. La historia de estas instituciones se entrelaza con el entendimiento del cáncer en sí mismo.

Referencias

1. Rusch HP. The beginnings of cancer research centers in the United States. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1985[consultado 24 octubre];74(2):391–403. Disponible en : <https://academic.oup.com/jnci/article/74/2/391/903937>
2. The New-York Cancer Hospital; Laying The Corner-Stone Of A Much-Needed Institution. - The New York Times [Internet]. [consultado 17 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/1884/05/18/archives/the-new-york-cancer-hospital-laying-the-cornerstone-of-a-much-needed.html>
3. A Hospital Celebrates 100 Years In The Battle To Vanquish Cancer - The New York Times [Internet]. [consultado 17 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/1984/05/17/nyregion/a-hospital-celebrates-100-years-in-the-battle-to-vanquish-cancer.html?searchResultPosition=1>
4. Streetscapes/Central Park West Between 105th and 106th Streets; In the 1880's, the Nation's First Cancer Hospital - The New York Times [Internet]. [consultado 24 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2003/12/28/realestate/streetscapes-central-park-west-between-105th-106th-streets-1880-s-nation-s-first.html?pagewanted=all>
5. Levine DB. The hospital for the ruptured and crippled: William Bradley Coley, third surgeon-in-chief 1925-1933. *HSS J* [Internet]. 2008 [consultado 26 octubre 2020];4(1):1–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1888599/>
6. Coley WB. Contribution To The Knowledge Of Sarcoma.. *Ann Surg* 1891;14(3):199–220
7. Coley WB. The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins (the Mixed Toxins of the Streptococcus erysipelas and the Bacillus prodigiosus). *Proc R Soc Med* .1910[consultado 22 octubre 2020];3(Surg_Sect):1–48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1961042/>
8. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J* [Internet]. 2006 [consultado 28 octubre 2020];26:154–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1888599/>
9. MRS. C.P. HUNTINGTON'S GIFT.; Presents \$100,000 to General Memorial Hospital for Treatment of Cancer and Allied Diseases. - The New York Times [Internet]. [consultado 22 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/1902/05/24/archives/mrs-cp-huntingtons-gift-presents-100000-to-general-memorial.html>
10. TimesMachine: December 20, 1944 - NYTimes.com [Internet]. [consultado 26 octubre 2020]. Disponible en: <https://timesmachine.nytimes.com/timesmachine/1944/12/20/86890672.html?pageNumber=21>
11. Huvos AG. James Ewing: Cancer man. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 1998 [consultado 28 octubre 2020];2(2):146–8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S109291349880052X>
12. Leffall LSD. James Ewing, MD: Contemporary Oncologist Exemplar: The James Ewing Lecture. *Arch Surg* [Internet]. 1987 [consultado 28 octubre 2020];122(11):1240–3. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/592758>
13. Del Regato JA. James Ewing "Oncology ... the most complex and fascinating field of pathology." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1977[consultado 26 octubre 2020];2(1–2):185–98. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0360301677900293>
14. A Brief History of MD Anderson Cancer Center | The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 3e | AccessMedicine | McGraw-Hill Medical [Internet]. [consultado 29 octubre 2020]. Disponible en: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1772§ionid=121827967>
15. Heller JR. The national cancer institute: A twenty-year retrospect. *J Natl Cancer Inst*. 1957;19(2):147–90.
16. Cardiology [Internet]. [consultado 29 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.newsweek.com/worlds-best-specialized-hospitals-2021>.

Recibido: Octubre 29, 2020

Aceptado: Noviembre 30, 2020

Correspondencia:

Diana Carolina Sotelo Rodríguez
investigaciones@ficmac.org

LA CARGA DEL CÁNCER A NIVEL MUNDIAL: PATRONES PARA LA TOMA DE DECISIONES

Marion Piñeros¹, Jérôme Vignat¹, Carolina Wiesner², Isabelle Soerjomataram¹

Resumen

En este artículo presentamos un panorama general de la carga de cáncer a nivel mundial por grandes áreas geográficas. Utilizamos la información disponible en la base de datos de GLOBOCAN 2018 además de información de registros de cáncer de base poblacional seleccionados.

Los más de 18 millones de casos nuevos y 9 millones de muertes anuales, se distribuyen mostrando una gran variabilidad por regiones y por tipo de cáncer. Se estima que uno de cada cinco hombres y una de cada 6 mujeres desarrolla un cáncer en su vida. Las diferencias temporales y geográficas reflejan cambios y diferencias en las causas de aparición del cáncer y muertes que apuntan a un potencial para reducir la carga del cáncer. El incremento futuro que se espera de la carga de cáncer implica la necesidad de compromisos y planificación de medias para su control, así como la generación de datos de alta calidad en distintos niveles.

Palabras clave: *Neoplasias; epidemiología; vigilancia sanitaria; incidencia.*

1 Sección de Vigilancia del Cáncer, Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer, Cancer Surveillance Section, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.
2 Directora general, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

THE GLOBAL CANCER BURDEN: PATTERNS FOR DECISION-MAKING

Abstract

In this article, we present an overview of the global cancer burden by world region using national cancer estimates from the GLOBOCAN 2018 database complemented by information from selected population-based cancer registries.

There were 18 million new cancer cases and 9 million deaths in 2018 with marked regional variation across cancer sites worldwide. One in five men and one in six women is expected to develop cancer in their lifetime. Observed temporal and geographical differences in cancer risk and deaths reflect variation in causes of cancer and access to health care that highlight the potential to reduce the burden of cancer. The expected increase in the future cancer burden implies the need for commitments and planning, as well as the provision of high-quality data to support monitoring and evaluation of cancer control plans.

Keywords: *Neoplasms; Epidemiology; Public Health Surveillance; Global Health; Incidence.*

Introducción

Las enfermedades no transmisibles (ENT) y entre ellas el cáncer, constituyen actualmente la principal causa de mortalidad a nivel mundial. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016, el cáncer está entre las primeras tres causas de muerte prematura (antes de los 70 años) en todos los países excepto siete (1, 2). En general, los cambios en incidencia y mortalidad por cáncer obedecen a distintos factores, entre ellos cabe resaltar los cambios demográficos (el envejecimiento y el crecimiento de la población), los cambios en la prevalencia y distribución de los principales factores de riesgo de cáncer así como cambios en el acceso a servicios de salud. En gran medida estos cambios están asociados con el nivel de desarrollo socioeconómico de cada país y de sus respectivas regiones. En muchos países se observa en los últimos años una disminución de las tasas de mortalidad por

accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria, lo que también conlleva a que el cáncer ocupe una posición predominante en los perfiles de mortalidad (1). Sin embargo, es importante recalcar que en el análisis más detallado de incidencia y mortalidad por cáncer hay una variabilidad muy importante dependiendo de la localización específica (tipo de cáncer) y las agrupaciones que se usan en los análisis comparativos.

El incremento en la carga actual y las predicciones esperadas del cáncer y de las otras enfermedades crónicas han conllevado a diversos compromisos internacionales, orientados al control de estas enfermedades, lo que implica necesariamente la producción de datos fiables para su seguimiento y monitoreo. Por ejemplo, el convenio marco de Lucha contra el Tabaco ha estimulado la realización de encuestas de tabaquismo en muchos de los países signatarios (3), quienes deberán asimismo medir el impacto analizando entre otras, las

tendencias en la mortalidad por cáncer de pulmón. Los objetivos de desarrollo sostenible de las Naciones Unidas incluyen como una de las metas reducir la mortalidad prematura por ENT en un tercio para 2030 (4). La Resolución sobre el cáncer de la 70a Asamblea Mundial de la Salud en 2017 insta a los Estados miembros a recopilar datos poblacionales de alta calidad de incidencia y mortalidad del cáncer como un objetivo específico (5). Más recientemente, la estrategia de eliminación del Cáncer de cuello uterino de la OMS, fijó una meta de incidencia de 4 por 100.000 para dejar de considerarlo problema de salud pública en un país (6).

En el presente artículo, presentamos un panorama muy general de la carga de cáncer (incidencia y mortalidad) a nivel mundial según grandes áreas, incluyendo en ocasiones una comparación con las cifras de Colombia.

Adicionalmente, llamamos la atención de los lectores sobre los indicadores más comúnmente usados en salud pública para describir la carga de cáncer, enfatizando la importancia en las diferencias entre los datos de estimaciones estadísticas de aquellos que son reportados por los registros de cáncer de base poblacional.

Materiales y métodos

Estimaciones de incidencia y mortalidad

Las estimaciones de incidencia y mortalidad, así como las proyecciones de carga provienen de la base de datos GLOBOCAN 2018 y están disponibles en línea en el Observatorio Global del Cáncer (gco.iarc.fr). Las fuentes y métodos utilizados para compilar las estimaciones en GLOBOCAN 2018 se han detallado previamente (7). Cabe aclarar que GLOBOCAN utiliza las mejores fuentes de datos disponibles de incidencia y de mortalidad por cáncer en un país determinado. Por lo tanto, la validez de las estimaciones nacionales y

de áreas geográficas depende del grado de representatividad y la calidad de la información de la fuente utilizada.

El sitio web del Observatorio Global del Cáncer incluye facilidades para la tabulación y visualización gráfica de la base de datos GLOBOCAN para 185 países y 36 cánceres (así como para ‘todos los cánceres’) por edad y sexo para 18 grupos de edad (0 a 4, 5 a 9 años, ..., 80 a 84 y > 85 años).

En este artículo, la situación a nivel mundial la describimos utilizando las siguientes 22 grandes subregiones geográficas definidas por Naciones Unidas para fines estadísticos (UNSD)(8): África del Norte, África del Sur, África Media, África Occidental, África Oriental, América del Norte, Centroamérica, El Caribe, América del Sur, Asia Central y Meridional, Asia Occidental, Asia Oriental, Asia Sudoriental, Europa Central y Oriental, Europa del Norte, Europa del Sur, Europa Occidental, Australia y Nueva Zelanda, Melanesia, Micronesia y Polinesia. Para efectos comparativos incluimos también Colombia en algunas figuras.

Además de presentar información para ‘todos los cánceres’, que excluyen el melanoma no cutáneo (ICD-10 C00-97, excepto C44), nos centramos en las seis formas más frecuentes de incidencia y mortalidad por cáncer: estómago (C16), colon y recto (incluido ano, C18-21) pulmón (incluida la tráquea, C33-34), mama femenina (C50), cuello uterino (C53) y próstata (C61).

Incidencia observada

Los datos de incidencia observada son producidos por registros de cáncer de base poblacional (PBCR). Aunque los PBCR pueden abarcar poblaciones nacionales, con mayor frecuencia y particularmente en países de menor desarrollo económico cubren áreas subnacionales, usualmente áreas urbanas seleccionadas. La publicación periódica de la Agencia Internacional de In-

investigación en Cáncer (IARC) *Incidencia de cáncer en los cinco continentes*, contiene datos de incidencia de cáncer de PBCR, los que han sido sometidos a escrutinio y cumplen con unos requisitos mínimos de calidad.

La incidencia es el número de casos nuevos que ocurren en un período y área geográfica específicos, expresado como un número absoluto de casos por año o como una tasa cruda por 100.000 personas por año.

Para permitir comparaciones entre países y regiones del mundo ajustamos las tasas por edad (9). Usamos dos medidas de estandarización directa, a saber: *la tasa estandarizada por edad* (TEE) utilizando la población estándar mundial (Segi) y el riesgo acumulado (hasta la edad de 74 años), definido como el riesgo de por vida de desarrollar o morir de cáncer en ausencia de causas de muerte competitivas.

Tendencias

Los datos de tendencias temporales de incidencia utilizados en este artículo corresponden a incidencia observada en registros poblacionales de cáncer seleccionados que están disponibles en *CI5Plus (Cancer Incidence in Five Continents)*(10) al igual que los de la población correspondiente. Nos enfocamos en la región de las Américas con datos de los registros poblacionales de Chile (Valdivia), Colombia (Cali), Costa Rica y Estados Unidos de Norteamérica (EEUU- SEER), que cuentan con series temporales largas de datos de alta calidad.

Para las tendencias de mortalidad correspondientes a estos países usamos la base de datos de mortalidad de la OMS (7) que contiene la información provista por los países y que tiene un ajuste por subregistro.

Al presentar las tendencias temporales de las TEE de incidencia y mortalidad, las fluctuaciones anuales aleatorias se suavizaron por país, sexo y sitio del cáncer mediante regresión de Loess. Los gráficos de

tendencias están presentados en escala logarítmica y no necesariamente usando la misma escala para incidencia y mortalidad.

Resultados

Carga del cáncer a nivel mundial

A nivel mundial se estimaban 18,1 millones de casos nuevos de cáncer y 9,6 millones de muertes en 2018. Algo más de la mitad de los casos nuevos y de las muertes corresponden a hombres (52% y 56% respectivamente) (Tabla 1).

El mayor número de casos nuevos de cáncer está en Asia Oriental, el conjunto de subregiones de Europa y Norteamérica, que representan 31%, 23% y 13 % de los casos nuevos, respectivamente. Las tasas (TEE por 100.000) de incidencia para 'todos los cánceres' son consistentemente más altas en hombres que en mujeres, 218,6 *versus* 182,7 respectivamente (Tabla 2). El riesgo promedio de desarrollar un cáncer de por vida, es de 22,4% en hombres y 18,3% en mujeres. Las tasas de mortalidad también son más altas en los hombres, con una TEE de 122,7 por 100.000, que contrasta con la de mujeres que es de 83,1 por 100.000. El riesgo de morir por un cáncer es de 12,7% en hombres y 8,7 % en mujeres.

Hay una gran variabilidad en la incidencia entre regiones. Mientras que en Australia /Nueva Zelanda la tasa de incidencia en hombres es de 571,2 por 100.000, en África occidental es 95,7 por 100.000. En mujeres el rango está entre 362,2 en Australia/Nueva Zelanda y 95,9 en Asia Central meridional (Tabla 1).

En Colombia la tasa de incidencia de todos los cánceres tiene una TEE (por 100.000) de 185,7 en hombres y de 175,9 en mujeres respectivamente, más baja que las observadas para América del Sur (TEE de 220,0 en hombres y 195,2 en mujeres).

Tabla 1. Incidencia y mortalidad por cáncer (Casos, tasas estandarizadas por edad por 100.000 y riesgo acumulado) en el mundo, según áreas geográficas. Hombres y mujeres, 2018.

Area geográfica	POBLACION (miles)		INCIDENCIA						MORTALIDAD					
	Hombres	Mujeres	Hombres			Mujeres			Hombres			Mujeres		
			Casos	TEE	RA (%)	Casos	TEE	RA (%)	Muertes	TEE	RA (%)	Muertes	TEE	RA (%)
África del Norte	119461	118324	134627	138,9	14,7	148592	137,3	13,9	98874	102,1	10,6	81880	76,9	8,2
África Media	83985	84553	41407	101,8	10,6	54328	109,2	11,2	30852	79,5	8,0	37911	80,9	8,7
África Occidental	192309	189672	90232	95,7	10,1	139227	122,0	12,7	63968	72,1	7,4	89364	83,6	9,1
África Oriental	215198	218445	129476	112,5	11,6	202701	150,7	15,2	94731	87,0	8,9	136237	107,6	11,4
África del Sur	32347	33627	50814	230,5	22,3	63768	196,1	18,5	30106	142,4	13,5	31564	98,3	9,8
América del Norte	180174	183671	1274306	387,6	36,3	1104479	322,1	30,3	367738	104,2	10,8	330528	80,7	8,6
Centroamérica	89153	90463	115751	139,3	14,5	141031	149,7	14,9	57609	67,4	6,8	61559	64,2	6,9
El Caribe	21844	22311	57728	213,1	22,4	54205	182,9	18,3	34354	117,4	11,7	28721	89,5	9,3
América del Sur	211216	217025	509014	220,0	22,4	535003	195,2	19,1	253762	107,3	10,8	236753	81,1	8,4
Colombia	24329	25136	47876	185,7	19,0	54017	175,9	17,2	22741	87,5	8,7	23316	73,4	7,6
Asia Central Meridional	1009203	954112	859799	97,5	10,6	879698	95,9	10,0	619488	70,9	7,8	547695	60,6	6,6
Asia Occidental	141856	129253	210004	190,1	19,9	189873	154,6	15,5	130276	120,5	12,8	91681	74,3	7,8
Asia Oriental	846480	807403	3108655	238,4	24,2	2513712	192,0	18,9	2136217	159,6	16,4	1320517	89,8	9,4
Asia Sudoriental	327313	328324	478093	156,1	16,3	511098	142,5	14,5	345482	113,8	11,9	285708	79,7	8,6
Europa Central y Orienta	137381	154572	612026	280,1	29,4	628031	216,5	22,0	385301	171,0	18,8	314145	92,0	10,2
Europa del Norte	51690	53071	366351	344,6	33,1	319741	295,0	28,0	146289	118,4	11,6	127334	88,7	9,1
Europa Occidental	95679	98394	752802	363,5	34,9	617530	292,1	27,7	307423	130,0	13,3	240932	84,4	8,8
Europa del Sur	74788	78261	516339	319,5	31,8	416842	247,0	23,7	246579	131,5	13,5	175475	76,2	7,9
Australia/Nueva Zelanda	14676	14845	140821	571,2	49,1	92952	362,2	33,3	33374	109,8	10,8	25873	78,4	8,1
Melanesia	5346	5170	6840	197,3	20,8	8539	203,6	19,8	4375	133,3	13,9	4882	120,7	12,5
Micronesia	268	264	528	204,6	21,3	455	160,3	16,5	370	145,6	14,6	262	90,6	9,4
Polinesia	351	340	805	241,7	26,6	734	204,3	21,1	472	142,2	15,5	366	99,0	10,8
Mundo	3850719	3782100	9456418	218,6	22,4	8622539	182,7	18,3	5385640	122,7	12,7	4169387	83,1	8,7

* TEE: Tasas estandarizadas por edad; RA riesgo acumulado.

		INCIDENCIA				MORTALIDAD											
		Hombres				Mujeres				Hombres				Mujeres			
CIE-10	Cáncer Localización	Casos	TC	TEE	RA (%)	Casos	TC	TEE	RA (%)	Muertes	TC	TEE	RA (%)	Muertes	TC	TEE	RA (%)
C00-06	Labio, cavidad oral	246420	6,40	5,8	0,7	108444	2,9	2,3	0,3	119693	3,1	2,8	0,3	57691	1,5	1,2	0,1
C07-08	Glándulas salivares	29256	0,8	0,7	0,1	23543	0,6	0,5	0,1	13440	0,3	0,3	0,0	8736	0,2	0,2	0,0
C09-10	Orofaringe	74472	1,9	1,8	0,2	18415	0,5	0,4	0,0	42116	1,1	1,0	0,1	8889	0,2	0,2	0,0
C11	Nosofaringe	93416	2,4	2,2	0,2	35663	0,9	0,8	0,1	54280	1,4	1,3	0,1	18707	0,5	0,4	0,0
C12-13	Hipofaringe	67496	1,8	1,6	0,2	13112	0,3	0,3	0,0	29415	0,8	0,7	0,1	5569	0,1	0,1	0,0
C15	Esófago	396999	10,4	9,3	1,2	172335	4,6	3,5	0,4	357190	9,3	8,3	1,0	151395	4,0	3,0	0,4
C16	Estómago	683754	17,8	15,8	1,9	349947	9,3	7,0	0,8	513555	13,3	11,7	1,4	269130	7,1	5,2	0,6
C18-21	Colon y recto	1026215	26,6	23,6	2,7	823303	21,8	16,3	1,8	484224	12,6	10,8	1,1	396568	10,5	7,2	0,7
C22	Hígado	596574	15,5	13,9	1,6	244506	6,5	5,0	0,6	548375	14,2	12,8	1,5	233256	6,2	4,6	0,5
C23-24	Vesícula biliar	97396	2,5	2,2	0,2	122024	3,2	2,4	0,3	70168	1,8	1,6	0,2	94919	2,5	1,8	0,2
C25	Páncreas	243033	6,3	5,6	0,7	215885	5,7	4,0	0,4	226910	5,9	5,2	0,6	205332	5,4	3,8	0,4
C32	Laringe	154977	4,0	3,7	0,5	22445	0,6	0,5	0,1	81806	2,1	1,9	0,2	12965	0,3	0,3	0,0
C33-34	Pulmón	1368524	35,5	31,5	3,8	725352	19,2	14,6	1,8	1184947	30,8	27,1	3,2	576060	15,2	11,2	1,3
C43	Melanoma piel	150698	3,9	3,5	0,4	137025	3,6	2,9	0,3	34831	0,9	0,8	0,1	25881	0,7	0,5	0,1
C45	Mesotelioma	21662	0,6	0,5	0,1	8781	0,2	0,2	0,0	18332	0,5	0,4	0,0	7244	0,2	0,1	0,0
C46	Sarcoma de Kaposi	28248	0,7	0,7	0,1	13551	0,4	0,3	0,0	13117	0,3	0,3	0,0	6785	0,2	0,2	0,0
C50	Mama	0	0	0,0	0	2088849	55,2	46,3	5,0	0	0,0	0,0	0,0	626679	16,6	13,0	1,4
C51	Vulva	0	0	0,0	0	44235	1,2	0,9	0,1	0	0,0	0,0	0,0	15222	0,4	0,3	0,0
C52	Vagina	0	0	0,0	0	17600	0,5	0,4	0,0	0	0,0	0,0	0,0	8062	0,2	0,2	0,0
C53	Cuello uterino	0	0	0,0	0	569847	15,1	13,1	1,4	0	0,0	0,0	0,0	311365	8,2	6,9	0,8
C54	Cuerpo de utero	0	0	0,0	0	382069	10,1	8,4	1,0	0	0,0	0,0	0,0	89929	2,4	1,8	0,2
C56	Ovario	0	0	0,0	0	295414	7,8	6,6	0,7	0	0,0	0,0	0,0	184799	4,9	3,9	0,4
C60	Pene	34475	0,9	0,8	0,1	0	0,0	0,0	0,0	15138	0,4	0,4	0,0	0	0,0	0,0	0,0
C61	Próstata	1276106	33,1	29,3	3,7	0	0,0	0,0	0,0	358989	9,3	7,6	0,6	0	0,0	0,0	0,0
C62	Testículo	71105	1,8	1,7	0,1	0	0,0	0,0	0,0	9507	0,2	0,2	0,0	0	0,0	0,0	0,0
C64-65	Riñón	254507	6,6	6,0	0,7	148755	3,9	3,1	0,4	113822	3,0	2,6	0,3	61276	1,6	1,2	0,1
C67	Vejiga	424082	11,0	9,6	1,1	125311	3,3	2,4	0,3	148270	3,9	3,2	0,3	51652	1,4	0,9	0,1
C70-72	Sist nervioso central	162534	4,2	3,9	0,4	134317	3,6	3,1	0,3	135843	3,5	3,2	0,3	105194	2,8	2,3	0,2
C73	Tiroides	130889	3,4	3,1	0,3	436344	11,5	10,2	1,0	15557	0,4	0,4	0,0	25514	0,7	0,5	0,1
C81	Linfoma Hodgkin	46559	1,2	1,2	0,1	33431	0,9	0,8	0,1	15770	0,4	0,4	0,0	10397	0,3	0,2	0,0
C82-86, C96	Linfoma No Hodgkin	284713	7,4	6,7	0,7	224877	5,9	4,7	0,5	145969	3,8	3,3	0,3	102755	2,7	2,0	0,2
C88+C90	Mieloma multiple	89897	2,3	2,1	0,2	70088	1,9	1,4	0,2	58825	1,5	1,3	0,1	47280	1,3	0,9	0,1
C91-95	Leucemia	249454	6,5	6,1	0,6	187579	5,0	4,3	0,4	179518	4,7	4,2	0,4	129488	3,4	2,8	0,3
C00-97	Todos los cánceres	9 456 418	245,6	218,6	22,4	8 622 539	228,0	182,7	18,3	5 385 640	139,9	122,7	12,7	4 169 387	110,2	83,1	8,7

* TC: Tasas Crudas; TEE: Tasas estandarizadas por edad; RA: riesgo acumulado; todos los cánceres excepto melanoma del piel (C00-97 excl. C44).

La Figura 1 muestra para hombres y mujeres en conjunto los cinco principales cánceres tanto en incidencia como en mortalidad en el mundo. En hombres, los principales cánceres incidentes son el cáncer de pulmón (14,5%), próstata (13,5%) y colorrectal (10,9%) seguidos por cáncer de estómago (7,2%) e hígado (6,3%). En cuanto a la mortalidad, una tercera parte de las muertes se debe a cáncer de pulmón y de hígado (22% y 10,2% respectivamente). Le siguen el cáncer de estómago (9,5%) y colorrectal (9%) (Tabla 2).

En mujeres, algo más de la mitad de los casos nuevos de cáncer (53,9%) corresponden a cáncer de mama (24,2%), colon y recto (9,5%), pulmón (8,4%), cuello uterino (6,6%) y tiroides (5,1%). Un patrón similar se observa en la mortalidad: 15% de las muertes son por cáncer de mama, seguidas por pulmón (13,8%), colorrectal (9,5%) y cuello uterino (7,5%).

Para todos los cánceres, con excepción del cáncer de tiroides y el de vesícula biliar, las tasas de incidencia en hombres son más altas que en mujeres (Tabla 2).

Principales cánceres según áreas geográficas

Cáncer de mama

Se esperan anualmente en el mundo más de dos millones de casos nuevos y más de 600.000 muertes por este cáncer en mujeres; el riesgo acumulado de tener un cáncer de mama de por vida es de 5,0% y el de morir es de 1,4% (Tabla 2).

La incidencia más baja se encuentra en las distintas regiones de África (con excepción de África del Sur) con tasas (TEE) cercanas a 30 por 100.000, mientras que la incidencia más alta está en Australia/ Nueva Zelanda, en Europa y en Norte América donde las TEE oscilan entre los 80,3 y 94,2 por 100.000. A su vez, la variabilidad en las tasas de mortalidad no es muy alta, con un rango entre 8,6 (en Asia Oriental) y 25,5 (en Melanesia y Polinesia). En Colombia la TEE de incidencia de este cáncer es de 44,1 por 100.000 y la de mortalidad de 11,9 por 100.000, tasas más bajas en comparación

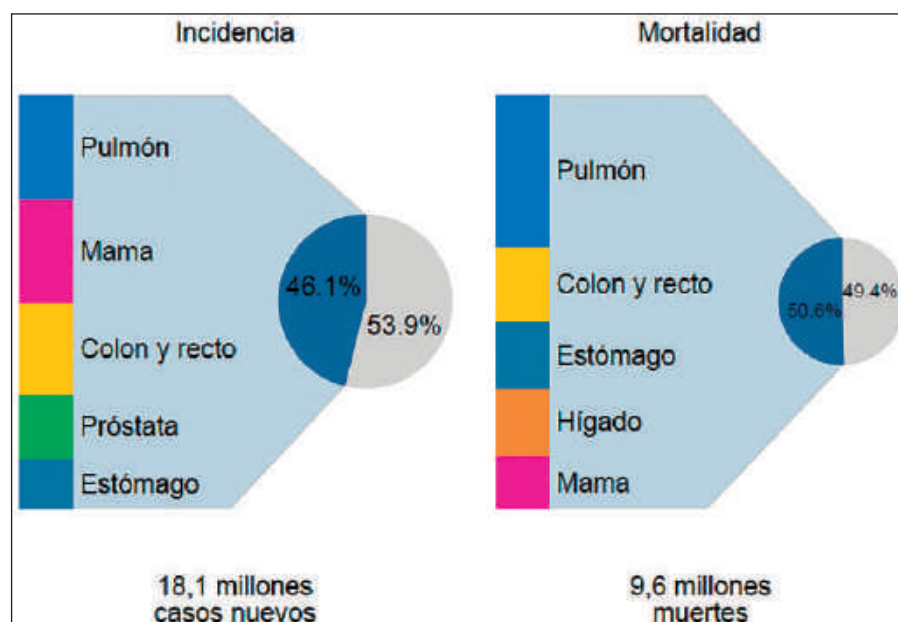


Figura 1. Incidencia y mortalidad por cáncer en el mundo, 2018, principales cánceres.

con las de América del Sur (56,8 por 100.000 y 13,4 por 100.000, respectivamente) (Figura 2a).

Cáncer de próstata

A nivel mundial se esperan cada año (2018) cerca de 1,3 millones nuevos diagnósticos de este cáncer, que constituye el más frecuente en hombres después del cáncer de pulmón. El número de muertes anuales se estima en 360.000 (Tabla 1).

Mientras que en Australia/Nueva Zelanda la TEE de incidencia es de 86,4 por 100.000, en Asia Central Meridional es de 5,0 por 100.000. La variabilidad entre regiones en la tasa de mortalidad por este cáncer es menor, con un rango que va de 26,8 por 100.000 en África del Sur y 3,3 por 100.000 en Asia (Centro Sur) (Figura 2ª).

Cáncer de colon y recto

El número de casos nuevos de cáncer de colon y recto que son diagnosticados cada año en el mundo supera los 1,8 millones de casos. Las muertes anuales son cerca de 900.000. El riesgo acumulado de tener un cáncer en esta localización antes de los 74 años de edad es 2,8 % en hombres y 1,8% en mujeres (Tabla 2).

Las tasas de incidencia de cáncer de colon y recto indican una gran variabilidad por regiones con tasas que son hasta seis veces más elevadas en Australia/Nueva Zelanda que en Asia Central Meridional (36,7 por 100.000 y 4,9 por 100.000, respectivamente). La mortalidad varía entre 3,6 por 100.000 en Asia Central Meridional y 11,1 por 100.000 en Australia y Nueva Zelanda. En Colombia la tasa de incidencia de este cáncer es de 15,8 por 100.000 y la de mortalidad de 7,6 por 100.000. Estas tasas están por debajo de las tasas para América del Sur (Figura 2ª).

Cáncer de pulmón

Con algo más de 2 millones de casos nuevos anuales y 1,7 millones de muertes anuales el cáncer de pulmón ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad a nivel mundial. La tasa de incidencia, estandarizada por edad, es de 31,5 por 100.000 en hombres y de 14,6 por 100.000 en mujeres, con tasas similares en mortalidad: 27,1 en hombres *versus* 11,2 en mujeres (Tabla 2).

Por regiones, las tasas de incidencia más altas están en Polinesia, Micronesia, América del Norte, además de Asia Oriental y Europa Occidental, variando entre 38,1 por 100.000 y 33,9 por 100.000. La incidencia más baja se observa en tres regiones de África y en América Central. A su vez, las TEE de mortalidad oscilan entre 35,5 en Micronesia y 1,7 por 100.000 en África Occidental, siendo en general similares a las de incidencia. En comparación con las regiones analizadas, Colombia tiene TEE 100.000 de incidencia y mortalidad de 10,1 y 9,0 por 100.000, respectivamente, que son relativamente bajas comparadas con las de la región (Figura 2b).

Cáncer de estómago

A nivel mundial se diagnostican cerca de 1 millón de casos nuevos anuales de cáncer de estómago. El riesgo acumulado de por vida en hombres es de 1,9% y en mujeres 0,8%. La incidencia muestra claramente una tasa sobresaliente (de 22,4 por 100.000) para Asia Oriental en comparación con las tasas de las demás regiones; también la tasa de Colombia (TEE 12,8 por 100.000) es notoriamente alta. Australia y las distintas regiones de África muestran consistentemente las tasas de incidencia más bajitas cercanas a 4 casos nuevos por 100.000 habitantes. La mortalidad con cerca de 780.000 muertes al año, varía entre 1,8 en Norteamérica y 15,9 (Asia Oriental) (Figura 2b).

Cáncer de cuello uterino

Con más de 550.000 casos nuevos cada año y cerca de 300.000 muertes anuales, el cáncer de cuello uterino constituye el cuarto cáncer más frecuente en las mujeres después del cáncer de mama, colon y recto y pulmón. Las regiones geográficas con las tasas de incidencia más altas son África del Sur y África Oriental (TEE de 43,1 por 100.000 y 40,1 por 100.000 respectivamente) y las de tasas más bajas, Asia occidental y Australia/Nueva Zelanda con tasas (TEE por 100.000) de 4,1 y 6,0 respectivamente. A su vez, las tasas de mortalidad más altas se encuentran en África Oriental y África Occidental (de 30,0 y 23,0 respectivamente) y las más bajas en Australia/ Nueva Zelanda (1,7 por 100.000), América del Norte (1,9 por 100.000), Europa del Norte (2,1 por 100.000) y Europa Occidental (2,1 por 100.000) (Figura 2b).

Tendencias de incidencia y mortalidad

Las Figuras 3 y 4 muestran las tendencias en la incidencia y mortalidad por cáncer de mama y cuello uterino respectivamente. Las tasas de incidencia son las reportadas por RCBP seleccionados en algunos países de las Américas desde 1980; las de mortalidad corresponden al país. Las tasas de incidencia de cáncer de mama en EE. UU son -como se observó anteriormente- mucho más altas y muestran una tendencia al incremento hasta comienzos del 2000 cuando decrecen y se estabilizan en los últimos años. En Colombia (Cali), Chile (Valdivia) y Costa Rica tienen una tendencia clara al incremento, aunque en Colombia (Cali) se observa un leve descenso a partir de 2005. A su vez, mientras la mortalidad muestra un descenso importante en EE. UU y un leve descenso en Chile, hay una clara tendencia al incremento tanto en Costa Rica como en Colombia.

El cáncer de cuello uterino muestra una tendencia al descenso de su incidencia y mortalidad en todos los

países; en Chile (Valdivia) hay un incremento abrupto en los dos últimos años. El descenso en la mortalidad de Chile, Costa Rica y Colombia es más acentuado a partir de 1995, pero muestra una muy leve estabilización en los últimos dos años.

Proyecciones de carga 2040 - América del Sur, Centroamérica y El Caribe

La Figura 5 muestra la carga estimada en 2018 y el incremento esperado en la misma para América del Sur, Centroamérica, y El Caribe en las siguientes décadas. Asumiendo que las tasas permanezcan sin cambio y teniendo en cuenta los cambios demográficos y de incremento poblacional, se estima que el número de casos nuevos diagnosticados anualmente en esta región pasará de 1,4 millones de casos en 2018 a 2,5 millones de casos nuevos anuales en 2040, o sea un incremento de 78%. El mayor incremento porcentual se espera en Centroamérica (90,5%), seguido de América del Sur (76,2%) y El Caribe (55,2%).

Discusión

Las cifras presentadas en este artículo ilustran claramente la enorme carga que, con más de 18 millones de casos nuevos y 9 millones de muertes anuales, constituye el cáncer a nivel mundial. Igualmente, la enorme variabilidad que hay en la incidencia y mortalidad por regiones, por tipo de cáncer, así como las variaciones que hay en el tiempo en estos dos indicadores. Estas diferencias temporales y geográficas reflejan cambios y diferencias en las causas de aparición del cáncer, y muertes que apuntan a un potencial para reducir la carga del cáncer que se espera aumente en el futuro.

La mitad de los casos nuevos y las muertes ocurren en las distintas subregiones de Asia, lo que en gran medida se explica por el volumen de la población residente de este continente. En contraste, las tasas de incidencia que reflejan el riesgo de desarrollar un cáncer en una

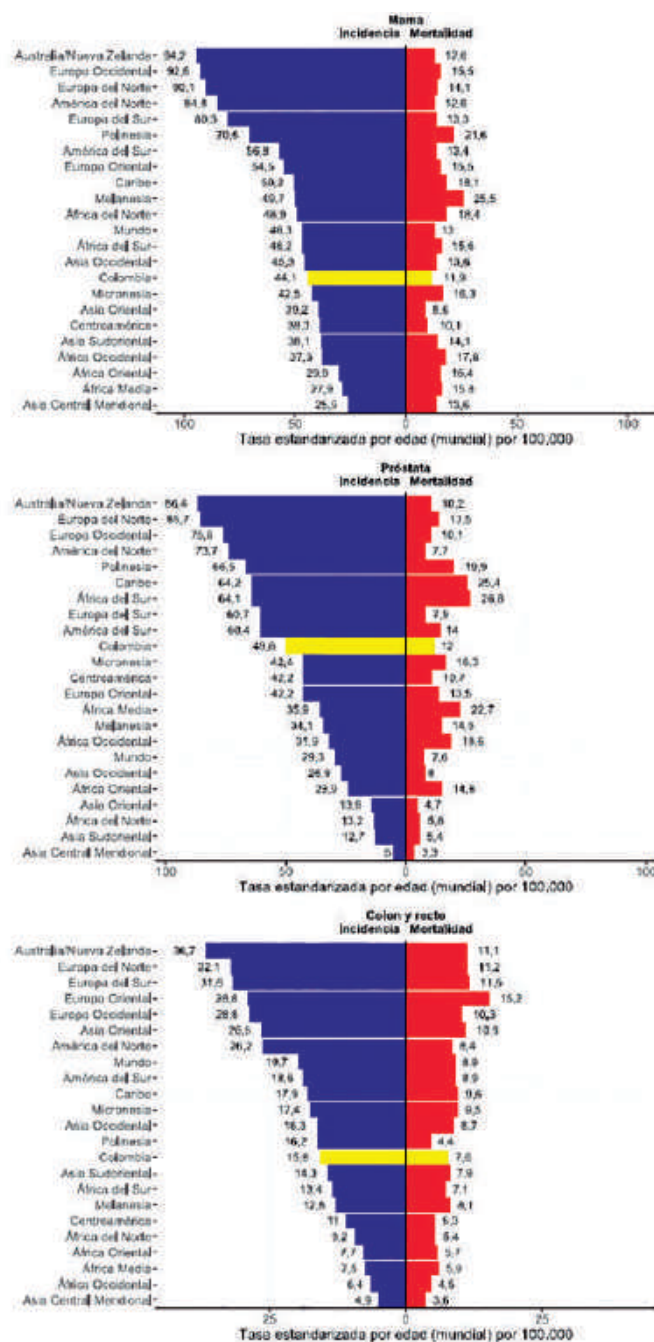


Figura 2a. Incidencia y mortalidad de cáncer de mama, próstata, y colon y recto según áreas geográficas del mundo, 2018.

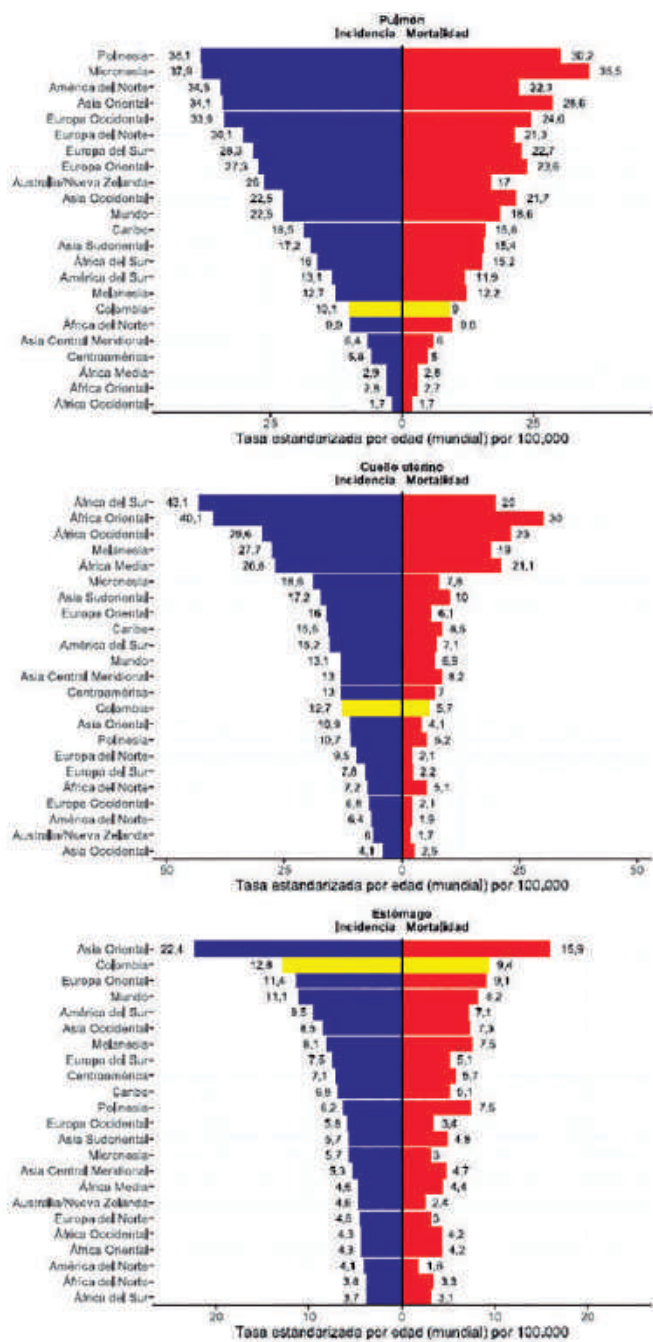


Figura 2b. Incidencia y mortalidad de cáncer de pulmón, cuello uterino y estómago según áreas del mundo, 2018.

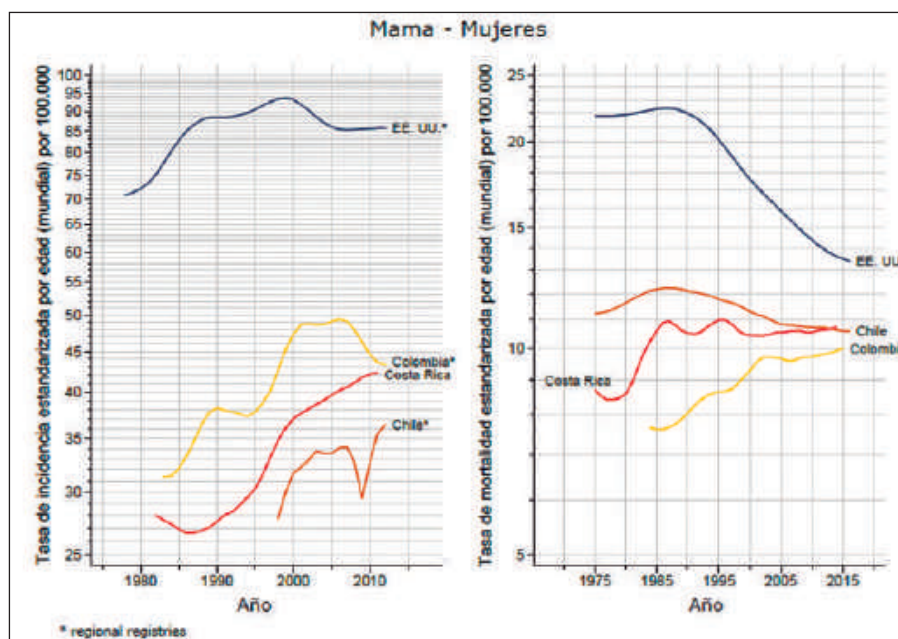


Figura 3. Tendencias en la incidencia (registros de cáncer seleccionados) y mortalidad por cáncer de mama. Mujeres, 1980-2021 (FALTA AÑO).

Nota: tener en cuenta que las escalas de las TEE de incidencia y mortalidad son diferentes.

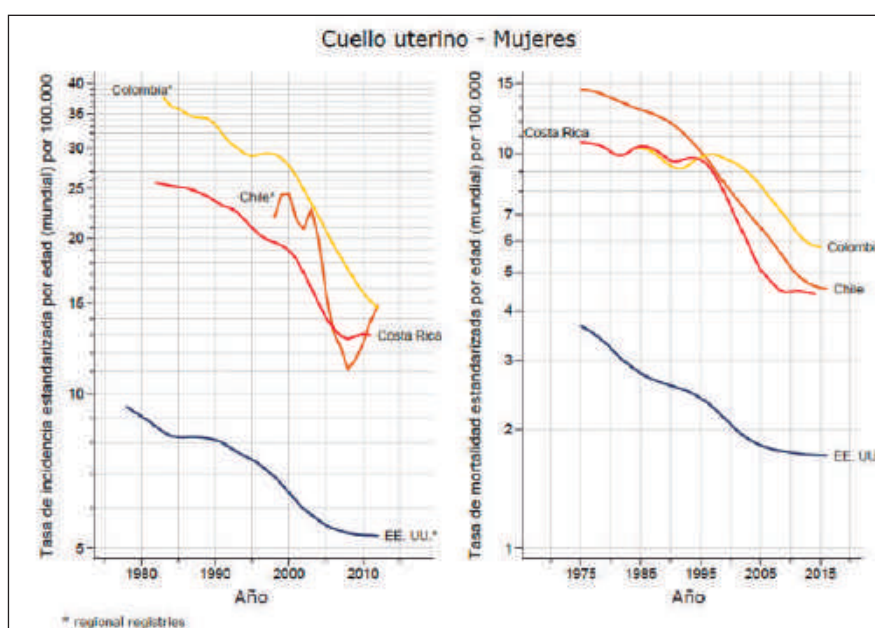


Figura 4. Tendencias en la incidencia (registros de cáncer seleccionados) y mortalidad por cáncer de cuello uterino, 1980-2015.

Nota: tener en cuenta que las escalas de las TEE de incidencia y mortalidad son diferentes.

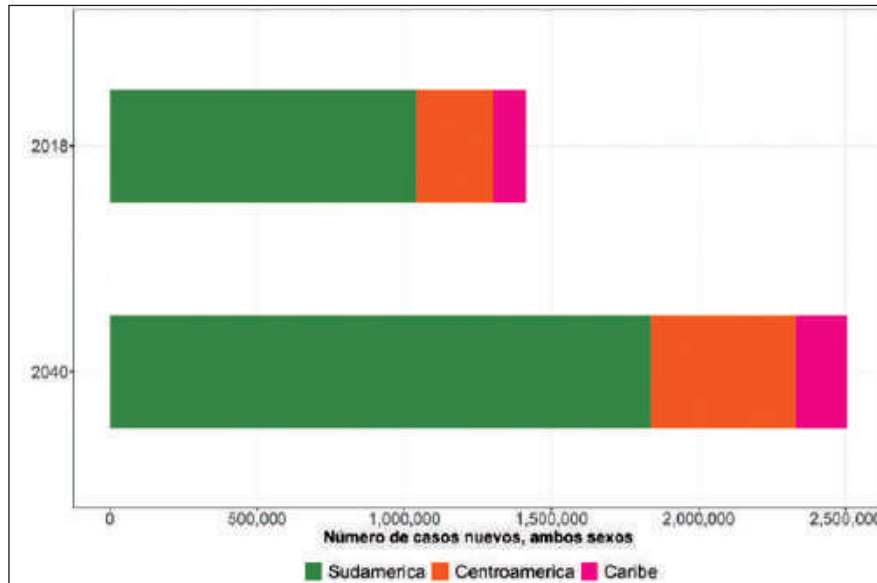


Figura 5. Número de casos nuevos de cáncer en 2018 y proyecciones 2040 para América del Sur, Centroamérica y El Caribe.

población determinada, son muy elevadas en Australia/Nueva Zelanda, Europa y Norteamérica. Las diferencias en el índice de desarrollo humano, entre regiones y países, con los factores demográficos subyacentes como la expectativa de vida y el nivel educativo, sumado a la exposición a los factores de riesgo, las posibilidades diagnósticas, las prácticas de prevención secundaria y la calidad de la información de base con la que se cuente, explican las diferencias en las tasas de incidencia registradas (11).

Uno de cada cinco hombres y una de cada seis mujeres desarrolla un cáncer en su vida. El mayor riesgo de desarrollar un cáncer en hombres que en mujeres es multifactorial e incluye desde razones de susceptibilidad genética hasta historia de tabaquismo, exposiciones laborales y obesidad (12,13). El mejor conocimiento de los distintos factores de riesgo en conjunto con los datos de prevalencia de los mismos en un contexto determinado, permite cuantificar la potencial reducción de incidencia. A pesar de las diferencias importantes

según tipo de cáncer y sexo, se estima por ejemplo que la reducción potencial de la incidencia podría ser hasta de 50% para cáncer de pulmón en hombres (14).

La gran variabilidad entre regiones observada en la incidencia de cáncer de mama, próstata y colon y recto, contrasta con la mucho menor variabilidad que se observa en la mortalidad. Los patrones regionales en la incidencia de cáncer de mama y colorrectal indican que las tasas más altas se encuentran en regiones con países de alto desarrollo socioeconómico (como Australia y Nueva Zelanda, Norteamérica y Europa, lo que concuerda con su denominación de “cánceres de la civilización moderna”, muy relacionados con obesidad, consumo de alcohol y niveles reducidos de actividad física (15, 16). Adicionalmente, también reflejan la existencia de programas organizados de tamización y acceso a pruebas de detección temprana (como por ejemplo el antígeno prostático específico PSA) en muchos de los países pertenecientes a estas regiones (17-20)

A su vez, la mortalidad por estos tres cánceres varía mucho menos y se observa que en regiones de menor incidencia, la mortalidad puede ser muy similar a la de regiones de alta incidencia (ver por ejemplo Colombia y Australia). Esto implica una razón mortalidad/ incidencia más alta con un peor pronóstico de estos cánceres en muchas regiones. Aunque se ha argumentado que la razón mortalidad / incidencia no debe ser utilizada como un sustituto de supervivencia (21) se utiliza como un indicador de resultados de los cuidados del cáncer, mostrando una estrecha relación entre la razón y la clasificación de servicios de salud (22). El estudio CONCORD-3 con participación de RCBP de 67 países, mostró que para el periodo 2005 - 2009, la supervivencia neta (a 5 años) del cáncer de mama fue cerca de 80% o más en 34 países (desarrollados en su mayoría), pero mucho más baja en India (60%), Mongolia (57%) y Sur África (53%) (16,23) lo que concuerda con los patrones regionales de incidencia y mortalidad observados para este cáncer.

El incremento observado en la incidencia de cáncer de mama en los EE.UU durante dos décadas, acompañado de una leve disminución en los últimos años, es un patrón que se ha observado también en diferentes países desarrollados y se atribuye al desarrollo de programas de tamización organizados y al efecto más reciente de disminución en terapia de suplencia hormonal (16). A su vez, la reducción observada en la mortalidad en los EE. UU y en otros países desarrollados es efecto de medidas terapéuticas, mejor pronóstico por la tamización y mejor acceso a los servicios (16). Contrasta el patrón en Costa Rica y Colombia, donde la mortalidad por este cáncer continúa en aumento. En Colombia se ha promovido la detección temprana con mamografía desde hace más de dos décadas (24); sin embargo, se registra una baja cobertura de mamografías en la población participante mayor de 50 años, insuficiente calidad de las mamografías y problemas de oportunidad para el acceso al tratamiento multidisciplinario (25). A pesar de la cobertura en

salud -prácticamente universal- es clara la ausencia de un programa poblacional organizado de tamización.

La incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón, cáncer de cuello uterino y cáncer de estómago según grandes áreas geográficas muestra una gran variabilidad tanto en las tasas de incidencia como en las de mortalidad. En el caso del cáncer de pulmón, las tasas más altas se observan en las regiones más desarrolladas. Siendo el tabaquismo (tanto activo como pasivo) el principal factor de riesgo de cáncer de pulmón, los patrones geográficos actuales en la incidencia del cáncer de pulmón reflejan principalmente la exposición pasada al tabaco y coinciden con regiones donde la adopción del hábito de fumar comenzó antes, como en Europa o Norteamérica (26-28).

Las altas tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino en las regiones de África están claramente asociadas con un menor desarrollo socioeconómico y acceso a servicios de salud, aunque posiblemente algunos esfuerzos recientes por mejorar el diagnóstico y las cifras también contribuyan (29). Con las estrategias de triple intervención previstas para la eliminación del cáncer de cuello uterino de la OMS, se ha estimado que durante los próximos 10 años, se podrían evitar aproximadamente la mitad (48%) de las muertes en África subsahariana y un tercio (32%) en el sur de Asia (30).

En Colombia se observa una reducción significativa en la mortalidad por cáncer de cuello uterino. Sin embargo, en los dos últimos años se estabiliza, lo que podría explicarse por las inequidades sociales y educativas, así como por las barreras para el acceso a los servicios de diagnóstico y tratamiento (31). Para cumplir con la meta de eliminación (tasa de incidencia de 4 por 100.000), se necesitarán esfuerzos coordinados que permitan mejorar estos aspectos y particularmente la cobertura de vacunación de VPH, que actualmente en Colombia no supera el 20% (32). Con las tasas de

incidencia de cáncer de cuello uterino presentadas, es claro que la eliminación será un reto importante para muchas regiones del mundo (33, 34).

Las proyecciones indican que la carga de cáncer se incrementará considerablemente en solo 20 años. Estudios previos sugieren que la reducción en los cánceres relacionados con infecciones, que sigue a la rápida transición social y económica en muchos países, se compensa con un número creciente de casos nuevos que están más asociados con factores reproductivos, dietéticos y hormonales (15). Las intervenciones dirigidas pueden conducir a una disminución en los aumentos proyectados en la carga del cáncer a través de estrategias de prevención primaria efectivas, junto con la implementación de programas de vacunación, detección temprana y tratamiento efectivo. Los países deben prepararse para controlar adecuadamente la enfermedad lo que incluye múltiples y variados aspectos como son, entre otros, la infraestructura, el recurso humano, la capacitación y la provisión de insumos para prevención y tratamiento. Para la región de América Latina, esto ha sido discutido previamente (35, 36).

Aunque en este artículo no exploramos la distribución por edad, vale la pena anotar que cerca del 50% de los casos nuevos de cáncer ocurren en población mayor de 65 años (37), lo que indica no solamente adaptaciones para enfrentar la creciente carga, sino la creciente carga en población adulta mayor, que tiene necesidades adicionales. Las proyecciones en este subgrupo para África y América Latina son preocupantes (38, 39).

Limitaciones

El panorama presentado de la carga de cáncer no deja de tener algunas limitaciones que es importante considerar.

Por un lado, es importante tener en cuenta que las estimaciones presentadas para las regiones constituyen

una aproximación y valores promedio con una importante variabilidad entre los distintos países que integran una determinada región. Es así como por ejemplo la TEE de incidencia de cáncer de próstata en la región del Caribe está estimada en 64,2 por 100.000 pero en Guadalupe, que hace parte de esta región, alcanza un cifra de 180 por 100.000 (1).

De otro lado, como se mencionó, las estimaciones se basan en los mejores datos disponibles, y estos tienen claramente limitaciones de cobertura. En cuanto a incidencia, los datos recopilados en el Volumen XI de la publicación *Incidencia del Cáncer en 5 Continentes* indican que alrededor de 2010 aproximadamente el 15% de la población mundial estaba cubierta por registros de cáncer de alta calidad, con cifras más bajas en América del Sur (7,5% del total población), Asia (6,5%) y África (1%) (40). Cabe anotar que en estas regiones hay más registros de cáncer de base poblacional que están en distintas fases de consolidación y los que, aun sin alcanzar los estándares más altos de calidad, constituyen la única información disponible para elaborar las estimaciones y más importante aún, para la toma de decisiones. En cuanto las estadísticas sobre las causas de muerte, únicamente 68 países tenían datos que cumplían con los criterios de inclusión para las últimas estimaciones de mortalidad producidas por la OMS (41).

Conclusiones

Ilustramos de manera general la enorme carga del cáncer y su asombrosa variabilidad, por medio de un análisis comparativo a nivel global y regional. Las proyecciones son preocupantes e implican la necesidad de un compromiso y planificación de medidas para el control.

A pesar de que IARC, en su papel de vigilancia del cáncer a nivel mundial, elabora y difunde estimaciones de cáncer para 36 tipos de cáncer y 185 países, resalta la imperiosa necesidad de generar datos propios

de alta calidad que permitan un conocimiento más preciso de la carga de cáncer en el nivel local con base en el cual tomar decisiones, monitorear la evolución y evaluar el impacto.

Referencias

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.
2. NCD Mortality and morbidity 2016 2/5/2016 [Internet]. World Health Organization GHO [consultado 05 octubre de 2020]. Disponible en: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/.
3. Chung-Hall J, Craig L, Gravely S, Sansone N, Fong GT. Impact of the WHO FCTC over the first decade: a global evidence review prepared for the Impact Assessment Expert Group. *Tobacco control*. 2019;28(Suppl 2):s119-s28.
4. Objetivos de Desarrollo Sostenible: Metas [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2020 -[consultado 05 octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/topics/sustainable-development-goals/targets/es/>.
5. 70a Asamblea Mundial de la Salud Resoluciones y Decisiones Anexos. 2017 [Internet]. Apps.who.int. [consultado 16 septiembre de 2020]. Disponible en: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70-REC1/A70_2017_REC1-sp.pdf.
6. World Health Organization A Global Strategy for elimination of cervical cancer [Internet]. World Health Organization 2018 [consultado 05 octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/activities/a-global-strategy-for-elimination-of-cervical-cancer>.
7. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*. 2019; 144(8):1941-53.
8. División U. Standard country or area codes for statistical use (M49). [Internet]. Unstats.un.org. 1999 [consultado 05 octubre de 2020]. Disponible en: <https://unstats.un.org/unsd/methodology/m49/1999>.
9. Boyle P. Relative value of incidence and mortality data in cancer research. *Recent Results Cancer Res*. 1989;114:41-63.
10. Cancer Incidence in Five Continents, CI5plus: IARC CancerBase No. 9 [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2018 [consultado 12 septiembre de 2020]. Disponible en: <http://ci5.iarc.fr>.
11. Parkin DM. The evolution of the population-based cancer registry. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(8):603-12.
12. American Cancer Society U, International Agency for Research on Cancer [Internet]. The Cancer Atlas 2020 [consultado 05 octubre de 2020]. Disponible en: <https://canceratlas.cancer.org/about/>.
13. Dorak MT, Karpuzoglu E. Gender Differences in Cancer Susceptibility: An Inadequately Addressed Issue. *Frontiers in Genetics*. 2012;3:268.
14. Whiteman DC, Wilson LF. The fractions of cancer attributable to modifiable factors: A global review. *Cancer Epidemiol*. 2016;44:203-21.
15. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *Lancet Oncol*. 2012;13(8):790-801.
16. Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. *Lancet*. 2017;389(10071):847-60.
17. Aranda S, Currow DC. Cancer screening in Australia: successes, challenges and future directions. *Public Health Research & Practice*. 2019;29(2).
18. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer*. 2014;84(1):13-22.
19. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, Schoen RE, Sung JJ, Young GP et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut*. 2015;64(10):1637-49.
20. Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, Follmann M, Alonso-Coello P, Rossi PG et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines. *Annals of Internal Medicine*. 2020;172(1):46-56.
21. Ellis L, Belot A, Rachet B, Coleman MP. The Mortality-to-Incidence Ratio Is Not a Valid Proxy for Cancer Survival. *Journal of Global Oncology*. 2019;(5):1-9.
22. Choi E, Lee S, Nhung BC, Suh M, Park B, Jun JK et al. Cancer mortality-to-incidence ratio as an indicator of cancer management outcomes in Organization for Economic Cooperation and Development countries. *Epidemiology and Health*. 2017;39:e2017006.
23. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385(9972):977-1010.
24. Díaz S, Piñeros M, Sánchez O. Detección temprana del cáncer de mama: aspectos críticos para un programa de

- tamizaje organizado en Colombia. *Rev Colomb Cancerol*. 2005;9(3):93-105.
25. Wiesner C, Díaz S, Sánchez O, Bravo L, Puerto D, R; M. Políticas basadas en la evidencia científica: El caso del control del cáncer de mama en Colombia. *Rev Colomb Cancerol*. 2020;24(3).
 26. Miranda-Filho A, Piñeros M, Bray F. The descriptive epidemiology of lung cancer and tobacco control: a global overview 2018. *Salud Pública de México*. 2019;61(3):219-29.
 27. Thun M, Peto R, Boreham J, Lopez AD. Stages of the cigarette epidemic on entering its second century. *Tobacco Control*. 2012;21(2):96-101.
 28. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016;893:1-19.
 29. Jedy-Agba E, Joko WY, Liu B, Buziba NG, Borok M, Korir A, et al. Trends in cervical cancer incidence in sub-Saharan Africa. *British Journal of Cancer*. 2020.
 30. Canfell K, Kim JJ, Brisson M, Keane A, Simms KT, Ca-ruana M et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020;395(10224):591-603.
 31. de Vries E, Arroyave I, Pardo C. Re-emergence of educational inequalities in cervical cancer mortality, Colombia 1998–2015. *Journal of Cancer Policy*. 2018;15:37-44.
 32. Wiesner C. Tema de interés: Cáncer de cuello uterino. *Boletín Epidemiológico Instituto Nacional de Cancerología* [Internet]. 2018. [consultado 5 octubre de 2020]; 11:18-20. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/Boletin%20epidemiologico%202018.pdf>
 33. World Health Organization. Global strategy towards eliminating cervical cancer as a public health problem (Draft) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019. [consultado 5 octubre de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/cervical-cancer/cervical-cancer-elimination-strategy-updated-11-may-2020.pdf?sfvrsn=b8690d1a_4.
 34. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global Health*. 2020;8(2):e191-e203.
 35. Duma N, Moraes FY. Oncology training in Latin America: are we ready for 2040?. *The Lancet Oncology*. 2020; 21(10):1267-8.
 36. Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, St LJ, et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol*. 2013;14(5):391-436.
 37. Pilleron S, Sarfati D, Janssen-Heijnen M, Vignat J, Ferlay J, Bray F, et al. Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: A population-based study. *International Journal of Cancer*. 2019;144(1):49-58.
 38. Pilleron S, Soerjomataram I, Charvat H, Chokunonga E, Somdyala NIM, Wabinga H et al. Cancer incidence in older adults in selected regions of sub-Saharan Africa, 2008-2012. *International Journal of Cancer*. 2019;144(8):1824-33.
 39. Pilleron S, Soerjomataram I, Soto-Perez-de-Celis E, Ferlay J, Vega E, Bray F et al. Aging and the cancer burden in Latin America and the Caribbean: Time to act. *Journal of Geriatric Oncology*. 2019;10(5):799-804.
 40. Forman D, Bray F, Brewster D, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X [Internet] Lyon: IARC. ; 2014 [consultado 5 octubre de 2020]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Cancer-Incidence-In-Five-Continents-Volume-X-2014>
 41. Global Health Estimates 2016: Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. [Internet]. World Health Organization. 2018 [consultado 9 octubre de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html.

Recibido: Octubre 14, 2020
Aceptado: Octubre 16, 2020

Correspondencia:
 Marion Piñeros
pinerosm@iarc.fr

EVOLUCIÓN DE LA GENÓMICA TUMORAL

Andrés F. Cardona^{1,3}, Oscar Arrieta⁴, Zyania Lucia Zatarain-Barron⁴, Christian Rolfo¹, Camila Ordoñez¹, Alejandro Ruiz-Patiño^{1,3}

Resumen

La comprensión de que la progresión del cáncer requería la interacción de múltiples genes proporcionó una de las razones fundamentales, para embarcarse en 1986, en el proyecto genoma humano. Solo con una secuencia del genoma de referencia podría entenderse el espectro completo de cambios somáticos que conducen al cáncer. Desde su finalización en 2003, la secuencia del genoma humano de referencia ha cumplido su promesa como herramienta fundamental para esclarecer la patogénesis de diversas neoplasias. Los recientes avances biotecnológicos han llevado a la identificación de características biológicas complejas y únicas asociadas con la carcinogénesis. La perfilación del ADN tumoral libre circulante y de las células neoplásicas, así como de factores relacionados con inmunidad, análisis de proteínas y del ARN, permiten optimizar el diagnóstico y tratamiento del cáncer. En consecuencia, la búsqueda de respuestas con base en experimentos clínicos ha evolucionado, pasando de los estudios centrados en un tipo específico de tumor a una o muchas características genómicas, independientes de la histología, y con base en diseños innovadores y adaptativos. A continuación, revisamos los hitos y conceptos históricos clave en la genómica del cáncer y algunos de los descubrimientos novedosos en esta área.

Palabras clave: *Cáncer; genómica; medicina de precisión; biomarcador; ADN; mutación.*

- 1 MD MSc PhD. Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer – FICMAC, Bogotá, Colombia.
- 2 Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Clínica del Country, Bogotá, Colombia.
- 3 Grupo de Investigación en Oncología Molecular y Sistemas Biológicos (FoxG), Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.
- 4 Sección Oncología Torácica y Laboratorio de Medicina Personalizada del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología – INCaN, Ciudad de México, México.
- 5 Departamento Oncología Clínica, Marlene and Stewart Greenebaum Comprehensive Cancer Center, Facultad de Medicina Universidad de Maryland, Baltimore, Maryland, Estados Unidos.

CANCER GENOMICS EVOLUTION

Abstract

The realization that cancer progression required the interaction of multiple genes provided one of key rationales, in 1986, for embarking on the human genome project. Only with a reference genome sequence could the full spectrum of somatic changes leading to cancer be understood. Since its completion in 2003, the human reference genome sequence has fulfilled its promise as a foundational tool to illuminate the pathogenesis of diverse neoplasms. In recent years, biotechnological breakthroughs have led to identification of complex and unique biologic features associated with carcinogenesis. Tumor and cell-free DNA profiling, immune markers, and proteic and RNA analyses are used to identify these characteristics for optimization of anticancer therapy in individual patients. Consequently, clinical trials have evolved, shifting from tumor type-centered to gene-directed, histology-agnostic, with innovative adaptive design tailored to biomarker profiling with the goal to improve treatment outcomes. Herein, we review the key historical milestones and concepts in cancer genomics, and some of the novel discoveries in this area.

Keywords: *Cancer; genomics; precision medicine; biomarker; DNA; mutation.*

Introducción

En 1971, la clonación del ADN recombinante, la técnica más novedosa para la época, estaba todavía en su infancia y aún no era capaz de lidiar con la tarea de desentrañar toda la complejidad de la célula humana. Sin embargo, no fue sino hasta 1985 cuando Dulbecco presentó la prueba de que las mutaciones en los genes podrían causar cáncer, un hecho que hoy damos por sentado, brindando el valor de la secuencia genómica como base para comprender la enfermedad (1). La discusión contemporánea sobre la generación de la secuencia humana completa representó un salto asombroso ya que, en ese momento, secuenciar un solo gen de aproximadamente 1 kilobase era digno de una tesis, y el genoma humano era 3 millones de veces más grande. La estructura repetida del genoma estaba bien caracterizada y algunos también la consideraban

un obstáculo insuperable para tal esfuerzo y una base para la resistencia temprana al proyecto (2). A pesar de estos obstáculos, un esfuerzo internacional condujo a la finalización del genoma de referencia humano en 2003 (International Human Genome Sequencing Consortium 2004), y con esta reseña completa, fue posible probar el valor de la genómica para descifrar los cambios que conducen al cáncer. Los datos que han surgido desde 2003 respaldan de manera abrumadora el valor de esta visión y han cambiado la forma en que se investiga y se comprenden las neoplasias.

Durante el período de secuenciación del genoma humano (1990-2003) (http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/project/about.shtml), la investigación continuó acumulando conocimiento sobre la clonación, permitiendo mejorar la capacidad de secuenciación lo que llevó a identificar la mayoría de los onco-

genes y genes supresores de tumor. Un inventario de las alteraciones asociadas al cáncer determinó la presencia de 291 genes conductores, lo que corresponde al ~1% de la secuencia codificante (3). Los primeros estudios en profundidad observaron que el 90% de estos genes presentaban mutaciones somáticas, cerca del 20% tenía alteraciones germinales, y el 10% contenía ambas categorías. Las formas más comunes de variación en el repertorio mutaciones contenido hasta 2004, fueron las traslocaciones que conducían a la generación de proteínas de fusión con carácter oncogénico. Hasta ese año, nadie había estudiado más de un puñado de genes tumorales, lo que representó el cambio más significativo en el conocimiento para la oncología actual.

Ese fue el estado de la investigación en el umbral de la “era genómica” del cáncer, un tiempo anunciado por la disponibilidad del genoma de referencia y la espectacular explosión de datos, alimentado por la introducción de sistemas operativos para el control masivo de información y el desarrollo de instrumentos de secuenciación paralela más económicos. Este año es el vigésimo aniversario de la publicación de ese notable hito en la ciencia: la finalización del genoma humano de referencia. En esta coyuntura, recopilamos algunos de los hallazgos y desafíos clave que han surgido del análisis de la secuencia del genoma del cáncer.

Nomenclatura de las alteraciones genómicas

La genómica, en lo que respecta al cáncer, es el estudio de cómo las alteraciones en el código genético dan lugar a células anormales. Aunque ciertamente no está tan rígidamente instalado como antes, es importante considerar el dogma central de la biología molecular que describe el flujo jerárquico de información genética desde el ADN hasta la proteína. La información genética codificada en el ADN se transcribe a ARN mensajero (ARNm) por la ARN polimerasa, y el ARNm

se traduce posteriormente a la proteína a través de los ribosomas, lo que da como resultado una expresión fenotípica del gen subyacente. Este proceso de transferencia de información del ADN a la proteína funcional se conoce como expresión génica. Casi el 90% del ADN genómico humano se transcribe en ARN; sin embargo, solo del 1% al 2% de las transcripciones se expresan como proteínas. La mayoría de estas transcripciones son ARN no codificantes (ncRNA), que apenas estamos comenzando a reconocer por su importancia como reguladores de las funciones celulares. Los errores en el procesamiento y transferencia de información genética conducen al desarrollo de mutaciones que dan lugar a una variabilidad significativa en el genoma pudiendo llegar a la génesis del cáncer (4).

El ADN es la unidad básica de información de todos los organismos. Está compuesto de nucleótidos purina (adenina, guanina) y pirimidina (citocina, timina). Estos se organizan en secuencias para formar genes, que son las unidades estructurales y funcionales de información hereditaria dispuestas por combinaciones variadas de los cuatro nucleótidos. El ADN se envuelve alrededor de las histonas y se agrupa como cromatina dentro del núcleo celular. Este material genético está organizado en cromosomas que se transportan por duplicado (diploide) con la excepción de los cromosomas sexuales, en la combinación XY. Estas dos versiones separadas del mismo gen en las células diploides se conocen como alelos, que se encuentran en forma homocigótica (dos alelos idénticos) o heterocigótica (dos alelos diferentes). Los cambios en esta secuencia de ADN afectan potencialmente la función y el desarrollo de un organismo (5).

Las mutaciones son omnipresentes en las células neoplásicas (6). Estos cambios en la secuencia de ADN pueden conducir a una expresión o función proteica alterada. Hay múltiples tipos que pueden estar relacionadas con el desarrollo del cáncer, y estas ocurren a través de varios mecanismos, que incluyen

agresiones extrínsecas y defectos intrínsecos. Las agresiones extrínsecas o mutágenos, son agentes naturales o artificiales que producen alteraciones en la secuencia del ADN. Estos mutágenos pueden ser biológicos (por ejemplo, virus de Epstein-Barr o el virus del papiloma humano), químicos (por ejemplo, bromuro de etidio, etc.) o radiológicos (por ejemplo, radiación ultravioleta [UV], radiación ionizante). Los defectos intrínsecos incluyen fallas en la replicación o reparación del ADN. Dependiendo del tipo de células en las que ocurren estas mutaciones, se clasifican en línea germinal (heredables y en células reproductoras) o somáticas (no heredables y no reproductivas). La acumulación de mutaciones es un factor clave y responsable del desarrollo, crecimiento, metástasis y resistencia al tratamiento del cáncer (4).

Las mutaciones a menudo se clasifican según el grado de alteración del ADN. Por ejemplo, las mutaciones puntuales o pequeños cambios suelen afectar a un solo gen, mientras que las anomalías cromosómicas alteran grandes segmentos del ADN. Las mutaciones puntuales son el resultado de sustituciones, inserciones o deleciones de un solo par de bases. Las sustituciones de bases pueden provocar transiciones o transversiones. Se produce una transición cuando una pirimidina se cambia por una pirimidina diferente o una purina se cambia por una purina alternativa después de una sustitución de base, y una transversión, ocurre cuando una pirimidina se convierte en una purina o viceversa. Si estas alteraciones resultan en la sustitución de un aminoácido diferente al esperado en una secuencia codificante para una proteína, se conoce como una mutación de cambio de sentido o *missense* como es conocida en inglés. Las inserciones o deleciones (*indels*) pueden dar como resultado desplazamiento en el marco en las que la lectura se desplaza de modo que se altera la secuencia de aminoácidos que se está codificando (*frameshift*). Si el marco de codificación de aminoácidos es alterado por cualquier mutación de una manera que conduce a la introducción prematura

de un codón de terminación (parada), resulta en una proteína truncada. Estas mutaciones, al igual que las puntuales que ocasionan el mismo resultado se conocen como mutaciones sin sentido (*non-sense*).

Las grandes alteraciones del ADN, como las anomalías cromosómicas o rearrreglos, modifican la estructura de los cromosomas a través de la pérdida, la ganancia o el reordenamiento de segmentos. Estas anomalías ocurren cuando los cromosomas sufren procesos de ruptura y reunión, lo que resulta en el intercambio o la pérdida de material genético dentro del mismo o entre diferentes cromosomas (**Figura 1**). Si bien algunas anomalías cromosómicas son hereditarias, muchas ocurren de manera espontánea o como consecuencia de factores ambientales como la exposición a medicamentos, rayos X, rayos UV, u otros factores carcinogénicos. Hay cuatro rearrreglos estructurales cromosómicos comunes que incluyen las inversiones, deleciones, duplicaciones y translocaciones (4).

Las inversiones ocurren cuando el segmento de un cromosoma se desprende y luego se vuelve a unir en la orientación inversa al mismo cromosoma (7). Como sugiere el nombre, una deleción es la pérdida de un segmento cromosómico (como en el síndrome de Cri-du-chat) de manera que el material genético perdido no se puede recuperar. La duplicación de un segmento cromosómico puede ocurrir cuando una parte del cromosoma se copia y se inserta junto al segmento original en tándem o en orientación inversa (7). Las translocaciones implican la transferencia de un segmento de un cromosoma a una parte diferente del mismo cromosoma o a un cromosoma completamente diferente. Genéticamente, sobre todo si los puntos donde se da la ruptura o la reunión comprometen regiones críticas, puede dar como resultado el cambio de secuencia, posición y orden de algunos genes, lo que a menudo en cáncer, resulta en varias anomalías funcionales que implican una consecuencia biológica. La leucemia mielógena crónica (LMC), una de las neoplasias rela-

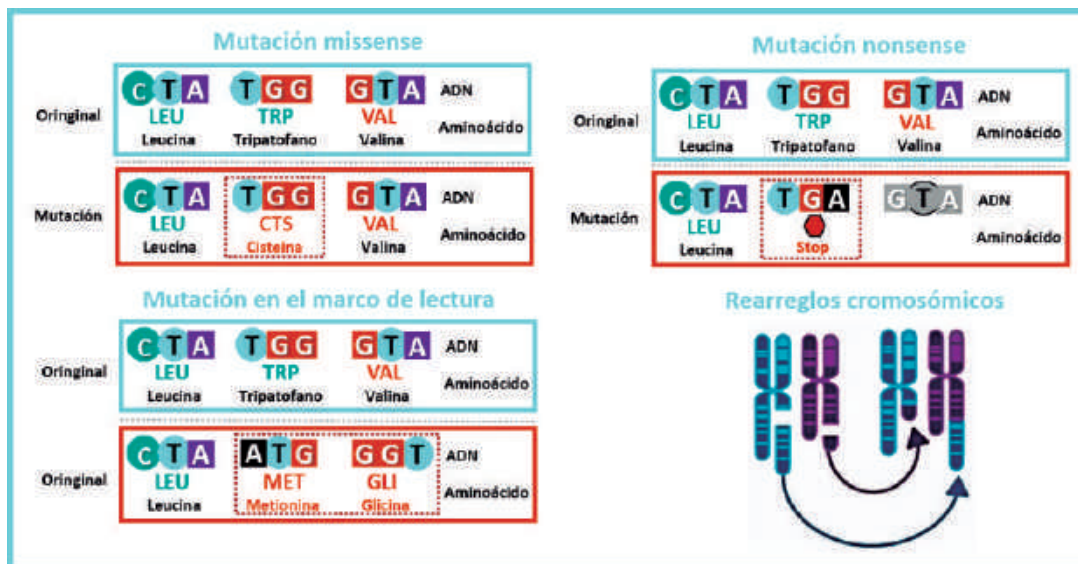


Figura 1. Clasificación de las mutaciones en cáncer.

cionadas con una translocación mejor caracterizadas, se inicia cuando la porción del cromosoma 9 que alberga el código genético de la tirosina-quinasa, el gen de la *leucemia murina de Abelson (ABL)*, se une al gen de la proteína de la *región de clúster de punto de ruptura (BCR)* ubicada en el cromosoma 22, formando el gen de fusión BCR-ABL, conocido como cromosoma Filadelfia. El producto proteico de este rearreglo, exhibe una actividad tirosina-quinasa patológicamente incrementada, fomentando la proliferación celular. Conociendo este mecanismo esta translocación se convirtió en el objetivo de algunas de las primeras terapias contra el cáncer dirigidas molecularmente (8).

Además de las variaciones estructurales, también se producen aberraciones numéricas de los cromosomas que se denominan aneuploidía (una pérdida o una ganancia de uno o más cromosomas) y polisomías (uno o más genomas completos en una célula que pueden ser idénticos o distintos entre sí) (7). Estos se han asociado con el desarrollo de algunas neoplasias como el neuroblastoma, los astrocitomas pediátricos y los condrosarcomas (9-11).

Modificaciones epigenéticas

El término epigenética denota cambios en el fenotipo de una célula sin afectar el genotipo, o la secuencia de la misma (12). Más recientemente, la epigenética se ha definido como todos los cambios hereditarios en la expresión génica y en la estructura de la cromatina que no están codificados en la secuencia propia del ADN (5). En todos los organismos multicelulares eucariotas, los procesos de diferenciación están controlados a través de estos mecanismos, con la excepción de la maduración de las células T y B (5). La regulación epigenética de los fenotipos incluye la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y la expresión de micro-ARN (miARN). Los cambios en cualquiera de estos reguladores epigenéticos pueden provocar una alteración de la expresión génica y el desarrollo de cáncer y otras enfermedades crónicas (5).

La metilación del ADN es la adición de un grupo metilo a las citosinas ubicadas en secuencias de ADN conocidas como islas CpG (repeticiones de citosina seguida de guanina). Es una de las primeras modifi-

caciones epigenéticas descritas, y aproximadamente del 70% al 80% de las citosinas en estas estructuras están metiladas en células somáticas humanas (13). La adición de grupos metilo está mediada por un complejo de enzimas catalíticas conocidas como ADN metiltransferasas (DNMT). Para contrarrestar la acción de las DNMT, las demetilasas eliminan estos grupos metilo, resultando en un balance homeostático de activación e inactivación de transcripción. Es entonces que los procesos de metilación del ADN juegan un papel crucial en el mantenimiento de la estabilidad del genoma, la inactivación del cromosoma X femenino, así como en la regulación de la expresión génica y los procesos de desarrollo (14,15). Las alteraciones en estos patrones fueron las primeras alteraciones epigenéticas identificadas en el cáncer. En las neoplasias se han identificado fenómenos de hipometilación, una disminución general de los patrones de metilación del ADN, así como la hipermetilación, un aumento global de la metilación de las islas CpG (15). Un ejemplo del segundo se ha identificado en los promotores del gen *CDKN2A*, el cual lleva a la pérdida de la expresión de los supresores tumorales p16 y p14arf y por ende, promueve el proceso oncogénico por pérdida de tan importantes reguladores del ciclo celular (16). Alternativamente, la hipometilación se ha identificado especialmente a nivel de los promotores de protooncogenes y factores de crecimiento, fomentando la proliferación e inmortalización de células malignas (15).

Otro cambio epigenético importante que puede conducir al cáncer implica la modificación postraduccional de las histonas. Vale la pena mencionar, que, al contener la cadena de ADN empaquetada, los cambios que involucren especialmente residuos que interactúan por diversas fuerzas electroquímicas sobre la misma, van a repercutir directamente en esta relación, fomentando o inhibiendo la condensación de la hebra. Los principales cambios sobre estas moléculas son la metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitilación y sumoilación. La metilación de regula varios procesos

celulares como el procesamiento del ARN, la biosíntesis de ribosomas, la reparación del ADN, la transducción de señales y la regulación transcripcional. Se sabe adicionalmente que la metilación sobre residuos lisina/arginina es directamente responsable de la activación o represión transcripcional (5). La acetilación y deacetilación, que están mediadas por enzimas conocidas como histonas acetiltransferasas (HAT) e histonas deacetilasas (HDAC), respectivamente, son fundamentales para regular la dinámica de la cromatina, la transcripción, el silenciamiento de genes, la progresión del ciclo celular, la apoptosis, la diferenciación, la replicación del ADN y la reparación del mismo. Un de-sequilibrio en la ponderación de la acetilación y desacetilación de histonas está directamente relacionado con la tumorigénesis y la progresión de la enfermedad. Se han observado alteraciones de los genes que codifican las enzimas HAT y HDAC en leucemias y cánceres de colon, útero y pulmón, y se han desarrollado de este proceso para atacar estas aberraciones en las células cancerosas (12).

La fosforilación de histonas es menos común en comparación con la acetilación y metilación. Sin embargo, este proceso sobre un residuo de serina inicia la respuesta al daño del ADN y sobre una treonina controla la estructura de la cromatina mediante la señalización de las proteínas modificadoras de marcas epigenéticas (12).

Los ncARN, como el miARN y el ARN de interferencia corta (siARN), se han identificado como reguladores clave adicionales de la expresión génica. Al interferir con procesos como la traducción de ARNm, la metilación del ADN y las modificaciones de histonas, los miARN regulan procesos celulares como el desarrollo, la proliferación, la diferenciación y la muerte celular. Estos miARN están constituidos por 20 a 22 nucleótidos de longitud y están ubicados en sitios frágiles que son susceptibles a amplificaciones, o ganancia en el número de copias. Diferentes estudios han mostrado evidentes diferencias en los perfiles de

expresión de miARN en tejidos normales frente a los tumorales. Adicionalmente, estos afectan a los genes supresores tumorales, los oncogenes y los genes de reparación del ADN (17). Datos recientes han demostrado una utilidad emergente de los miARN como herramientas en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer (18), pero aún queda mucho por dilucidar con respecto a la diversidad de funciones que desempeñan estos reguladores epigenéticos.

Mecanismos de reparación del ADN

Las células son desafiadas constantemente por agresiones al genoma que podrían resultar en mutaciones. Existen varias vías de reparación y respuesta al daño del ADN para reconocer estos efectos relativamente comunes, y mantener la estabilidad e integridad genómica. Cuando estos procesos fallan es que puede originarse las diferentes alteraciones mencionadas previamente, iniciando el proceso oncogénico. Dentro de los mecanismos involucrados en este proceso están la reparación por escisión de bases, la reparación por escisión de nucleótidos, la reparación por desajustes (MMR), y la reparación por escisión bicatenaria (19). El primero hace referencia a la corrección de una o dos bases las cuales se encuentran alteradas, generalmente por cambios químicos tales como oxidaciones que a su vez no modifican la estructura helicoidal de la cadena. Este mecanismo retira la base afectada al igual que un pequeño fragmento adyacente el cual es reparado por medio de una polimerasa. En caso de que haya distorsión de la estructura de la hélice, ya sea por radiación ultravioleta, mutágenos ambientales o exposición a agentes quimioterapéuticos, a menudo se elimina mediante reparación por la vía NER o de escisión de nucleótidos. Los defectos en este mecanismo de reparación se asocian con envejecimiento prematuro y el cáncer. NER consiste en el reconocimiento del daño, el desenrollamiento del ADN alrededor de la lesión, la escisión y la modificación de la hebra alterada para generar la síntesis del nuevo ADN incluido

con una ligadura final simultánea (20). La reparación por la vía NER defectuosa relacionada con el xeroderma pigmentoso (XP) da como resultado la presentación de múltiples cánceres de piel inducidos por rayos UV (20). Esta es una rara enfermedad hereditaria con carácter autosómico recesivo en la que el afectado muestra una marcada tendencia a desarrollar lesiones neoplásicas cutáneas dependientes de la exposición al sol; los heterocigotos son frecuentemente asintomáticos y no desarrollan la enfermedad. La lesión más significativa que produce la luz ultravioleta sobre el ADN consiste en la formación de dímeros de timina, es decir, dos timinas adyacentes (en una misma cadena de ADN) las cuales se unen covalentemente, causando alteraciones en el proceso de replicación del ADN. En humanos, varios complejos enzimáticos (fotoliasas y su cofactor FADH2) se hallan implicados en la reparación de este fenómeno por medio de un complejo enzimático que absorbe la luz y utiliza esta energía para romper el enlace que une el dímero, separando las dos timinas. Es entonces que esta enfermedad es consecuencia de la mutación de cualquiera de los siete genes implicados en este mecanismo de reparación (21).

El sistema MMR (del inglés mismatch repair) mantiene la estabilidad genómica corrigiendo las bases mal emparejadas formadas debido a la mutación, sustitución, delección o inserción de nucleótidos. El MMR ocurre durante la fase S del ciclo celular en donde se da una corrección por un proceso de escisión de la base anómala e inserción de la correcta. Algunas de las proteínas clave necesarias para el correcto funcionamiento del sistema MMR son MSH2, MLH1 y ADN polimerasas δ y ϵ . Las mutaciones en MSH2 y MLH1 están relacionadas con un fenotipo hipermutado y con la inestabilidad del genoma, evento relativamente frecuente en el cáncer de colon (22). Durante una fase de replicación eficaz, las ADN polimerasas δ y ϵ son necesarias para la actividad de corrección y, si se produce una mutación en estas enzimas, los desajustes de las

bases aumentan, dando lugar a mutaciones complejas (23,24). La pérdida de la función de la vía de reparación MMR está relacionada con cánceres esporádicos y hereditarios (25).

Las roturas de doble cadena del ADN son lesiones considerablemente lesivas y están relacionadas con la pérdida de grandes regiones cromosómicas, lo que conduce a un desgaste de la integridad genómica. La falta de reparación de las roturas de doble hebra a menudo conduce a la pérdida de información genética, inestabilidad y fragmentación del genoma, reordenamiento cromosómico y muerte celular (25). Una célula de mamífero emplea dos vías diferentes para restaurar las rupturas bicatenarias: recombinación homóloga y unión de extremos no homólogos. La recombinación homóloga requiere homología de la secuencia de ADN para reparar la lesión de ADN y está activa en las fases media S y G2 del ciclo celular. Los cánceres hereditarios de seno y ovario están asociados con mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2*. Ambas proteínas BRCA son necesarias para la reparación de roturas bicatenarias del ADN competente mediante recombinación homóloga. La unión o reparación de extremos no homólogos no requiere paralelismo de secuencia para reparar roturas de doble cadena y es activa durante todo el ciclo celular, pero es dominante en las fases G0/G1 y G2 (24,25).

Además de los mecanismos de reparación mencionados existe una serie de componentes que revierten directamente algunas lesiones del ADN en un proceso de un solo paso denominado reversión directa. Por ejemplo, el daño inducido por los rayos UV se repara mediante enzimas conocidas como fotoliasas. Las lesiones oxidativas son reparadas directamente por la enzima metilguanina-metiltransferasa (MGMT) (24). Los datos clínicos emergentes proporcionan evidencia de que la sobreexpresión de los factores de reparación del ADN puede tener un significado pronóstico y predictivo en diversas neoplasias, y la inhibición de la

reparación del ADN se ha convertido en un objetivo prometedor para el cáncer de seno, próstata y ovario.

Métodos básicos para genotipificación en cáncer

Tradicionalmente, los tipos de cáncer se han definido y asociado con la edad de aparición, el origen anatómico, la histología, y las características inmunohistoquímicas. Actualmente, se emplean varias técnicas moleculares para detectar aberraciones genéticas, como la PCR, la secuenciación Sanger, la secuenciación de próxima generación (NGS), la hibridación por fluorescencia in situ (FISH), y otros (26). La elección del método de detección utilizado depende de una variedad de factores, como el tipo de muestra (tejido, sangre, fluidos), volumen de la muestra, genes a analizar y tipo de mutaciones en el gen de interés (27). La PCR o reacción de cadena de polimerasa, por sus siglas en inglés, es una técnica molecular de uso común para amplificar directamente segmentos específicos de ADN mediante ciclos repetidos de desnaturalización, hibridación y alargamiento. El producto amplificado se puede utilizar posteriormente para diversas aplicaciones. La PCR alelo-específica es un método basado en tiempo real que detecta mutaciones conocidas con alta sensibilidad. Requiere dos sondas fluorescentes, una para el alelo de tipo salvaje y otra para el alelo mutante. Puede detectar ADN mutante incluso si el contenido de tumor en una muestra es solo del 1 a 5%. Por otro lado, y similar a su contraparte previamente mencionada, la PCR de microfluído digital (digital droplet PCR, ddPCR) se usa para detectar mutaciones conocidas, incluida las variaciones de un solo nucleótido, pequeñas inserciones, deleciones, y reordenamientos con alta sensibilidad y especificidad. La ddPCR permite un análisis más preciso y cuantitativo que la PCR convencional o en tiempo real. Su función en la detección de mutaciones en el ctADN (circulating tumor DNA) ha sido esencial en el desarrollo de la biopsia líquida, como estrategia diagnóstica y para el

seguimiento. A diferencia de la PCR, la secuenciación Sanger se utilizó para detectar nuevas alteraciones. Esta técnica utiliza un producto de PCR para detectar mutaciones nuevas o establecidas, incluida la variación de un solo nucleótido, pequeñas duplicaciones, inserciones y deleciones, pero no detecta cambios en el número de copias. Requiere que el ADN mutante esté presente en al menos el 20 a 25% de las células de la muestra. La lógica detrás de esta radica en replicar los productos de la PCR por medio de una polimerasa. Con el fin de determinar que nucleótido es incluido se emplean didesoxinucleótidos (ddNTP) marcados con un tinte fluorescente único, los cuales al carecer de un grupo hidroxilo en la posición 3' del anillo de ribosa, inhiben el proceso de replicación. De esta manera, se generan fragmentos de diferentes tamaños cuyo extremo contiene precisamente ese marcaje fluorescente. Al separar estos fragmentos de ADN por tamaño y leer el tinte fluorescente cuando cada uno pasa por un detector, los nucleótidos se pueden leer de forma secuencial con una alta precisión, estableciendo la secuencia (27). Debido a la complejidad del proceso, los costos y la velocidad de reacción se desarrollaron nuevas técnicas, conocidas como secuenciación de próxima generación.

Las plataformas de NGS permiten una secuenciación profunda y paralela masiva de cadenas de oligonucleótidos durante una sola serie de secuenciación, necesitando menos material para el análisis, lo que es útil para los entornos tumorales donde la muestra de tejido es limitada. Se basa en la fragmentación del ADN; sin embargo, en lugar de requerir una configuración separada para cada reacción como en la secuenciación Sanger, la NGS utiliza bibliotecas de ADN molde fijadas en una superficie que permite la amplificación por PCR paralela a gran escala con una cantidad relativamente pequeña de reactivo. Dependiendo de la plataforma NGS, se utilizan varios mecanismos bioquímicos diferentes para determinar la secuencia del fragmento. La NGS puede detectar simultáneamente sustituciones de bases únicas, duplicaciones, insercio-

nes, deleciones, y variaciones en el número de copias de múltiples genes en un solo ensayo. Al considerar los resultados de los estudios actuales, es importante comprender que se puede realizar estudios del genoma completo, del exoma (la totalidad del material codificante) o genes específicos de interés en muestra tumoral. La interpretación de estos hallazgos es un poco más compleja que las otras técnicas debido a que por la química de reacción pueden introducirse artefactos que pueden ser anómalamente interpretados como mutaciones con impacto sobre la biología tumoral. Sobre este aspecto al igual que analizar la gran cantidad de datos involucrados en obtener secuencias de forma masiva, se requirieron grandes avances en la bioinformática y biología computacional.

Para la detección de rearrelos o cambios en el número de copias, el FISH es un buen método diagnóstico. Este utiliza sondas marcadas con fluorescencia unidas a secuencias de interés los cuales se van a hibridar con su región correspondiente en el genoma a indagar. En el caso de obtener aumento de las señales de fluorescencia sobre lo esperado, se podría estimar una ganancia de número de copias. Por otro lado, las pérdidas de información se traducirían en ausencia de la señal de interés. Adicionalmente, mediante el diseño de sondas específicas como sondas de fusión o de ruptura, se pueden identificar estos tales como el cromosoma Filadelfia (27).

Las micromatrices de ADN (DNA microarrays) o microarreglos se utilizan para identificar múltiples alteraciones conocidas, usando un chip sólido que contiene miles de cadenas simples de ADN para hibridar con la muestra de ADN del tumor. Es importante destacar que el ADN monocatenario es sintético y puede prepararse para cualquier secuencia de ADN deseada, por tanto, se puede crear una matriz con diferentes objetivos de interés. La muestra de ADN se etiqueta con un tinte fluorescente y se hibrida con las hebras de ADN del chip. Se utiliza detección fluorescente para la

detección y cuantificación, más un sistema operativo especializado para determinar la expresión, cantidad y secuencia de la muestra de ADN proveniente del tumor (27).

Alteraciones genómicas más frecuentes

La frecuencia media de mutaciones puntuales varía en más de tres órdenes de magnitud en los cánceres más comunes; dentro de un tipo de tumor particular, la variación en la frecuencia mutacional es de un orden de magnitud (**Figura 2**). La variación en la frecuencia de las mutaciones es una función del número de divisiones de las células somáticas antes de la iniciación del tumor. En el extremo inferior de la escala se encuentran las neoplasias pediátricas, seguidas de las leucemias agudas en adultos y de los tumores sólidos. Los tumores que superan las 10 mutaciones por Megapáir de bases (Mbp) a menudo tienen deficiencias en la reparación de errores propios del apareamiento, ya sea por una mutación o silenciamiento epigenético (por ejemplo, MLH1). Los tumores con más de 100 mutaciones por Mbp suelen tener mutaciones en la exonucleasa POLE, una de las dos enzimas de replicación del ADN (The Cancer Genome Atlas Research Network). Estos patrones pueden tener implicaciones importantes para la clínica, como ocurre para los pacientes con carcinoma colorrectal que tienen disfunción replicativa por daños en la reparación, evento que condiciona un mejor pronóstico en especial tras la exposición a la inmunoterapia. En el otro extremo de la escala, se encuentran la mayoría de los tumores pediátricos que presentan pocas mutaciones, hallazgo que limita las posibilidades terapéuticas.

El censo inicial de los genes relacionados con el desarrollo del cáncer dio paso a COSMIC, el Catálogo de mutaciones somáticas en el cáncer (28). En los tumores sólidos más comunes un promedio de 33 a 65 genes presenta mutaciones somáticas que modifican sus

productos proteicos. Aproximadamente el 95% de estas mutaciones son sustituciones de una sola base (como C> G), mientras que el resto son deleciones o inserciones de una o pocas bases (como CTT> CT). De las sustituciones de bases, el 91 % dan como resultado cambios sin sentido, el 7,6% dan como resultado cambios sin sentido, y el 1,7% generan alteraciones de los sitios de empalme o regiones no traducidas inmediatamente adyacentes a los codones de inicio y finalización. Información actualizada ha permitido elucidar que la mejor manera de identificar genes mutados que actúan como conductores es valorando el patrón mutacional en lugar de su frecuencia de alteración. Los patrones de mutaciones entre los oncogenes y genes supresores de tumores bien estudiados son característicos y no aleatorios; los oncogenes mutan de manera recurrente en las mismas posiciones de aminoácidos, mientras que los genes supresores de tumores mutan a través de alteraciones que truncan proteínas en toda su longitud. Sobre la base de estos patrones de mutación en lugar de frecuencias, ha sido posible determinar cuáles de los 18.306 genes mutados que contienen un total de 404.863 alteraciones registradas en COSMIC actúan como conductores. Para ser clasificado como un oncogén es necesario que más del 20% de las mutaciones registradas en el gen estén en posiciones recurrentes y no tengan sentido. Por otra parte, para ser clasificado como un gen supresor de tumores, análogamente se requiere que más del 20% de las mutaciones registradas en el gen sean inactivadoras. Esta regla 20/20 es indulgente en el sentido de que todos los genes del cáncer bien documentados superan con creces estos criterios (4,29).

El inventario más reciente de mutaciones en cáncer incluidas en COSMIC (<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Census/>) incluye más de 900.000 eventos somáticos.

Sin embargo, hasta la fecha solo se han descubierto 125 genes con mutaciones conductoras, 71 son genes supresores de tumor y 54 son oncogenes (4). Cada tipo

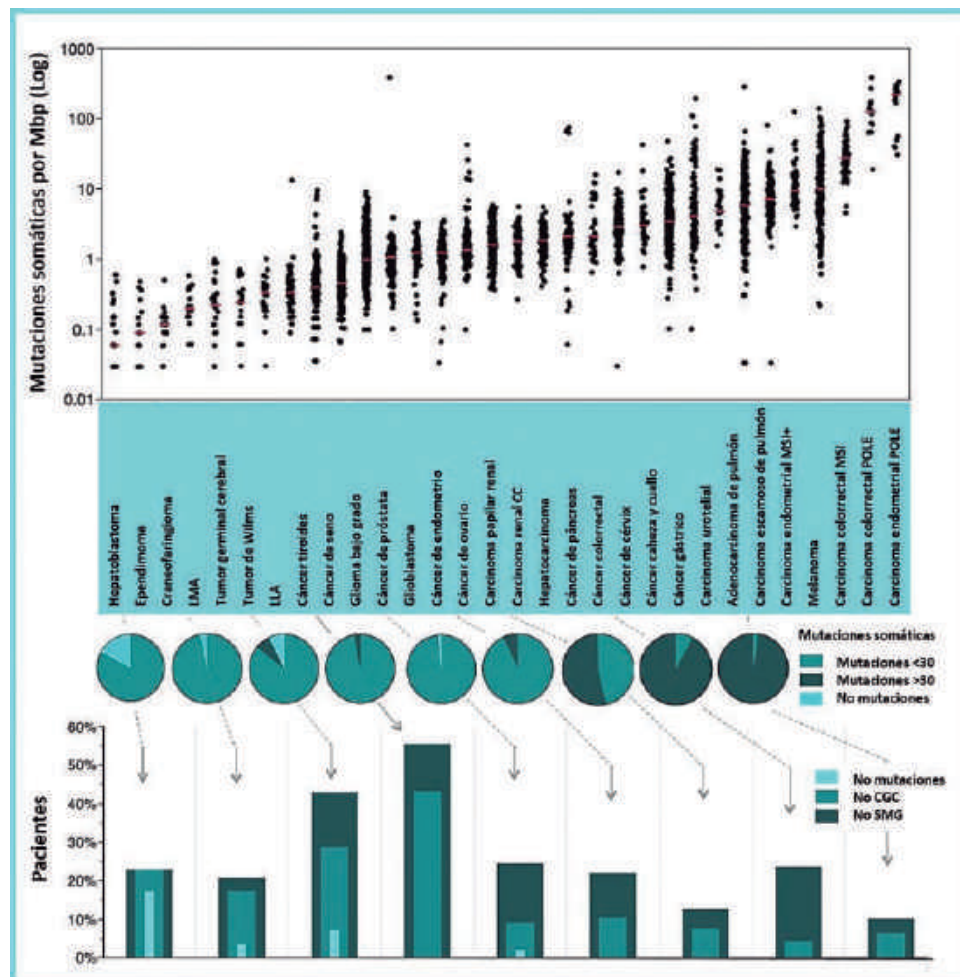


Figura 2. Frecuencias de mutaciones somáticas en pacientes con cáncer. Todos los datos representan tumores primarios. Solo se contaron las mutaciones deletéreas (sin sentido, por desplazamiento del marco y sitio de empalme). Arriba se observan las frecuencias generales de las mutaciones somáticas donde cada punto negro representa un tumor. El grupo sombreado en azul claro denomina los tumores pediátricos y el sombreado en azul profundo indica las neoplasias de los adultos. Las líneas horizontales rojas dentro de cada grupo de puntos indican la mediana para el valor de la frecuencia de mutaciones de cada neoplasia. (LLA) Leucemia linfocítica aguda; (LMA) leucemia mieloide aguda; (CRC) carcinoma colorrectal; (MSI) inestabilidad microsatelital; (POLE) pacientes con mutaciones somáticas en el dominio de nucleasas del gen POLE. En la porción inferior de la figura se observa la clasificación de frecuencia de los tumores por mutación. Los gráficos circulares dividen a los pacientes en tres grupos según la frecuencia de las mutaciones deletéreas: 0 mutaciones somáticas detectables, menos de 30, y mayores o iguales a 30 para los tipos de tumores seleccionados (30 mutaciones representan una frecuencia de 1 por Mbp). Los histogramas anidados debajo de los gráficos circulares muestran el porcentaje de pacientes sin genes mutados de manera significativa (SMG, calculado por MutSig, $q \leq 0,1$), sin genes en el censo de cáncer (CGC) o sin mutaciones en absoluto. Los datos de secuenciación de todos los tumores pediátricos, el CCR y el carcinoma hepatocelular se generaron del Centro de secuenciación del genoma humano del Baylor College of Medicine. Los datos de secuenciación de todos los demás tumores adultos proceden del Centro de análisis de datos del genoma de TCGA (<https://confluence.broadinstitute.org/display/GDAC/Home>). Los datos para la LMA pediátrica, la LLA y el tumores de Wilms se obtuvieron del proyecto TARGET (<http://www.targetproject.net/>) (Figura modificada con autorización de Wheeler DA. Genome Res. 2013 Jul;23(7):1054–1062.).

de neoplasia tiene una colección característica de genes alterados, como lo ejemplifica el cáncer colorrectal (**Figura 3**). El patrón establecido desde la primera evaluación exómica del cáncer colorrectal y de seno demostró desde 2007 que un tercio de los genes están mutados en más del 20% de los tumores. De estos, un 10% tienen mayor compromiso, y el resto generan una menor carga genómica. Los proyectos a gran escala como el TCGA y el ICGC han tenido como objetivo secuenciar más de 500 pacientes por cada tipo de tumor, con la expectativa de recolectar una fracción considerable de los genes mutados en un rango menor al 3% (**Figura 3**). Los genes alterados en menor frecuencia tienen gran importancia para la comprensión de la biología tumoral dado que pueden presentar redundancia mutacional en una vía específica de señalización. Esta característica se hace evidente en el cáncer colorrectal donde APC es el mayor impulsor de la vía canónica WNT; sin embargo, otros 10 genes presentan cambios deletéreos en el 1-15%, hallazgo que influye en la regulación positiva de MYC y de múltiples factores de transducción relacionados con PI3K (**Figura 4**). Los genes alterados con baja frecuencia revelan una complejidad adicional en relación a la heterogeneidad clonal que favorece la resistencia a medicamentos como los inhibidores de tirosin-quinasa, hallazgo común en los adenocarcinomas de pulmón EGFR (receptor para el factor de crecimiento epidérmico) positivos.

Cuando se amplía la secuenciación del ADN incluyendo análisis del número de copias, de expresión de ARN, y perfiles epigenéticos, se modifica la información basal que se obtiene. En general, la mayoría de los perfiles mutacionales (como el que se muestra en la Figura 3) identifican entre 15 y 20 genes mutados, el análisis del número de copias agrega otros 20 genes amplificados o con deleciones focales recurrentes, y los perfiles epigenéticos y de expresión anormal refuerzan los datos sobre las mutaciones somáticas agregando usualmente algunos genes más. Según los resultados obtenidos hasta ahora, parece probable que el reperto-

rio de genes implicados en cualquier tipo de cáncer sea del orden de 50 a 100, en lugar de 500 a 1.000 como se creía previamente.

Nuevas alteraciones genómicas de alta y baja frecuencia

Desde el 2004 se han encontrado una multiplicidad de alteraciones de baja frecuencia (menor del 20%) que promueven la generación y sostenibilidad de neoplasias sólidas y hematológicas. Los avances más notables proporcionaron información sobre el papel de la remodelación de la cromatina en la tumorigénesis. La isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 (IDH1 y 2) fueron adiciones significativas a la lista de impulsores del glioblastoma, la LMA y el colangiocarcinoma (30-32). Ambas enzimas convierten el isocitrato en α -cetoglutarato (α -KG), un cofactor de las dioxigenasas α -KG, incluidas las ADN demetilinas de la familia TET, las histonas demetilinas de la familia KDM y muchas otras proteínas (33). Cuando IDH1 o 2 están mutados producen 2-oxoglutarato, un análogo estructural del α -KG que actúa como potente inhibidor de enzimas dependientes de α -KG, las metiltransferasas involucradas en la metilación del ADN y la cromatina. Estos inhibidores dan como resultado una modificación epigenética aberrante que se transfiere a la desregulación de muchas vías celulares.

La ADN demetilasa, DNMT3A, está mutada en el 22% de los pacientes con LMA, lo que sugirió que su papel era importante para la regulación transcripcional a través de la modificación epigenética del ADN (34). Las mutaciones en este gen son clínicamente importantes en los pacientes con LMA, ya que se asocian a reducción en la supervivencia global. Desde su descubrimiento inicial, las alteraciones en DNMT3A se han relacionado con la transformación de casi todas las neoplasias mieloides. De manera similar, las alteraciones en el gen PBRM1 se documentaron en el 41% de los carcinomas renales de células claras, y este

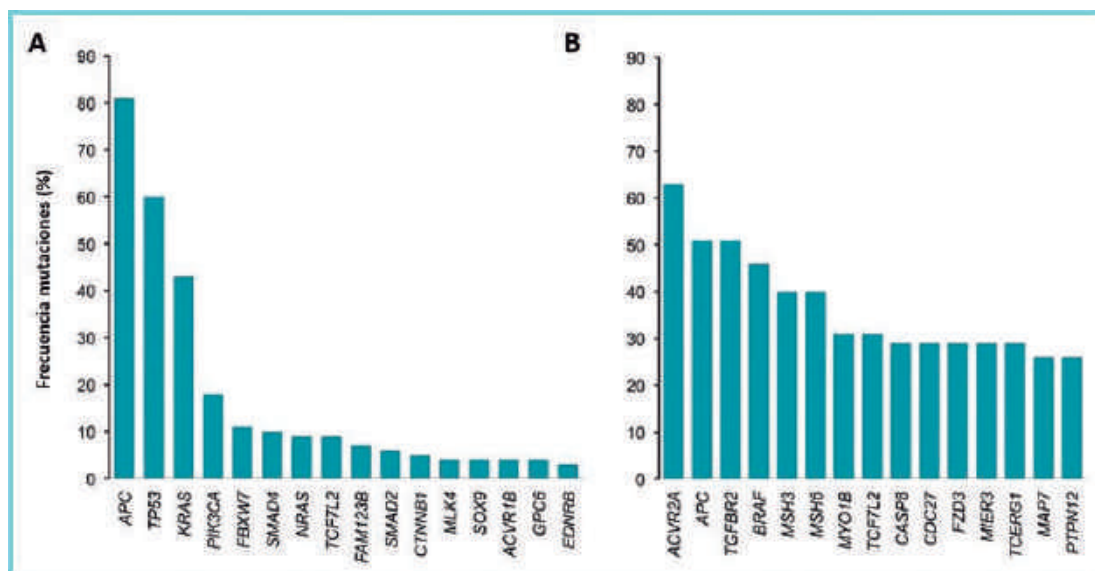


Figura 3. Genes mutados y principales vías desreguladas por mutaciones somáticas en el carcinoma colorrectal humano. Los pacientes se dividen en dos grupos según la tasa de mutación. Todos los genes mostrados están mutados significativamente con una tasa de descubrimiento $<0,1$. A. Perfil mutacional en 193 pacientes con inestabilidad microsatelital; subgrupo con baja tasa mutacional (CRC estabilidad de microsatélites). B. Perfil mutacional en 29 pacientes con CRC positivo para inestabilidad microsatelital, más 7 con mutación POLE (The Cancer Genome Atlas Research Network).

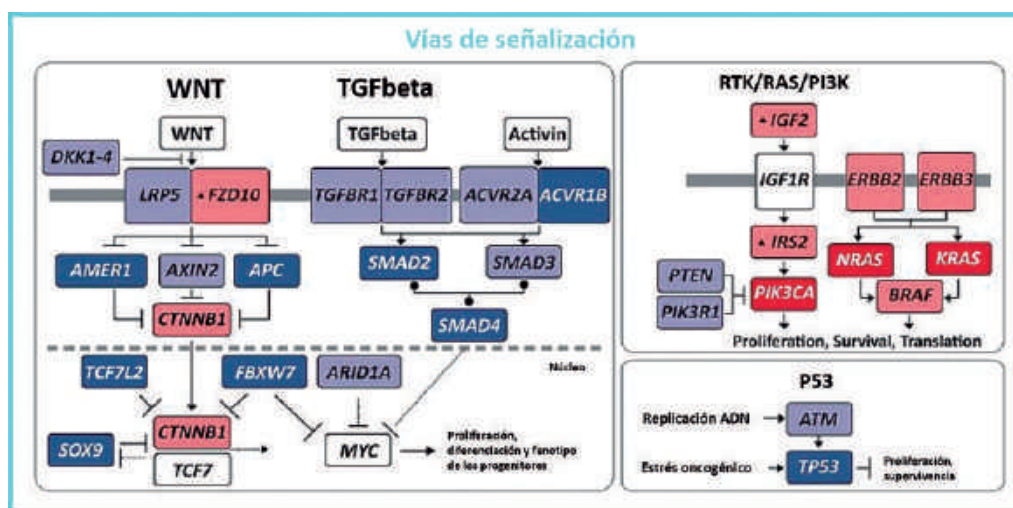


Figura 4. Principales vías desreguladas en carcinoma colorrectal. Las alteraciones se definen por la presencia de mutaciones somáticas, deleciones homocigotas, amplificaciones focales de alto nivel y, en algunos casos, por regulación de la expresión génica hacia arriba o hacia abajo. Todos los genes de la señalización de WNT se interrumpen por una o más mutaciones en el 93% de los pacientes. La señalización de TGFbeta se interrumpe en el 26% de los pacientes, y la de RTK/RAS/PI3K se limita en más del 80% de los pacientes. En rojo se encuentran los genes activados y en azul los inactivados. Los genes más claros no presentan mutaciones significativas, pero contribuyen con la alteración de la vía en algunos de los pacientes (The Cancer Genome Atlas Research Network).

fue el primer miembro del complejo para remodelado de cromatina SWI/SNF que se encontró alterado en cáncer (35). Desde entonces, las mutaciones en muchos de los otros componentes de SWI/SNF se han ido acumulando de manera constante en muestras de pacientes con cáncer de ovario, hepatocelular, gástrico y otros (36).

El gen para la proteína 1 asociada a BRCA (BAP1) tiene una función enzimática que desubiquitina la histona H2A y otras proteínas involucradas en la remodelación de la cromatina. Presenta mutaciones inactivantes en el 23% de los mesoteliomas (37) y en los melanomas uveales, donde el 84% de los pacientes portadores tiene alto riesgo de metástasis (38). También se encuentra mutado en el 15% de los carcinomas renales de células claras, en los que está anticorrelacionado con las mutaciones más frecuentes de PBRM1, mencionadas anteriormente. Una mutación inactivante en BAP1 define una subclase molecular de tumores agresivos de alto grado.

En el otro extremo del perfil mutacional están los genes del cáncer que contribuyen al 10% o menos de los tumores. Quizás los más interesantes en el ámbito de la baja carga y frecuencia son aquellos relacionados con el procesamiento del ARN. Descubiertos por primera vez en el síndrome mielodisplásico, los genes U2AF1, U2AF2, SF3B1 y SRSF2 (39), están involucrados en el reconocimiento del aceptor de empalme en la maquinaria del ARN, mutaron acumulativamente en más del 50% de los pacientes.

Heterogeneidad tumoral

La naturaleza estocástica del cáncer refuerza la noción de que el desarrollo y progresión del cáncer no sigue un curso lineal fijo, sino más bien, una desestabilización integrada de múltiples procesos celulares clave. Incluso después de la transformación maligna, el cáncer permanece dinámico y continúa evolucionando para generar un ecosistema heterogéneo con

elementos formes que albergan formas moleculares distintas, con niveles diferenciales de sensibilidad a las terapias. Esta heterogeneidad puede resultar de cambios genéticos, transcriptómicos, epigenéticos y/o fenotípicos. A nivel poblacional, la heterogeneidad tumoral puede dividirse en intertumoral e intratumoral; la heterogeneidad intertumoral se refiere a los cambios entre pacientes que tienen tumores del mismo linaje histológico y se relacionan con variaciones germinales, en el perfil de mutaciones somáticas, y factores ambientales. Por otra parte, la heterogeneidad intratumoral puede manifestarse como cambios a nivel espacial, que describen la distribución desigual de subpoblaciones tumorales genéticamente diversas en diferentes sitios de la enfermedad o dentro de una sola enfermedad, sitio o tumor, y como heterogeneidad temporal, un término aplicado a la diversidad genética de un tumor individual a lo largo del tiempo (procesos endógenos (como la replicación del ADN y/o errores de reparación, estrés oxidativo) (40). La **Figura 5** describe gráficamente los diferentes tipos de heterogeneidad tumoral.

En conjunto, las principales causas de heterogeneidad tumoral son la inestabilidad genómica y la evolución y selección clonal. La primera, puede variar en magnitud, desde las sustituciones de una sola base hasta duplicaciones completas del genoma. Tal inestabilidad puede resultar de la exposición a mutágenos exógenos (como radiación UV o humo por combustión de tabaco) y aberraciones en los procesos endógenos (como la replicación del ADN y/o errores de reparación, estrés oxidativo) (40). Por ejemplo, la inestabilidad microsatelital, relacionada a deficiencias en la reparación del ADN (MMR), impulsa la transformación neoplásica y aumenta sustancialmente la carga de mutaciones somáticas de un subconjunto de cáncer colo rectal (CCR) y otros cánceres con este fenotipo distintivo. Estudios que involucran el análisis del genoma completo han permitido la identificación de firmas genéticas caracte-

rísticas asociadas con algunos de estos procesos mutagénicos que favorecen la heterogeneidad. Por ejemplo, las neoplasias de pulmón ligadas a la exposición al humo por combustión del tabaco están enriquecidas con transversiones C>A y, de manera similar, los CCR deficientes en MMR son más propensos a las transiciones C>T. Además, aunque no contribuye a la inestabilidad genómica basal, la exposición a la quimioterapia también puede aumentar el espectro mutacional un tumor generando deregulación genómica. Según ciertas teorías, la tumorigénesis es dependiente de una elevada tasa de mutaciones espontáneas (41). Esta hipótesis no ha sido probada definitivamente y puede que no sea aplicable a todos los cánceres, aunque los datos de múltiples estudios han demostrado que los cánceres a menudo tienen procesos homeostáticos endógenos con el fin de aumentar la carga mutacional global. Por ejemplo, la deaminación de citosinas del ADN, resultante de la regulación al alza del mismo a través de la dC → dU-enzima de edición (APOBEC3B) contribu-

ye con la mutagénesis. La firma mutacional de APOBEC, que se caracteriza por la presencia de mutaciones C>T y C>G en los sitios TpC, está particularmente enriquecida en las etapas avanzadas del desarrollo del tumor, y se hace más prevalente después de la exposición a la quimioterapia. Los altos niveles de expresión de APOBEC3B presagian un peor resultado entre pacientes con ciertas neoplasias sólidas; por ejemplo, un estudio sobre el análisis de 1.500 muestras de cáncer de seno reveló una asociación entre los altos niveles de expresión de APOBEC3B y una menor supervivencia libre de enfermedad y global. La inhibición de estas enzimas podría reducir la inestabilidad genética y mejorar así los resultados de los pacientes, en particular, en tumores cerebrales. La inestabilidad genómica también puede conducir a inestabilidad cromosómica por errores de segregación que ocurren durante la división celular, alterando el equilibrio entre la activación de los oncogenes y los genes supresores de tumor (42). La evolución clonal también puede darse por dese-

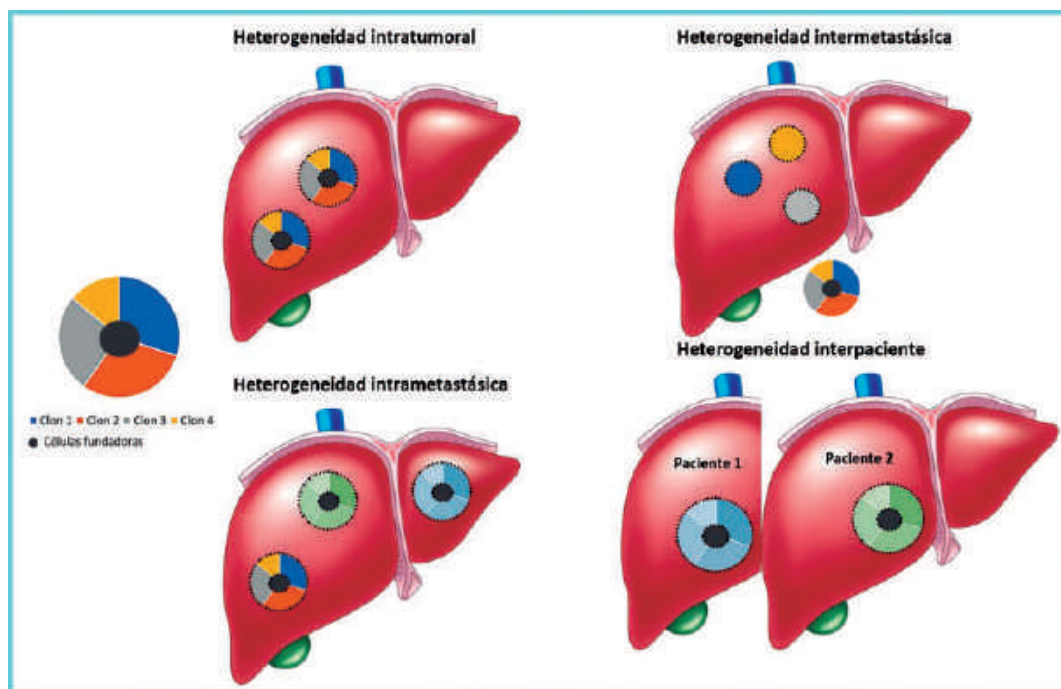


Figura 5. Manifestaciones gráficas de la heterogeneidad tumoral.

equilibrio en el número de copias y por la pérdida uniforme de segmentos cromosómicos que albergan segmentos génicos específicos. Estos hallazgos permiten documentar variaciones intratumorales de orden subclonal que capacitan a las células en derivados más competitivos. Se han propuesto varios modelos para explicar cómo la diversidad clonal se genera y mantiene, aunque la mayoría continúan utilizando el marco de selección propuesto por Peter Nowell en 1976, basado en la hipótesis de que la iniciación del cáncer ocurre gracias a la ventaja de crecimiento selectivo que conduce a la rápida proliferación. Posteriormente, la inestabilidad genómica de la población de tumores en expansión crea más diversidad genética que está sujeta a presiones de selección evolutiva, lo que resulta en la emergencia secuencial de células cada vez más anormales genéticamente. La evolución lineal de la enfermedad permite la adquisición sucesiva de mutaciones que proporcionan superioridad sobre el ancestro común. Alternativamente, la evolución ramificada denota la aparición y propagación divergente de múltiples poblaciones de células tumorales subclonales que comparten un ancestro común. La evolución ramificada permite un mayor nivel de oportunidad para crear un tumor heterogéneo. La mayoría de las neoplasias sólidas optan por un patrón ramificado de evolución, mientras las hematológicas invocan la secuencia lineal. Curiosamente, estos supuestos han sido desafiados por la necesidad de cooperación celular entre distintos subclones para la propagación tumoral (43).

Vías de señalización

A pesar de la inmensa complejidad de los genomas tumorales, progresivamente hemos adquirido la capacidad de controlar algunos de los genes conductores, como lo demuestran las respuestas en pacientes con alteraciones particulares en EGFR (receptor para el factor de crecimiento epidérmico), ALK (quinasa del linfoma anaplásico) y BRAF (homólogo B del oncogén viral del sarcoma murino v-Raf), entre otros (44).

Aunque transitorias, significan que la interferencia con un solo producto génico mutado es suficiente para detener temporalmente la evolución de la enfermedad. Hay dos conceptos esenciales al momento de considerar esta información para sustentar el uso de la oncología de precisión. Primero, el 99% de las alteraciones genéticas del cáncer (incluidas las mutaciones puntuales, alteraciones en el número de copias, translocaciones y cambios epigenéticos distribuidos a lo largo del genoma, no solo en las regiones codificantes), como se expuso previamente, son irrelevantes para la neoplasia. Son simplemente cambios pasajeros que marcan el tiempo que ha transcurrido entre las sucesivas expansiones clonales. Sin embargo, las células normales están programadas para ejecutar la muerte celular en respuesta a tales alteraciones, quizás como mecanismo protector contra el cáncer. Por el contrario, las células tumorales han evolucionado para tolerar la complejidad estructural del genoma mediante la adquisición de cambios en genes como TP53 (45). Por tanto, la complejidad genómica es, en parte, el resultado del cáncer, más que la causa.

También hay cierto orden en el caos de las neoplasias. Las mutaciones en los genes conductores causan una ventaja de crecimiento selectivo, ya sea directa o indirectamente, y siempre a través de un número limitado de vías de señalización celular (todos se pueden clasificar en 12 vías). El descubrimiento de los componentes moleculares de estas vías es uno de los mayores logros de la investigación biomédica, un tributo a los investigadores que trabajan en campos que abarcan la bioquímica, la biología celular, y el cáncer. Estas vías pueden organizarse en sí mismas en tres procesos celulares centrales incluyendo el devenir celular, la supervivencia, y el mantenimiento del genoma. Numerosos estudios han demostrado la relación opuesta entre la división y diferenciación celular. Las células activas que son responsables de poblar los tejidos normales no se diferencian, y viceversa. La ventaja de crecimiento selectivo esta favorecida por la actividad de vías que

incluyen APC, HH y NOTCH, que son bien conocidas por controlar el destino celular. Los genes que codifican las enzimas modificadoras de la cromatina también pueden incluirse en esta categoría (46). En el desarrollo normal, el cambio hereditario de la división a la diferenciación no está determinado por la mutación, como ocurre en el cáncer, sino por las alteraciones epigenéticas que afectan al ADN y las proteínas de la cromatina.

Aunque las células neoplásicas se dividen de forma anormal debido a sus alteraciones autónomas, las células estromales que las rodean son perfectamente normales y no siguen el mismo ritmo. La ramificación más obvia de esta asimetría es la vasculatura anormal de los tumores (47). A diferencia de la red bien ordenada de arterias, venas y linfáticos que controlan las concentraciones de nutrientes en los tejidos normales, el sistema vascular en los cánceres es tortuoso y carece de uniformidad estructural. Las células normales están siempre a menos de 100 μm de un capilar, pero esto no es cierto para las células tumorales (48). Como resultado, una célula neoplásica que adquiera una mutación que le permita proliferar bajo concentraciones limitantes de nutrientes y oxígeno tendrá una ventaja de crecimiento selectivo, prosperando en entornos claramente hostiles que exigen adaptación. Las mutaciones que sustentan la supervivencia a través de vías de señalización están relacionadas con los genes *EGFR*, *HER2*, *FGFR2*, *PDGFR*, *TGF β R2*, *MET*, *KIT*, *RAS*, *RAF*, *PIK3CA* y *PTEN*. Algunos de estos genes codifican receptores para los propios factores de crecimiento, mientras que otros transmiten la señal directamente al interior de la célula, estimulando el crecimiento cuando se activa. Por ejemplo, las mutaciones en los genes *KRAS* o *BRAF* confieren a las células anormales la capacidad de crecer en concentraciones de glucosa inferiores a las requeridas para el crecimiento de células normales (49). La progresión a través del ciclo celular (y su antítesis, la apoptosis) puede controlarse directamente mediante metabolitos intracelulares,

y los genes impulsores que regulan directamente el ciclo celular o la apoptosis, como *CDKN2A*, *MYC* y *BCL2*, a menudo están mutados en paralelo. Otro gen cuyas mutaciones potencian la supervivencia celular es *VHL*, cuyo producto estimula la angiogénesis mediante la secreción del factor de crecimiento vascular endotelial (*VEGF*) y con el relacionado con la hipoxia (*HIF1*). Las vías de conducción intracelular relacionadas con el mantenimiento del genoma son esenciales para mantener el microambiente interno de la célula tumoral y su estabilidad genómica. Por tanto, no es de extrañar que mutaciones en los genes que mantienen o anulan puntos de control, como *TP53* y *ATM*, favorecen la proliferación (50).

Conclusiones

Aunque la secuenciación del genoma del cáncer es un esfuerzo relativamente nuevo, ha tenido un enorme impacto en la atención clínica de los pacientes con diversas neoplasias. El reconocimiento de que ciertos tumores contienen mutaciones activadoras en genes conductores que codifican proteínas quinasas ha llevado al desarrollo de fármacos inhibidores específicos (51). Ejemplos representativos de este tipo de medicina basada en el genoma incluyen el uso de inhibidores del *EGFR*, *BRAF* y *ALK* antes mencionados. Solo una fracción de los pacientes con cáncer de pulmón tienen mutaciones en el gen *EGFR* o translocaciones de *ALK*, y responderán a los medicamentos blanco dirigidos. Sin embargo, la genómica ha identificado 16 blancos potenciales en desarrollo para la misma enfermedad, alcanzando diferentes líneas para cada ámbito (52). Un segundo tipo de medicina basada en la genómica se centra en los efectos secundarios y el metabolismo de los agentes terapéuticos, más que en las alteraciones genéticas a las que se dirigen. En la actualidad, la dosis de los medicamentos contra el cáncer se basa en el área de superficie, pero la proporción terapéutica o biológica efectiva depende de la interacción génica.

De manera óptima, la evaluación del genoma permitirá realizar mediciones farmacocinéticas de las concentraciones biológicamente activas en cada paciente (53). El costo adicional de tales análisis sería menor en comparación con los costos exorbitantes de los medicamentos, que se estima en US\$200.000 - US\$300.000 por año de calidad de vida ganado con calidad.

Referencias

- Dulbecco R. A turning point in cancer research: sequencing the human genome. *Science*. 1986; 231(4742): 1055-6.
- Robertson M. The proper study of mankind. *Nature*. 1986; 322(6074):11.
- Futreal PA, Coin L, Marshall M, et al. A census of human cancer genes. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4(3):177-83.
- Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013; 339(6127): 1546-1558.
- Herceg Z, Hainaut P. Genetic and epigenetic alterations as biomarkers for cancer detection, diagnosis and prognosis. *Mol Oncol*. 2007;1(1):26-41.
- Sadikovic B, Al-Romaih K, Squire JA, Zielenska M. Cause and consequences of genetic and epigenetic alterations in human cancer. *Curr Genomics*. 2008;9(6):394-408.
- Stankiewicz P, Lupski JR. Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annu Rev Med*. 2010;61:437-455.
- Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini G, Guilhot BJ et al. Imatinib induces durable hemato-logic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood*. 2002;99(6):1928-1937.
- Eckschlager T, Pilat D, Kodet R, et al. DNA ploidy in neuroblastoma. *Neo-plasma*. 1996;43(1):23-26.
- Mandahl N, Gustafson P, Mertens F, et al. Cytogenetic aberrations and their prognostic impact in chondrosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2002;33(2):188-200.
- Orr LC, Fleitz J, McGavran L, et al. Cytogenetics in pediatric low-grade astrocytomas. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38(3):173-177.
- Biswas S, Rao CM. Epigenetics in cancer: fundamentals and beyond. *Pharmacol Ther*. 2017;173:118-134.
- Chen ZX, Riggs AD. DNA methylation and demethylation in mammals. *J Biol Chem*. 2011;286(21):18347-18353.
- Chakravarthi BV, Nepal S, Varambally S. Genomic and epigenomic alterations in cancer. *Am J Pathol*. 2016;186(7):1724-1735.
- Weisenberger DJ. Characterizing DNA methylation alterations from The Cancer Genome Atlas. *J Clin Invest*. 2014;124(1):17-23.
- Zhao R, Choi BY, Lee MH, et al. Implications of genetic and epigenetic alterations of CDKN2A (p16(INK4a)) in cancer. *EBioMedicine*. 2016;8:30-39.
- Reddy KB. MicroRNA (miRNA) in cancer. *Cancer Cell Int*. 2015;15:38.
- Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, et al. The novel strategies for next-generation cancer treatment: miRNA combined with chemotherapeutic agents for the treatment of cancer. *Oncotarget*. 2018;9(11):10164-10174.
- Dizdaroglu M. Oxidatively induced DNA damage and its repair in cancer. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2015;763:212-245.
- Feinberg AP, Koldobskiy MA, Gondor A. Epigenetic modulators, modifiers and mediators in cancer aetiology and progression. *Nat Rev Genet*. 2016;17(5):284-299.
- Wallace SS, Murphy DL, Sweasy JB. Base excision repair and cancer. *Cancer Lett*. 2012;327(1-2):73-89.
- Kim YJ, Wilson DM, 3rd. Overview of base excision repair biochemistry. *Curr Mol Pharmacol*. 2012;5(1):3-13.
- Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-413.
- Li SKH, Martin A. Mismatch repair and colon cancer: mechanisms and therapies explored. *Trends Mol Med*. 2016;22(4):274-289.
- Helleday T, Eshtad S, Nik-Zainal S. Mechanisms underlying mutational signatures in human cancers. *Nat Rev Genet*. 2014;15(9):585-598.
- Aparicio T, Baer R, Gautier J. DNA double-strand break repair pathway choice and cancer. *DNA Repair (Amst)*. 2014;19:169-175.
- Chang HHY, Pannunzio NR, Adachi N, Lieber MR. Non-homologous DNA end joining and alternative pathways to double-strand break repair. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(8):495-506.
- Katsanis SH, Katsanis N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. *Nat Rev Genet*. 2013;14(6):415-426.
- Futreal PA, Coin L, Marshall M, et al. A census of human cancer genes. *Nat Rev Cancer*. 2004 ; 4(3):177-83.
- Tokheim CJ, Papadopoulos N, Kinzler KW, et al. Evaluating the evaluation of cancer driver genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(50):14330-14335..
- Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*. 2008; 321(5897):1807-12.
- Hou AH, Tien HF. Genomic landscape in acute myeloid leukemia and its implications in risk classification and targeted therapies. *J Biomed Sci*. 2020;27(1):81.

33. Chen G, Cai Z, Dong X, et al. Genomic and Transcriptomic Landscape of Tumor Clonal Evolution in Cholangiocarcinoma. *Front Genet.* 2020;11:195.
34. Yang H, Ye D, Guan KL, et al. IDH1 and IDH2 mutations in tumorigenesis: mechanistic insights and clinical perspectives. *Clin Cancer Res.* 2012;18(20):5562-71.
35. Ley TJ, Ding L, Walter MJ, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;363(25):2424-33.
36. Varela I, Tarpey P, Raine K, et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature.* 2011;469(7331):539-42.
37. Shain AH, Pollack JR. The spectrum of SWI/SNF mutations, ubiquitous in human cancers. *PLoS One.* 2013; 8(1):e55119.
38. Kobrinski DA, Yang H, Kittaneh M. BAP1: role in carcinogenesis and clinical implications. *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9(Suppl 1):S60-S66.
39. Li Y, Shi J, Yang J, et al. Uveal melanoma: progress in molecular biology and therapeutics. *Ther Adv Med Oncol.* 2020 Oct 22;12:1758835920965852.
40. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature.* 2011;478(7367):64-9.
41. Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(2):81-94.
42. Burrell RA, McGranahan N, Bartek J, Swanton C. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. *Nature.* 2013;501(7467):338-45.
43. Turner NC, Reis-Filho JS. Genetic heterogeneity and cancer drug resistance. *Lancet Oncol.* 2012 ;13(4):e178-85. Mar 30.
44. Venkatesan S, Swanton C, Taylor BS, Costello JF. Treatment-Induced Mutagenesis and Selective Pressures Sculpt Cancer Evolution. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(8):a026617.
45. Zhang Y, Ma Y, Li Y, et al. Comparative analysis of co-occurring mutations of specific tumor suppressor genes in lung adenocarcinoma between Asian and Caucasian populations. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019;145(3):747-757.
46. Ljungman M, Lane DP. Transcription - guarding the genome by sensing DNA damage. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(9):727-37.
47. Perrimon N, Pitsouli C, Shilo BZ. Signaling mechanisms controlling cell fate and embryonic patterning. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4(8):a005975.
48. Baish JW, Stylianopoulos T, Lanning RM, Kamoun WS, Fukumura D, Munn L et al. Scaling rules for diffusive drug delivery in tumor and normal tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(5):1799-803.
49. Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer.* 2010; 10(2):116-29.
50. Yun J, Rago C, Cheong I, et al. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. *Science.* 2009; 325(5947):1555-9.
51. Medema RH, Macûrek L. Checkpoint control and cancer. *Oncogene.* 2012; 31(21):2601-13.
52. Bertier G, Carrot-Zhang J, Ragoussis V, Joly Y. Integrating precision cancer medicine into healthcare—policy, practice, and research challenges. *Genome Med.* 2016; 8(1):108.
53. Malone ER, Oliva M, Sabatini PJB, Stockley TL, Siu LL. Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome Med.* 2020;12(1): 8.
54. McLeod HL. Cancer pharmacogenomics: early promise, but concerted effort needed. *Science.* 2013; 339(6127):1563-6.

Recibido: Noviembre 26, 2020
Aceptado: Noviembre 26, 2020

Correspondencia:
 Andrés F. Cardona
 cardona@clinicadelcountry.com

PERSPECTIVA HISTÓRICA DE LA ONCOLOGÍA GASTROINTESTINAL

Leonardo Rojas¹

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

Resumen

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

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

HISTORICAL PERSPECTIVE OF GASTROINTESTINAL ONCOLOGY

Abstract

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

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

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

Introducción

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

Civilizaciones antiguas

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

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

Edad Media, Renacimiento e Ilustración

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Edad Moderna

Cirugía

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

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

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

Quimioterapia y terapias sistémicas

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

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

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

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

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

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

Radioterapia

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

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

Avances en otras disciplinas

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

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

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

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

Conclusiones

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

Referencias

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

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

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

Recibido: Noviembre 17, 2020

Aceptado: Noviembre 20, 2020

Correspondencia:

Leonardo Rojas

lrojas@colsanitas.com

NEOPLASIAS DEL TRACTO GENITOURINARIO: HISTORIA DE LOS GRANDES AVANCES

Martín Angel¹, Albano Blanco², Federico Losco¹, Daniel Bustos³

Resumen

Se presenta una reseña histórica de los avances en oncología en tumores genitourinarios. Avances que, desde su incorporación al arsenal terapéutico, no se modificaron hasta la actualidad. Y muchos de ellos son usados en otros modelos tumorales.

Palabras clave: *Cáncer de próstata; carcinoma urotelial; tumor germinal; cáncer de pene.*

GENITOURINARY TRACT NEOPLASMS: HISTORY OF THE GREAT ADVANCES

Abstract

A historical review of the advances in oncology in genitourinary tumors is presented. Advances that, since its incorporation into the therapeutic arsenal, have not been modified until now. And many of them are used in other tumor models.

Keywords: *Prostate cancer; urothelial carcinoma; germ cell tumor; penile cancer.*

- 1 Oncólogo Clínico Staff de la Unidad de Tumores Genitourinarios. Instituto Alexander Fleming. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
- 2 Jefe de Residentes Oncología clínica. Fundación Cáncer. FUCA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
- 3 Imagenólogo Staff del Departamento de Oncoimágenes. Instituto Alexander Fleming. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Introducción

El cáncer, tal como lo conocemos hoy se puede remontar a tiempos tan antiguos como la humanidad. Los reportes antropológicos y paleontológicos más antiguos que describen la enfermedad son del año 3.000 a. C. hallados en el papiro de Edwin Smith, refiriéndola a esta como una enfermedad grave y sin tratamiento (1). Así también algunos reportes de fósiles de momias que evidenciaban metástasis óseas de cáncer de próstata (2). Durante la época del antiguo Egipto y edad media, esta patología estaba subdiagnosticada. Esto se debía a que la expectativa de vida era de apenas unos 39 años, ya que las principales causas de muertes eran enfermedades de la infancia, peste, desnutrición, cólera, tuberculosis. La sociedad moderna ha desarrollado tratamientos y estrategias de control para estas afecciones las cuales no producen globalmente un impacto negativo de magnitud como tiempo atrás. Este lugar ha sido ocupado por las enfermedades crónicas no transmisibles como la enfermedad cardiovascular y el cáncer. Hematuria, hemoespermia, disminución del flujo miccional y otras alteraciones de los fluidos del aparato genitourinario son los principales signos y síntomas que aparecen tempranamente y ayudan al diagnóstico de las neoplasias genitourinarias. Esto nos remonta a los años 460-375 a. C., con la visión griega de la medicina, que combinaba arte y ciencia, donde ellos, comandados por el padre de la medicina Hipócrates, pensaban que las neoplasias se originaban por causas naturales y racionalizaron que el exceso de sangre, moco, bilis, orina y otros fluidos orgánicos, particularmente a edades adultas, generaban el cáncer. Esto se denominó la teoría humoral de la medicina (3).

Con el advenimiento de la era del renacimiento en las artes y ciencias incluida medicina, se rechaza la teoría humoral y empírica del cáncer. Las autopsias inician la era quirúrgica del tratamiento del cáncer

(4). Uno de los primeros reportes de la cirugía en tumores del aparato genitourinario data del año 1687, donde se describe por primera vez un tumor papilar de la vejiga que es resecado quirúrgicamente (5).

La historia de los grandes avances en las neoplasias del tracto genitourinario, que en la actualidad han beneficiado a un número incalculable de personas, disminuyendo la mortalidad por cáncer, datan de los egipcios con los tratamientos con ungüentos, hasta los tratamientos con cáusticos, que perduraron por más de 1.500 años (6). El origen de la primera quimioterapia antineoplásica eficaz se basó tanto en la investigación minuciosa como en los hallazgos fortuitos derivados del uso del gas mostaza como arma durante la Primera Guerra Mundial. Hasta entonces, la mayoría de los tratamientos contra el cáncer avanzado habían sido ineficaces (7).

La historia no puede ignorarse porque ya ha moldeado a nuestro presente y está dando forma al futuro. En este artículo hacemos una revisión de los hechos que cambiaron la historia del tratamiento de los tumores genitourinarios que se siguen utilizando hasta la actualidad.

Tumores germinales

Los pilares del tratamiento oncológico del cáncer de testículo en la primera mitad del siglo XX, al igual que en el resto de los modelos tumorales, eran la cirugía y radioterapia. Los pacientes con enfermedad metastásica tenían un pronóstico ominoso a corto plazo. Al final del siglo XIX, el Dr. Paul Ehrlich, introduce el concepto de que los agentes químicos pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer (8), pero no fue utilizada en seres humanos hasta 10 años después de la observación del patólogo Krumbhaar, sobre la leucopenia producida en los soldados expuestos al gas mostaza durante la devastadora Primera Guerra Mundial (9). A partir de los años 50, con el

advenimiento de los nuevos agentes quimioterápicos (10), un cambio de paradigma se aproximaba, y el futuro de los pacientes con tumores germinales sería completamente diferente. La combinación de drogas con mecanismos de acción diferentes, parecía ser el camino correcto para obtener mayores respuestas (11,12). No obstante, del total de pacientes con respuestas completas, casi la mitad recaían y finalmente morían por la enfermedad.

Quizás el hito más importante en la historia del cáncer de testículo comienza a gestarse en el año 1965, cuando Rosenberg y colaboradores demuestran que la división celular de la bacteria *Escherichia Coli* puede inhibirse tras la electrólisis de un electrodo de platino (13). Sin embargo, su primer uso en un ensayo clínico fase I fue en el año 1974, en el cual Donald Higby, James Wallace y colaboradores del Instituto Roswell Park, observaron respuesta en varios modelos tumorales, pero asombrosamente 9 de 11 pacientes con tumores germinales refractarios presentaron beneficio (14). Ese mismo año, Einhorn y colaboradores de la Universidad de Indiana, inician un ensayo fase 2, en el que adicionan el platino al régimen de vinblastina más bleomicina. El régimen conocido como PVB (cisplatino, vinblastina y bleomicina) logro que 33 de 47 pacientes obtuvieran respuesta completa y que el 65% de los pacientes estuvieran vivos a los 5 años, una proeza en la historia de los tumores sólidos metastásicos (15,16).

Desde entonces, la prueba de concepto quedó grabada en la historia de la oncología, las sales de platino pasaron a ser parte fundamental del esquema terapéutico en tumores germinales y de aquí en adelante por aproximadamente 45 años, los ensayos clínicos con medicamentos en este escenario, se basaron en variar las medicamentos asociados en la combinación al platino (17,18), intentar regímenes de altas dosis de quimioterapia con soporte de progenitores de células hematopoyéticas, agregado de mejores

antieméticos, para intentar disminuir los efectos tóxicos y rescatar a pacientes de alto riesgo que progresan al régimen estándar (19,20).

Cáncer de Pene

Aunque en general domina el concepto de que el cáncer es una enfermedad sistémica desde los inicios de su historia natural, el tratamiento de los ganglios linfáticos regionales continúa siendo una parte integral del tratamiento quirúrgico del cáncer. Algunos argumentan el valor pronóstico de una correcta y extensa estadificación y el control regional de la enfermedad obtenido con la linfadenectomía.

Fue hasta el siglo XIX que se desarrolló el concepto de metástasis celular desde una lesión local a través de ganglios regionales. Los ganglios linfáticos regionales se consideraron barreras biológicas a la diseminación de la enfermedad y su exéresis ha formado parte del tratamiento quirúrgico sistemático en la mayoría de los tumores malignos sólidos.

El cáncer de pene es una patología poco frecuente (21) y su diagnóstico temprano es de vital importancia ya que la supervivencia a 5 años varía notablemente según tenga o no compromiso ganglionar inguinal y pelviano (22). La presencia de compromiso ganglionar regional metastásico ha sido identificada como el factor pronóstico más importante en término de supervivencia (23). No existen controversias acerca de la indicación de tratamiento quirúrgico de los pacientes con compromiso ganglionar locorreional, pero sí de la extensión de la cirugía, sobre todo porque hasta el 84% de los pacientes pueden sufrir complicaciones a corto o largo plazo (22).

La primera aproximación al concepto de ganglio centinela fue desarrollado por Ramón Cabañas (24), tras su trabajo sobre 100 individuos, 10 de los cuales eran sanos, 10 tenían patología inflamatoria benigna

y 80 presentaban cáncer de pene. Entre sus objetivos figuraban demostrar la existencia de un ganglio linfático central llamado “ganglio linfático centinela”, recomendar de modo rutinario la biopsia de ganglio centinela bilateral de modo temprano y por último describir la técnica. En sus estudios, tras canular los vasos linfáticos del pene, realizó linfografías y tras el análisis anatómico e histológico de las cirugías posteriores, pudo demostrar que el drenaje de estos linfáticos iba hacia un ganglio linfático central al cual llamó ganglio centinela (25), también conocido como “ganglio de Cabañas” (26). A lo largo de los años, el concepto fue adoptado en varios modelos tumorales y algunos autores como Morton y Krag en melanoma, aportaron nuevos trazadores a la técnica (27,28).

Cáncer de próstata

La historia del cáncer de próstata comienza en 1853, con su primera descripción histológica en el Hospital de Londres, J. Adams la caracteriza como el hallazgo de una “enfermedad muy rara” (29). Hoy más de 160 años después, el cáncer de próstata es el tumor más común del hombre en la mayor parte del mundo, y un problema significativo de salud. Uno de los grandes avances en el tratamiento de esta enfermedad comenzó a gestarse en la década del 40, cuando Charles Huggins describió la reducción del volumen tumoral del cáncer de próstata secundario la ablación de andrógenos (30). La supresión androgénica producto de la castración quirúrgica o el uso de estrógenos fue el primer tratamiento sistémico contra el cáncer de próstata, trabajos que le valieron a Huggins el Premio Nobel en 1966. Iniciando la era del tratamiento hormonal en cáncer.

Estos conocimientos sirvieron de base para el desarrollo de otras estrategias de manipulación de la vía androgénica. El grupo de Investigación Cooperativo de Urología de los Veteranos (VACURG), demostró la utilidad del dietilbestrol (DES) para aliviar

los síntomas de los pacientes con enfermedad avanzada, demostrando ser equivalente a la castración quirúrgica. Luego se observó que este tratamiento aumentaba el riesgo de eventos cardiovasculares y trombo embólicos (30). Andrew Schally describió la estructura de la hormona liberadora de gonadotrofinas (LHRH) así como también la forma de sintetizarla (31). Esto le permitió desarrollar un agonista de LHRH sintético y manipular la vía androgénica generando supresión de los niveles circulantes de testosterona con su administración repetida. Este tratamiento demostró lograr una mejoría dramática en los pacientes con cáncer de próstata avanzado y ser equivalente a la castración quirúrgica, razón por la que Schally fue galardonado con el premio Nobel en 1977. Estos descubrimientos dieron lugar al desarrollo de agonistas LHRH como Leuprolide, Goserelin, Triptorelin, entre otros.

Al final de la década del 60, se describe la estructura del receptor de andrógenos por parte de tres grupos encabezados por los Dres S. Liao, N Bruchovsky y I. Mainwaring (32,33). El Acetato de Ciproterona fue el primer antiandrógeno con capacidad de bloquear el sitio de unión al andrógeno del receptor y disminución de los niveles de LH (34). Con la utilización más extendida de la ciproterona se observaron casos de hepato-toxicidad y pérdida de la libido, por esto comenzó la búsqueda de otros antiandrógenos. En 1970 se describe el primer antiandrógeno no esteroideo, la flutamida (35), y luego otros del mismo tipo como bicalutamida, nilutamida, entre otros. Estos antiandrógenos no tienen los efectos tóxicos de la castración quirúrgica o química, pero a pesar de ser mejor toleradas, demostraron ser inferiores en términos de la supervivencia global y en intervalo libre de progresión en los pacientes con cáncer de próstata como tratamiento único (36,37).

En cuanto al tratamiento de la enfermedad localizada, la primera prostatectomía radical perineal fue

descrita en el Hospital Jonh Hopkins en 1904 por Hugh Hampton Young (38). Recién en 1945 una nueva técnica, la enucleación prostática retropúbica, demostró ser una técnica más reproducible y con mejor acceso para la resección de ganglios pelvianos (39). La prostatectomía retropúbica, descrita por Patrick Walsh en 1983, permitió un mayor control del sangrado, conservando las bandeletas neurovasculares (disminuyendo el riesgo trastornos sexuales y de continencia) logrando márgenes adecuados (40).

Hace 50 años, prácticamente todos los pacientes debutaban con metástasis óseas y/o de partes blandas, lesiones de gran volumen y pobremente diferenciadas. A principios de los 80 se describe el PSA, como un potencial marcador serológico de la enfermedad. La FDA lo aprobó para monitorear la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad, para luego utilizarse como método de screening (41). Sumado a esto, al final de la década del 80, las mejores imágenes por ecografía permitieron tomar biopsias “de alta calidad”. Con esto la enfermedad comenzó a detectarse en etapas más tempranas, permitiendo que un mayor porcentaje de pacientes accedan a tratamientos de tumores localizados.

El uso de la radioterapia en oncología tiene sus inicios en el siglo XIX (1898), cuando un equipo polaco formado por los esposos Marie y Pierre Curie ganadores del Premio Nobel por el descubrimiento del Polonium y Radium, llevaron al mejor conocimiento y entendimiento de cómo la radiación puede tanto causar, como tratar el cáncer. El primer reporte de la utilización de radioterapia para el tratamiento del tumor localizado fue a principios del siglo XX, limitado a la introducción de fuentes radioactivas en la uretra y el recto con fines paliativos (29). En la década del 70, Willet y Whitmore describieron la braquiterapia primitiva con I_{125} , las dosis y la forma de implantación (sin guías por imágenes) resultaban en un gran riesgo de eventos tóxicos. Y no fue

hasta 1983 cuando H. Holm describió la técnica de implantación guiada por ecografía de “semillas” radioactivas, técnica segura y efectiva (42). En cuanto a la radioterapia externa, el desarrollo de las bombas de cobalto en la década del 50 permitieron su uso en el tratamiento de la enfermedad localizada. Trabajos de Malcom Bagshaw y colaboradores demostraron la posibilidad de curar el cáncer de próstata localizado con radiación (43). El desarrollo de las técnicas por imágenes y la tecnología relacionada con la fuente de rayos permitió mejorar estas técnicas iniciales y tratar los tumores con técnicas 3D, o intensidad modulada, hoy en día están en desarrollo técnicas de hipofraccionamiento y hasta radioterapia ablativa para casos particulares (SBRT) (44).

Todos estos avances demostraron que el principal tratamiento del cáncer de próstata es la supresión androgénica, principalmente en pacientes con enfermedad avanzada. La mayor parte de los pacientes responde a estos tratamientos, pero cuando la enfermedad se encuentra en estadios avanzados no logra la curación, virtualmente todos los pacientes se vuelven resistentes a pesar de mantener niveles circulantes de testosterona en castración (45). El primer tratamiento que demostró un beneficio en supervivencia global en los pacientes metastásicos resistentes a la castración hormonal fue el docetaxel (46). Luego, con el mayor conocimiento de la enfermedad y de la biología molecular surgieron otras alternativas de manipulación hormonal, siendo los antian-drógenos de nueva generación como abiraterona, enzalutamida, apalutamida, darolutamida, entre otros, tratamientos que han cambiado el paradigma de los tumores avanzados (47–50).

La historia del cáncer de próstata continúa, y el último capítulo es la medicina personalizada, en la cual los tratamientos dirigidos contra mutaciones específicas permiten individualizar la terapéutica y beneficiar a los pacientes (51).



Figura 1: línea del tiempo con los grandes avances en oncología genitourinaria.

Cáncer del urotelio

El tratamiento del carcinoma urotelial se basaba principalmente en la cirugía, con procedimientos quirúrgicos extensos y mórbidos con los cuales la calidad de vida del paciente se veía afectada de manera significativa. Hasta el año 1920, cuando se introduce el endoscopio a las cirugías urológicas, los procedimientos de extracción de tumores consistían en catéteres y fórceps transuretrales (52).

Con el objetivo de reducir la toxicidad por estos procedimientos se ensayan distintas opciones terapéuticas, entre ellas el uso de la quimioterapia y radioterapia. Al igual que en tumores germinales, el uso del cisplatino revolucionó el tratamiento. Teniendo en cuenta que el adulto mayor es la población más afectada por este tipo de tumor y que presentan múltiples comorbilidades, entre ellas insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no todos pueden ser tratados de igual manera. Desde la aparición del cisplatino, se inició la era de pacientes que eran candidatos para recibir cisplatino y los que no lo son (53). Muchos fueron los esfuerzos para mejorar los resultados oncológicos en los pacientes no candidatos a recibir sales de platino (54,55), y la combinación de la radioterapia concurrente con quimioterapia, si bien se convirtieron en alternativas válidas, no cambiaron el pronóstico de esta enfermedad.

La inmunoterapia, en cambio sí revolucionó el tratamiento del carcinoma urotelial, en todos los estadios (56-59) de la enfermedad. La relación entre la inmunidad y cáncer se remontan a los estudios Ehrlich and Koch a mediados del siglo XIX (1890), que por más de 100 años sigue siendo irrefutable esta teoría (60). La evidencia clínica de esta teoría, la demostró el cirujano William Coley, cuando en 1890, infecta un tumor óseo de mandíbula, causándole erisipela, logrando de esta forma activar el sistema inmune para

destruir por completo al tumor (61). Siendo la toxina de Coley la base de la inmunooncología moderna, no prosperó como terapia aprobada en seres humanos luego de ciertas inconsistencias en los resultados.

Otro agente históricamente estudiado en la inmunooncología fue el bacilo de Calmett Guérin (BCG) (62,63). En el carcinoma urotelial superficial demostró gran beneficio siendo hasta la actualidad el tratamiento de elección para esa etapa de la enfermedad. La BCG, como otros agentes infecciosos (bacterias y virus) fueron utilizados en inyecciones intratumorales en múltiples histologías, pero no lograron controlar la enfermedad debido principalmente al volumen de la enfermedad metastásica (64).

Esto llevó a la teoría de la inmunidad mediada por células (65) y en conjunto con los estudios de los químicos Milstein y Köhler entre 1973 y 1975 configuraron los anticuerpos monoclonales, de una pureza máxima y gran eficacia en cuanto a la detección de células tumorales e inflamatorias (66). Estos descubrimientos valieron varios premios Nobel, convirtiéndose actualmente en un pilar fundamental del cáncer urotelial.

Referencias

1. Hajdu SI. A Note From History : Landmarks in History of Cancer , Part 1. *Cancer*. 2011;8(805):1097–102.
2. Ghabili AK, Tosoian JJ, Schaeffer EM, Christian P, Golzari SEJ, Khajir G et al. The History of Prostate Cancer from Antiquity : Review of Paleopathological Studies. *Urology*. 2016;97:8-12.
3. Deeley TJ. A brief history of cancer. *Clin Radiol*. 1983;34(6):597–608.
4. Sanabria MV. Revisión bibliográfica. evolución histórica de las autopsias y situación actual en Costa Rica. 2014;31(2)
5. FELDMAN M. Clinical Roentgenology of the Digestive Tract. *Am J Med Sci*. 1945;210(2):269.
6. Hajdu SI. A Note From History : Landmarks in History of Cancer , Part 2. *Cancer*. 2011;(805):2811–20.
7. Papac RJ. Origins of cancer therapy. *Yale J Biol Med*. 2001;74(6):391–8.

8. Hajdu SI, Darvishian F. A Note From History : Landmarks in History of Cancer , Part 5. *Cancer*. 2012;1–17.
9. Blood OFTHE, Bone THE, In M, Forms C, Poisoning OFGAS. OF THE BLOOD AND THE BONE Hematologic picture of central injury with intact dura : shift of the Arneth scale to the right at this period. 2015;570.
10. Davis W, Larionov LF. Progress in Chemotherapy of Cancer. *Bull World Health Organ*. 1964;30(3):327–41.
11. Samuels ML, Howe CD. Vinblastine in the management of testicular cancer. *Cancer*. 1970;25(5):1009–17.
12. Li MC, Whitmore Jr, Grabstald H, Golbey R. Effects of Combined Drug Therapy Metastatic Cancer of the Testis on. 1960;174:1291-1299.
13. Rosenberg B, Van Camp L, Krigas, T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*. 1965;205: 1465-1 475.
14. Higby J, Wallace HJ, Albert DJ, Holland JF. Diaminodichloroplatinum: a phase i study showing responses in testicular and other tumors. *Cancer*. 1974;33(5):1219–25.
15. Einhorn LH. Testicular Cancer as a Model for a Curable Neoplasm : The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res*. 1981;41(9 Pt 1):3275–80.
16. Einhorn LH, Donohue J. Combination Chemotherapy in Disseminated Testicular Cancer. *Semin Oncol*. 1977;293–8.
17. Garland J, The New England Journal of Medicine and Massachusetts Medical Society. *N Engl J Med*. 1952;246(21):801-806.
18. Meresse P, Dechaux E, Monneret C, Bertounesque E. Etoposide : Discovery and Medicinal Chemistry. *Curr Med Chem*. 2004;11(18):2443–66.
19. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang NJ et al. Phase III Randomized Trial of Conventional-Dose Chemotherapy With or Without High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem-Cell Rescue As First-Line Treatment for Patients With Poor-Prognosis Metastatic Germ Cell. *J Clin Oncol*. 2020;25(3):247–56.
20. Gines Rubio J. Antieméticos y quimioterapia: evolución histórica y estudio comparativo de los antagonistas de la serotonina. *Farm Hosp*. 2000; 24(4):187-241.
21. Nyirády P. Penile cancer. *Orv Hetil*. 2006;147(45):2190–1.
22. Horenblas. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis . Part 2 : The role and technique of lymph node dissection. *BJU Int*. 2001;88(5):473-83.
23. Ficarra V, Akduman B, Bouchot O, Palou J, Tobias-Machado M. Prognostic Factors in Penile Cancer. *Urology*. 2010;76(2):S66–73.
24. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39(2):456–66.
25. Cabanas RM. The concept of the sentinel lymph node. *Recent Results Cancer Res*. 2000;157(1):109–20.
26. Gallegos-Hernández JF. El ganglio centinela. Concepto y aplicaciones prácticas en oncología. *Rev Mex Anestesiología*. 2007;30(S1):193–9.
27. Morton DL, Wen D, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK et al. Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma. *Arch Surg*. 1992;127(4):392-399.
28. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol*. 1993;2(3):137–43.
29. Denmeade SR, Isaacs JT, Denmeade SR, Isaacs JT, Comprehensive K. A history of prostate cancer treatment. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(5):389–96.
30. Huggins C, Hodges C V. Studies on Prostatic Cancer. *J Urol*. 2002;168(1):9-12
31. Schally A V., Kastin AJ, Arimura A. Hypothalamic follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH)-regulating hormone: structure, physiology, and clinical studies. *Fertil Steril* . 1971;22(11):703–21.
32. Popiolek M, Rider JR, Andrén O, Anderson SO, Holmberg L, Adami HO et al. Natural History of Early, Localized Prostate Cancer : A Final Report from Three Decades of Follow-up. *Eur Urol*. 2013;63(3): 428-35.
33. Smith M, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik B, Graff J et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *Clinical Trial*. 2018;378(15):1408-1418.
34. Varenhorst E, Wallentin L, Carlström K. The effects of orchidectomy, estrogens, and cyproterone acetate on plasma testosterone, LH, and FSH concentrations in patients with carcinoma of the prostate. *Scand J Urol Nephrol*. 1982;16(1):31–6.
35. Liao S, Howell DK, Chang T. Action of a Nonsteroidal Antiandrogen, Flutamide, on the Receptor Binding and Nuclear Retention of 5 α -Dihydrotestosterone in Rat Ventral Prostate. 1974;94(4):1205–9.
36. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-Therapy Androgen Suppression in Men with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2000;132(7):566–77.
37. Chodak G, Sharifi R, Kasimis B, Block NL, MaCramalla E, Kennealey GT. Single-agent therapy with bicalutamide: A comparison with medical or surgical castration in the treatment of advanced prostate carcinoma. *Urology*. 1995;46(6):849–55.
38. Jewett HJ. Radical perineal prostatectomy for carcinoma: an analysis of cases at Johns Hopkins Hospital, 1904-1954. *J Am Med Assoc*. 1954;156(11):1039-1041.

39. Millin T. Retropubic prostatectomy; a new extravesical technique; report of 20 cases. *Lancet*. 1945; 2(6380): 693-696.
40. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical Prostatectomy With Preservation of Sexual Function : Anatomical and Pathological Considerations. 1983;4(5):473–85.
41. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A Prostate Antigen in Sera of Prostatic Cancer Patients. 1980;40(7):2428–32.
42. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Strøyer I. Transperineal 125Iodine Seed Implantation in Prostatic Cancer Guided by Transrectal Ultrasonography. *J Urol*. 1983;130(2):283-286.43. Bagshaw MA, Kaplan HS, Sagerman RH. Linear Accelerator Super-voltage Radiotherapy. Vii. Carcinoma of the prostate.. *Radiology*. 1965;85:121–9.
43. Gay HA, Michalski JM. Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Mo Med*. 2018;115(2):146–50.
44. Mukherji D, Omlin A, Pezaro C, Shamseddine A, de Bono J. Metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC): preclinical and clinical evidence for the sequential use of novel therapeutics. *Cancer metastasis rev*. 2014;33(2-3):555-66
45. Freedland S, Mangold L, Walsh PC, Partin AW. The prostatic specific antigen era is alive and well: prostatic specific antigen and biochemical progression following radical prostatectomy. *J Urol*. 2005;174(4 Pt 1):1276-81.
46. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(13):1235–46.
47. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer : final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised , double-blind , placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):983–92.
48. Evans CP, Higano CS, Keane T, Andriole G, Saad F, Iversen P et al. The PREVAIL Study : Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with "ve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* . 2016;70(4):675-683.
49. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1408–18.
50. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2091–102.
51. Hajdu SI. A Note From History : Landmarks in History of Cancer , Part 4. *Cancer*. 2012;118(20):4914-28.
52. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK et al. Treatment of Patients With Metastatic Urothelial Cancer “ Unfit ” for Cisplatin-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2432-8.
53. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst MJ, Leahy M, Maroto P et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/ carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy: Phase II - Results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):191-9..
54. De Santis M, Wiechno PJ, Bellmunt J, Lucas C, Su WC, Albiges L et al. Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: Results of an international randomized phase II trial (JASINT1). *Ann Oncol*. 2016;27(3):449–54.
55. de Wit R, Kulkarni GS, Uchio E, Singer EA, Krieger L, Grivas P, et al. Pembrolizumab for high-risk (HR) non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to bacillus Calmette-Guérin (BCG): Phase II KEYNOTE-057 trial. *Ann Oncol* . 2018;29(Sup. 8):viii304.
56. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, Van Der Heijden MS, Balar A V., Necchi A et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1909–20.
57. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, Arkenau HT, Friedlander TW, Hoimes CJ et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: Updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1–10.
58. Patel MR, Ellerton J, Infante JR, Agrawal M, Gordon M, Aljumaily R, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):51–64.
59. Chuairé L, Cediel JF. Paul Ehrlich : de las tinciones a las balas mágicas. *Colomb Med*. 2008;39(3):291–5.
60. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J*. 2006;26:154–8.
61. McCarthy, E. F. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J*. 2006;26:154-8.
62. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976;116(2):180–2.

63. Lee, C., & Slade, P. Miscarriage as a traumatic event: a review of the literature and new implications for intervention. *J Psychosom Res.* 1996; 40(3): 235-244.
64. Hellstrom I, Hellstrom KE, Warner GA. Demonstration of cell-mediated immunity to human neoplasms of various histological types. *1971*7(1):1-16.
65. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 1975; 256(5517): 495-499.

Recibido: Octubre 28, 2020

Aceptado: Octubre 30, 2020

Correspondencia:

Martín Angel

mangel@alexanderfleming.org

SARCOMAS: CAMBIOS EN LA HISTORIA

Anna Estival¹

Resumen

Los primeros datos sobre el sarcoma aparecieron en escritos del año 1500 a.C., aunque no fue hasta el descubrimiento del microscopio cuando se empezó a progresar en su estudio y clasificación. El pilar de su tratamiento ha sido y es la cirugía, que fue evolucionando desde una escisión simple a tratamientos radicales como la amputación o la resección amplia con márgenes, reduciendo así el riesgo de recurrencia. Paralelamente a la aceptación de la preservación de extremidad, como mejor tratamiento quirúrgico fue planteando la introducción del manejo multimodal, inicialmente con radioterapia. Tanto la cirugía como la radioterapia se han visto beneficiadas por los avances en las técnicas de imagen, que han aportado un mejor conocimiento de la anatomía. La quimioterapia se introdujo en el estadio localizado con la finalidad de tratar las posibles micrometástasis, y en el escenario metastásico. No obstante, los tratamientos sistémicos tienen un recorrido histórico más corto y su progresión ha sido menor. Profundizar en la biología molecular y las diferentes sensibilidades según subtipos histológicos, podrían aportar un nuevo abanico de opciones terapéuticas.

Palabras clave: *Sarcoma; historia; progreso; diagnóstico; tratamiento.*

SARCOMAS: CHANGES IN HISTORY

Abstract

The first data on sarcoma emerged in writings from 1500 BC, although it was not until the discovery of the microscope that progress in its study and classification started. The mainstay of its treatment has been and still is surgery, which has evolved from a simple excision to radical treatments, such as amputation or wide resection with margins, decreasing the risk of recurrence. Simultaneously with the acceptance of limb salvage, as the best surgical treatment, the introduction of multimodal management was considered, initially with radiotherapy. Both surgery and radiotherapy have benefited from advances in imaging, which have provided a better knowledge of anatomy. Chemotherapy was introduced into the localized stage in order to treat potential micrometastases, and into the metastatic scenario. However, systemic treatments have a shorter historical trajectory and their progress has been minor. Delve into molecular biology and the different sensitivities according to histological subtypes, could provide a new range of therapeutic options.

Keywords: *Sarcoma; history; progress; diagnosis; treatment.*

¹ Departamento de Oncología Médica, Sección Sarcomas, Instituto Catalán de Oncología, ICO, Badalona, Cataluña, España.

Introducción

El término sarcoma deriva del griego *sarx* que significa carnosos, por lo que un *sarkoma* sería, literalmente, una excrecencia carnosos. Esta palabra se hizo popular para denominar a los tumores malignos de tejidos blandos y huesos (1).

Factores de riesgo

Durante su historia, se han planteado distintos factores de riesgo para su desarrollo. Uno de los más sugeridos ha sido el traumatismo previo. El primero en plantearlo fue Everad Home, en 1804, describiendo el caso de un paciente con un hematoma, que posteriormente padeció un tumor muscular (2). El caso fue denegado por la compañía de seguros, ya que varios médicos desaprobaron la relación causa - efecto entre el trauma y el tumor posterior. Esta teoría fue revalorada en 1926 por el director de patología del Hospital Memorial, James Ewing (1866-1943), quien publicó un documento en contra de distintos patólogos, que concluían que más del 40% de los sarcomas eran de origen traumático (3). A pesar de sus argumentos, la duda sobre la asociación entre trauma y sarcoma persistió.

Debe destacarse, también, el descubrimiento de F. Peyton Rous (1879-1970) en 1910, quien identificó un virus causante de sarcomas en pollos, conocido desde entonces como “el virus del sarcoma de Rous”. Al aislar e inocular ese virus en animales sanos, el tumor se reproducía en ellos (4). Por lograr el cultivo y crecimiento del primer sarcoma, *in vitro*, Rous recibió el Premio Nobel en 1966, 56 años después de su hazaña.

Por último, el hecho de que los carcinógenos químicos indujeran sarcomas en animales, expuso la cuestión de si algún agente químico podría desarrollar un sarcoma en humanos. Lamentablemente, la rareza del tumor hizo difícil demostrar este nexo, aunque sí se probó el

aumento del riesgo de padecer sarcoma en población expuesta a ácidos fenoxiacéticos o clorofenoles (5).

Estos tumores requieren de una visión multidisciplinar, por un equipo experto, desde su diagnóstico hasta su tratamiento. Cada una de las especialidades implicadas en su valoración, han sufrido una evolución a lo largo de la historia. A continuación, se detallan los cambios más destacables.

Evolución en el diagnóstico

Anatomía patológica

Los sarcomas son tumores infrecuentes, de origen mesenquimal, e incluyen un amplio número de subtipos. Esto supone un gran desafío diagnóstico, tanto para su identificación como para su clasificación en un subgrupo histológico. No obstante, fue hasta el siglo XVIII, en el que los avances tecnológicos y médicos permitieron progresos relevantes en su conocimiento. El desarrollo del microscopio acromático, las técnicas de sección fina de tejido y el reconocimiento de las diferentes capas embrionarias, fueron contribuciones destacables (6). De hecho, el descubrimiento del microscopio, en 1592, fue crucial para la clasificación moderna de los sarcomas (6). Esta clasificación histológica ha evolucionado durante los años, siendo la última revisión de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la publicada en 2020, en la que se especifican más de 80 subtipos.

Las primeras descripciones de sarcomas, y de cáncer en general, se remiten al antiguo Egipto. El Papiro de Smith, basado en los conocimientos en medicina y cirugía del año 3000 a.C., ya contiene referencias sobre el cáncer (7). Por su parte, el Papiro de Ebers, del 1500 a.C., menciona los tumores de tejidos blandos, llamados “tumores grasos”. La recomendación, en ese momento, era la de tratarlo con un bisturí, aunque, si el tumor era grande y localizado en una extremidad, se aconsejaba no llevar a cabo ningún procedimiento (8).

Claudio Galeno (160 d.C.), médico griego, también escribió sobre cáncer y sarcomas, definiendo el cáncer como una enfermedad sistémica, cuyo origen era el exceso de bilis negra. Esta teoría había sido expuesta previamente por Hipócrates, quien también había descrito “tumores superficiales y profundos en brazos y piernas de gente mayor” (9). La hipótesis de la bilis negra se mantuvo firme hasta el siglo XVIII.

En 1632, el médico italiano Marco A. Severino (1580 - 1656), escribió el primer libro de patología quirúrgica. En él, englobaba todas las lesiones inflamatorias bajo el término de absceso y citaba específicamente a los sarcomas, detallando un mixosarcoma de un modo tan preciso que sería reconocible en la actualidad (10)

Giovanni B. Morgagni (1682-1771), considerado padre de la neuropatología, dedicó un capítulo a los tumores en su libro “los asientos y las causas de las enfermedades investigadas por la anatomía”, exponiendo su anatomía patológica, mediante el examen de autopsias (11). Uno de sus casos, evoca un liposarcoma de la época presente. También destacó hallazgos similares de otros autores, con tumores gigantes, que eran, sin duda, sarcomas. Morgagni planteó el diagnóstico del cáncer como enfermedad localizada, en sus estadios tempranos, y describió su diseminación mediante el sistema linfático. Su trabajo fue más allá, diferenciando cánceres de gomas, estromas y exostoses y fundando la anatomía patológica basada a nivel del órgano. Otro médico que clasificó los tumores fue Thomas Hodgkin (1798-1866). Los agrupó en “sclerous”, actuales carcinomas, “fungoid”, considerados hoy día linfomas y sarcomas, y “melanosis”, para los melanomas. En su documento explica perfectamente la “enfermedad fungoide” con origen óseo, desarrollando lesiones grandes de crecimiento rápido, entidad identificable como lo que entendemos por sarcoma (12).

En 1803, el cirujano inglés William Hey (1736-1819) escribió un capítulo llamado “Fungus Haematodes”, incluyendo diez casos de pacientes con tumores en

extremidades, fungoides y altamente vascularizados (13). Siguiendo su estela, el cirujano escocés, Wardrop (1782-1869), determinó que ese “Fungus Haematodes” era un tumor de tejidos blandos. Después de huir de Francia, cuando Napoleón perseguía a los residentes ingleses para arrestarlos, adquirió sus conocimientos en Viena y escribió un libro con varios casos de esta entidad, añadiendo ilustraciones (14).

Al año siguiente, John Abernethy (1764-1831), también británico, hizo una primera clasificación clínica y anatómica de un conjunto de enfermedades a las que llamó sarcomas, usando la vieja definición de “tumor carnoso”. Dentro de este grupo incluía inflamaciones, quistes, infecciones y aneurismas y los nombraba según su parecido a los órganos (Tabla 1). Entre los tumores descritos por Abernethy, también se identifican, claramente, casos a los que actualmente llamaríamos sarcomas (15).

Tabla 1. Primera clasificación histológica de los sarcomas.

Clasificación de los sarcomas según Abernethy (1809)	
•	Sarcoma vascular
•	Sarcoma adiposo
•	Sarcoma quístico
•	Sarcoma tuberculado
•	Sarcoma medular
•	Sarcoma mamario
•	Sarcoma pancreático
•	Sarcoma carcinomatoso

Hasta ese momento, nadie había categorizado los tumores según lo que ahora conocemos por “sarcomas”, sino que utilizaban el término para nombrar diferentes entidades, entre las que se iban exponiendo casos de sarcomas como tal. No obstante, muy poco después, en 1805, el francés Alexis Boyer (1757-1833), cirujano personal de Napoleón, citó entidades como la exóstosis o osteocondroma, goma de hueso, espina ventosa (que significa hueso corto expandido con aire) y osteosarcoma (16)

No fue sino hasta 1845, cuando Hermann Lebert (1813-1878), médico con interés en anatomía, publicó un atlas ilustrado en el que apareció, por primera vez, el aspecto microscópico de un verdadero sarcoma de tejidos blandos (17). A raíz de ese acontecimiento, se empezó a progresar en el estudio de distintos tipos de sarcomas, con Rudolph Virchow (1821-1902) y Theodor Schwann (1810-1882) como impulsores. En 1860, Virchow describió los sarcomas según sus estructuras microscópicas, separándolos en 6 tipos: fibrosarcoma, mixosarcoma, gliosarcoma, melanosarcoma, condrosarcoma y osteosarcoma (18). El término angiosarcoma también fue introducido y un dermatólogo húngaro, llamado Kaposi (1837-1902), expuso los primeros casos de una enfermedad cutánea, nombrada, desde ese momento, “Sarcoma de Kaposi” (19).

Samuel W. Gross (1805-1884), en 1879, publicó el primer artículo dando una visión global del sarcoma, detallando 165 casos. En él, exponía su histología, clínica, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Su agrupación de sarcomas óseos se basó en la localización, central o periosteal, y el tipo celular, células gigantes, en huso o redondas. También explicó la tendencia a la diseminación hematogena, hacia los pulmones, con poca afectación linfática (20).

Durante un tiempo, hubo diversidad de opiniones en cuanto a la malignidad del sarcoma. Frank B. Mallory (1862-1941) fue el primero en definir, histológicamente, diferentes tipos de sarcomas, utilizando tinciones (21). Gracias a ellas, Max Borst (1869-1946) estableció, de forma definitiva, que los sarcomas son tumores mesenquimales malignos y nombrar nuevas entidades, como en hemangioendotelio, linfangioendotelio y peritelio (posteriormente llamado hemangio-pericitoma) (22).

En referencia al liposarcoma, en concreto, después de una descripción hecha por Virchow, en 1865, hubo laxitud en llamar liposarcoma a cualquier neoplasia

con origen en el tejido adiposo. En 1925 Caldwell y Zininger propusieron dividir el término liposarcoma en tres entidades: Lipomiosarcomas, lipomas con áreas de degeneración sarcomatoide (normalmente fibrosarcomas con células en huso) y verdaderos liposarcomas (23).

Progresivamente, se fueron añadiendo nuevos subtipos de sarcomas y, en los años 40, Arthur P. Stout (1885-1967) publicó una serie de escritos sobre distintas lesiones mesenquimales, como los mixomas, fibrosarcomas y leiomiomas, incorporando el schwannoma maligno, histiocitoma fibroso maligno y mesenquimoma. Igualmente, clasificó los liposarcomas en 4 tipos: bien diferenciado de tipo mixoide, pobremente diferenciado de tipo mixoide, adenoide o de células redondas y mixoide (24). El mismo fue quien precisó que el sarcoma tiene su origen en las células mesenquimales que conforman las estructuras de soporte, pudiendo contener más o menos tejidos diferenciados, sin predominancia de ninguno (25). En 1953 definió una nueva clasificación. La introducción del microscopio electrónico, hizo replantear esta última clasificación y descubrir nuevas entidades como el rabdomiosarcoma alveolar, el sarcoma epitelioides y el dermatofibrosarcoma metastatizante (26).

El primer libro con la clasificación histogénica de los tumores de tejidos blandos, llevada a cabo por la OMS, se imprimió en 1969 (27).

En relación con la estadificación del sarcoma, hay que destacar la evolución distinta que ha sufrido este tipo tumoral, en comparación con el resto de cánceres.

El sistema TNM (del inglés: tumor, lymph node, metastases) fue desarrollado por Pierre Denoix, en 1960, bajo la autoridad de la “International Union Against Cancer” (UICC), y revisado por el “American Joint Committee on Cancer” (AJCC). Su conclusión fue que el sistema internacional TNM era inadecuado para los

sarcomas, por lo que, tras años de trabajo, en 1977 se publicó un sistema TNM propio para ellos, añadiendo el grado histológico (28) (Tabla 2). Aunque esta nueva clasificación duró poco, decidiendo tener en cuenta, no sólo el grado y el tamaño tumoral, sino también la profundidad del tumor (superficial o profundo). Así, en 1979, se estableció el sistema de estadificación conocido actualmente como “Memorial Sloan-Kettering”, publicándose en el libro “Pathology of Soft Tissue Tumors” (29). Esta clasificación se aceptó en 1990 por la UICC, AJCC y diferentes sociedades oncológicas.

Diagnóstico por la imagen

Los rayos-X, descubiertos por Wilhelm C. Roentgen (1845-1923) en 1895, fueron introducidos rápidamente en el campo de la medicina como herramienta diagnóstica. El cirujano Ernest A. Codman (1869-1940), entusiasta del estudio de los tumores óseos, publicó “El uso de los rayos-X en el diagnóstico de enfermedades óseas” (30) y contribuyó en la fundación de la escuela americana de cirujanos. Animado por el interés suscitado en muchos cirujanos, y gracias a la donación de la familia de un paciente, en 1921, junto a Joseph

C. Bloodgood (1867-1935) y James Ewing, inició un registro americano de sarcomas. El amplio número de casos recopilados, tuvo un gran valor para el aprendizaje de su diagnóstico y tratamiento, destacando la importancia de una correlación clínico - radiológica e histológica y ayudando a estandarizar el manejo de los pacientes en cuanto a terapias y seguimientos (1).

La resonancia magnética (RM), una de las pruebas más valiosa en los sarcomas, está basada en el descubrimiento del Peter Mansfield y Paul C. Lauterbur, galardonado con un premio Nobel y fue aprobada en 1984 por la “Food and Drug Administration” (FDA). Esta técnica no invasiva supuso un avance, sin precedentes, en el conocimiento de la anatomía, mejorando la planificación quirúrgica y el delineado tumoral, y del edema adyacente, en la irradiación (31).

Otras técnicas, como la angiografía, la tomografía axial computarizada (TAC) y la introducción del tecnecio marcado, también fueron decisivas para el progreso en las intervenciones quirúrgicas. Así, permitieron a los cirujanos un mejor conocimiento de la anatomía de las lesiones y su relación con el tejido circundante,

Tabla 2. Primera estadificación TNM de los sarcomas (1977)

Estadio	Tamaño tumoral (T)	Adenopatías regionales (N)	Metastasis a distancia (M)	Grado histológico (G)
Ia	< 5 cm	-	-	1
Ib	≥ 5 cm	-	-	1
IIa	< 5 cm	-	-	2
IIb	≥ 5 cm	-	-	2
III a	< 5 cm	-	-	3
III b	≥ 5 cm	-	-	3
III c	Cualquiera	+	-	Cualquiera
IV a	Cualquiera con invasión ósea, vascular o nerviosa	Cualquiera	-	Cualquiera
IV b	Cualquiera	Cualquiera	+	Cualquiera

ofreciendo una mayor seguridad para realizar procedimientos más conservadores. Además, también contribuyeron a cambiar el método de diagnóstico histológico prequirúrgico, substituyendo a la biopsia abierta, llevada a cabo bajo anestesia, por la biopsia cerrada con aguja, reduciendo complicaciones (31).

El último adelanto en imagen, con impacto en el sarcoma, fue el desarrollo de la tomografía por emisión de positrones (PET). Gracias a la lectura de la actividad metabólica tumoral, permite detectar recidivas precoces y valorar anticipadamente la respuesta a un tratamiento. Así mismo, las TAC y RM con neurona-vegador o a tiempo real, han ayudado a guiar tanto las cirugías, como las técnicas termoablativas (criopreservación y radiofrecuencia) (31).

Evolución en el tratamiento

Cirugía

Aunque a hoy pueda parecer obvio que el tratamiento del sarcoma debe implicar una cirugía, no siempre fue así. Durante siglos, Celsio (25 a. C. - 50 d. C.) y Galen (131 -200 d. C.) (médicos griegos), y muchos de sus compañeros, desaconsejaban la cirugía de los tumores, incluidos los sarcomas, cuando tenían forma irregular, color pálido, úlcera, insensibilidad o no podían ser movilizados con los dedos. En la misma dirección Teodoro de Salerno (1205-1296) señalaba que los tumores lipomatosos, oscuros y de consistencia firme, eran cancerosos, y que la cirugía no era una maniobra adecuada para ellos. Finalmente, Guy de Chauliac (1300-1368), cirujano francés y médico personal de tres Papas, aportó una nueva valoración, recomendando una cirugía amplia para los tumores en fase inicial, cuando la lesión era pequeña y superficial (26). Hacia el final del 1700, se aceptó que cualquier tipo de cáncer, incluido el sarcoma, debía tratarse con cirugía. A partir de ese momento, el manejo del sarcoma siempre ha implicado una intervención quirúrgica, más o menos extensa,

como tratamiento principal (26). En este sentido, fue el cirujano inglés John Hunter (1728-1793), quien propuso que toda lesión cancerígena se escindiera junto al tejido circundante, siendo el primero en aconsejar una cirugía con márgenes (26).

Ewing también añadió un punto interesante al procedimiento quirúrgico, determinando la necesidad del diagnóstico prequirúrgico sistemático en todos los tumores de tejidos blandos y óseos, mediante citología por aspiración (26).

En cuanto a la técnica quirúrgica propiamente dicha, durante las décadas de 1930 y 40, el abordaje de los sarcomas se basó en la cirugía exclusiva, con escisión simple. No obstante, los cirujanos de la época, pronto se percataron de que ese enfoque era subóptimo en los sarcomas de extremidades, relacionándose con una tasa de recurrencia mayor al 50% (60-95%), siendo más elevada en algunos subtipos, como el sarcoma sinovial. También se determinó la asociación entre la recurrencia y el riesgo de metástasis y de muerte relacionada con el sarcoma (32, 33). Por el contrario, en los casos de resección amplia o amputación, las recurrencias eran menores (25-30%)(32).

Con el fin de indagar más sobre el mejor abordaje quirúrgico, Albert B. Ferguson (1895-1976) decidió revisar 258 casos de pacientes con sarcoma óseo, tratados mediante amputación, extraídos del registro americano previamente mencionado. Su conclusión fue que, aunque la amputación precoz era un tratamiento comúnmente utilizado, no sólo no era el mejor sino que provocaba la muerte del paciente (34). Llegó a esa deducción objetivando que los pacientes con amputación precoz (entre los 6 meses posteriores al inicio de los síntomas) tenían una supervivencia del 8%, mientras que los amputados a partir de ese momento tenían una supervivencia del 28%. Sus recomendaciones fueron: evitar la amputación precoz; irradiar, extirpar e implantar injertos óseos previamente; extirpar si había

una recurrencia evidente y finalmente amputar. Es indiscutible que el retraso en la cirugía implica un sesgo, a favor de tumores de lento crecimiento y menos agresivos y en contra de lesiones de rápida evolución con metástasis tempranas (pacientes no tributarios a un abordaje local transcurridos 6 meses). Aún así, el protocolo de Ferguson fue seguido durante años por múltiples cirujanos, lo que llevó a retrasar la aceptación de que una cirugía radical y precoz es el mejor tratamiento quirúrgico en estos pacientes.

A pesar de la baja supervivencia, incluso tras una amputación, se empezó a plantear el papel de una cirugía conservadora de miembro, con resección compartimental. Dallas B. Phemister (1882-1951) fue uno de los pioneros en introducir el concepto de cirugía de preservación de extremidad, en los años 50, poco antes de su muerte prematura a causa de una apendicitis (35). Siguiendo esa misma idea, en los años 60 se publicaron diferentes textos exponiendo que, aunque la escisión simple era eficaz en la eliminación del tumor palpable, su baja supervivencia libre de enfermedad local se debía a la persistencia de células cancerígenas en los márgenes de la cicatriz quirúrgica (36). De ese modo, se sugirió la ampliación del área de resección, con el fin de eliminar la enfermedad microscópica, no incluida en un campo de escisión simple (32). La sustitución de la escisión simple por una resección radical, incluyendo el recorrido de la biopsia y márgenes amplios, redujo dramáticamente la tasa de recurrencias, de un 70-95% a un 10-30% (37).

También en la década de los 60, Frank F. Parrish (1911-1979) destacó las ventajas de la escisión en bloque frente al curetaje, para los tumores malignos óseos, y describió el uso de injerto de hueso largo para la reconstrucción de los déficits posquirúrgicos (38). En el campo de los injertos, se debe destacar a William Enneking (1926-2014), quien introdujo la técnica de resección-artrodesis para la preservación de extremidad, utilizando injertos con raíz intramedular; a Henry J. Mankin (1928-2018),

quien reconstruyó con aloinjertos; y a Ralph C. Marcoe (1929-2001), el primero en usar implantes metálicos (endoprótesis) para el reemplazo de huesos como el fémur (31). Posteriormente, las mejoras en este campo se focalizaron en el uso de diferentes tipos de prótesis e injertos, valorando el impacto funcional y el riesgo de infección quirúrgica.

Así pues, conforme la preservación de extremidad se fue convirtiendo en una técnica aceptada universalmente, los cirujanos empezaron a plantearse el impacto de la cirugía en la calidad de vida de los pacientes. Paul Sugarbaker fue el primero en usar diferentes escalas para evaluarla. No obstante, su análisis, con pocos pacientes incluidos, no pudo demostrar un beneficio significativo en la conservación de extremidad seguida de radioterapia frente a la amputación (39). En 1993, Enneking publicó un sistema de valoración del resultado funcional esperado en pacientes tras cirugía reconstructiva, método que se ha ido desarrollando posteriormente (40). Finalmente, en 2007 se evidenció que, la mayoría de pacientes afectados de sarcoma, eran candidatos a una cirugía con preservación de extremidad, obteniendo estos el doble de los resultados funcionales satisfactorios en comparación con la amputación (41).

En cuanto a la resección de las metástasis, cabe mencionar a Judson McNamara, el pionero en introducir el potencial de curabilidad con la escisión de las metástasis pulmonares. En concreto, describió la extirpación de una metástasis pulmonar solitaria en un paciente con osteosarcoma, a finales de los 60 (42).

De forma paralela a los avances quirúrgicos, se fue investigando si añadir tratamiento pre o posquirúrgico, ya fuera con quimio o radioterapia, podría mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP) local o supervivencia global (SG). La combinación apropiada de estas terapias y la cirugía fueron los principales temas de estudio en el área del sarcoma, en el siglo XX (6).

Radioterapia

En 1898, el matrimonio Curie, tras años investigando la radioactividad, descubrió el radio y, cinco años después, se empezó a usar como tratamiento contra el cáncer. El empleo de este elemento interesó a James Douglas, un filántropo ingeniero de minas, quien fundó, junto a James Ewing, el "Memorial Hospital for Cancer and Allied diseases" y estableció un departamento de radio. De este modo, sentaron las bases para el desarrollo de la radioterapia, como tratamiento del cáncer, en los Estados Unidos. En 1917, un tercio del suministro mundial de radio se hallaba en su centro (1). En 1920, Ewing, identificó el "endotelioma difuso del hueso", llamado "Tumor de Ewing", con especial sensibilidad a la radio y quimioterapia, convirtiéndose en un entusiasta de la irradiación, también en liposarcomas y sarcomas con componente mixoide (43).

No obstante, durante años se catalogó al sarcoma como un tumor radiorresistente, proponiendo la irradiación únicamente como tratamiento paliativo, en casos avanzados e irresecables (44). El primer caso de un paciente con sarcoma, tratado con radioterapia, con intención radical, se describió en el 1935. Era un paciente afecto de un fibrosarcoma recurrente, escapular, tratado con rayos-X profundos. Al cabo de 10 años, el paciente seguía libre de recurrencia (45). Poco a poco, se fue recopilando información de casos tratados y se probó que los sarcomas podían responder a esta terapia. De modo que, con el tiempo, pasó a considerarse una opción como tratamiento radical, sobre todo en lesiones pequeñas, e incluso plantearse su papel posoperatorio (36, 44). La combinación de la cirugía y radioterapia fue ganando interés, conforme se fue poniendo en duda la amputación como mejor tratamiento radical y planteando tratamientos más conservadores.

En el escenario prequirúrgico, Edward L. Atkinson (1881-1929), en 1963, fue el primero en describir el

uso de radioterapia en 15 pacientes con sarcoma. Su objetivo era el de encapsular el tumor y beneficiarse del propio efecto antitumoral. La dosis utilizada fue de 4.500 rads en 4 - 5 semanas, aplicándose entre 4 y 6 semanas antes de la resección. Con una mediana de seguimiento de 3 años, se diagnosticó una recurrencia local y ninguna progresión a distancia (33).

En los años 70, se publicaron resultados de casos tratados con preservación de extremidad y radioterapia adyuvante. Algunos autores aconsejaban la resección simple del tumor visible, seguida de radioterapia (6.500 rads en 6,5 semanas), y, para el rabdomiosarcoma o sarcoma sinovial, quimio-radioterapia concomitante y posterior mantenimiento con quimioterapia. Para sarcomas de rápido crecimiento, primarios o recurrentes, se sugería radioterapia inmediata y valoración quirúrgica a posteriori. (37) A finales de esa década, la recomendación era más específica. Así, en estadios iniciales se indicaba una cirugía radical con márgenes amplios, añadiendo radioterapia adyuvante en caso de márgenes inadecuados o neoadyuvante, si se podía anticipar una cirugía no radical. En los estadios IIA - IVA, la radioterapia neoadyuvante era un estándar, a dosis de 5.000 - 5.600 rads, pudiendo agregar una impresión de 1.000 - 1.500 rads intra o posquirúrgica (36). Hasta ese momento, los grupos incluidos en los estudios eran heterogéneos, pero se fueron compilando datos sobre la histología, el grado tumoral, la localización y el tamaño. Se empezaba a contemplar que 5 cm podría ser el tamaño límite que dividía dos grupos con excelente o buen resultado al tratamiento, así como que el grado tumoral se relacionaba con la recurrencia. Estos factores parecían no tanto un factor predictivo sino pronóstico (46).

Finalmente, ya en los años 80, la radioterapia adyuvante se convirtió en práctica habitual, gracias a las conclusiones de un estudio prospectivo randomizado. Este ensayo incluyó 43 pacientes y demostró que el grupo que recibía cirugía conservadora con radioterapia

pia posterior (27 pacientes), obtenía resultados equivalentes a la amputación (16 pacientes) en SG, supervivencia libre de enfermedad y calidad de vida (47).

Hasta ese momento, no había datos comparativos entre el tratamiento neoadyuvante o adyuvante. Si bien, el tratamiento preoperatorio tenía beneficios obvios, como: el menor campo de irradiación y menor daño de tejido sano, por una mejor delineación, y la disminución del riesgo de diseminación intraquirúrgica, por reducción y encapsulación del tumor. En 2002, se llevó a cabo un estudio randomizado, en pacientes con sarcoma, que recibían radioterapia pre o postquirúrgica. Este demostró un discreto beneficio en SG en el grupo de tratamiento neoadyuvante. Las tasas de recurrencia local o a distancia y la SLP fueron iguales entre los grupos. Aunque las complicaciones en la cicatrización fueron mayores con la administración prequirúrgica, no se objetivaron secuelas a largo plazo (48).

En la actualidad, se consideran factores de alto riesgo el tamaño tumoral (> 5 cm), profundidad, alto grado (grado 2-3) y localización en extremidades o tronco (49). En estos casos está indicada la radioterapia, teniendo en cuenta que, si bien sigue habiendo controversia, el tratamiento preoperatorio es el más aceptado.

Las investigaciones basadas en la técnica de radioterapia han permitido evolucionar desde la visión bidimensional a la tridimensional e implementar nuevos métodos, con el fin de reducir la toxicidad y mejorar la calidad de vida, manteniendo la eficacia. La IMRT (radioterapia de intensidad modulada) y la IGRT (radioterapia guiada por imagen) permiten una mayor precisión, con la administración de una dosis alta en la región diana y una menor irradiación de la zona circundante (50). Los últimos estudios proponen la combinación de la radiación con distintos fármacos, con la finalidad de aumentar la radiosensibilidad.

Tratamiento sistémico

Curiosamente, una de las primeras terapias documentadas para el tratamiento de los sarcomas, fue la inmunoterapia. En 1891, William B. Coley (1862-1936) observó cómo un paciente con un sarcoma recurrente de células redondas pequeñas irresecable, sufría una regresión tumoral al padecer erisipela. A raíz de esta experiencia, Coley empezó a utilizar distintas toxinas bacterianas para tratar sarcomas de tejidos blandos y hueso inoperables (51). A pesar de sus buenos resultados en más de 1.000 pacientes, Coley fue muy criticado y muchos de sus compañeros pusieron en duda sus resultados. Esto, junto a la aparición de nuevos tratamientos, como la radio y quimioterapia, hizo que las “toxinas de Coley” quedaran en el olvido.

En los últimos años, se ha retomado el interés por la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer, y del sarcoma en concreto. Algunos subtipos determinados, como el sarcoma alveolar de partes blandas o sarcoma pleomórfico indiferenciado han mostrado especial sensibilidad.

La historia del resto de agentes sistémicos, utilizados en estos tumores, se encuentra en un escenario mucho más actual, ya que empezaron a utilizarse hace únicamente unos 50 años (**Figura 1**).

En los tumores óseos, como el osteosarcoma de extremidad y el sarcoma de Ewing, la quimioterapia ha tenido un impacto destacable. La introducción del tratamiento estándar en el osteosarcoma (doxorubicina, cisplatino, metotrexate a altas dosis e ifosfamida) y el del sarcoma de Ewing (vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, ifosfamida y etopósido) aumentó la tasa de curación del 20% (con cirugía sola) a cerca del 60%. A partir de aquí, el único progreso destacable fue la adición de MTP-PE (Muramyl Tri péptido Fosfatidiletanolamina Encapsulado en Liposomas) en osteosarcomas, con mejoría de la supervivencia libre de evento (52).

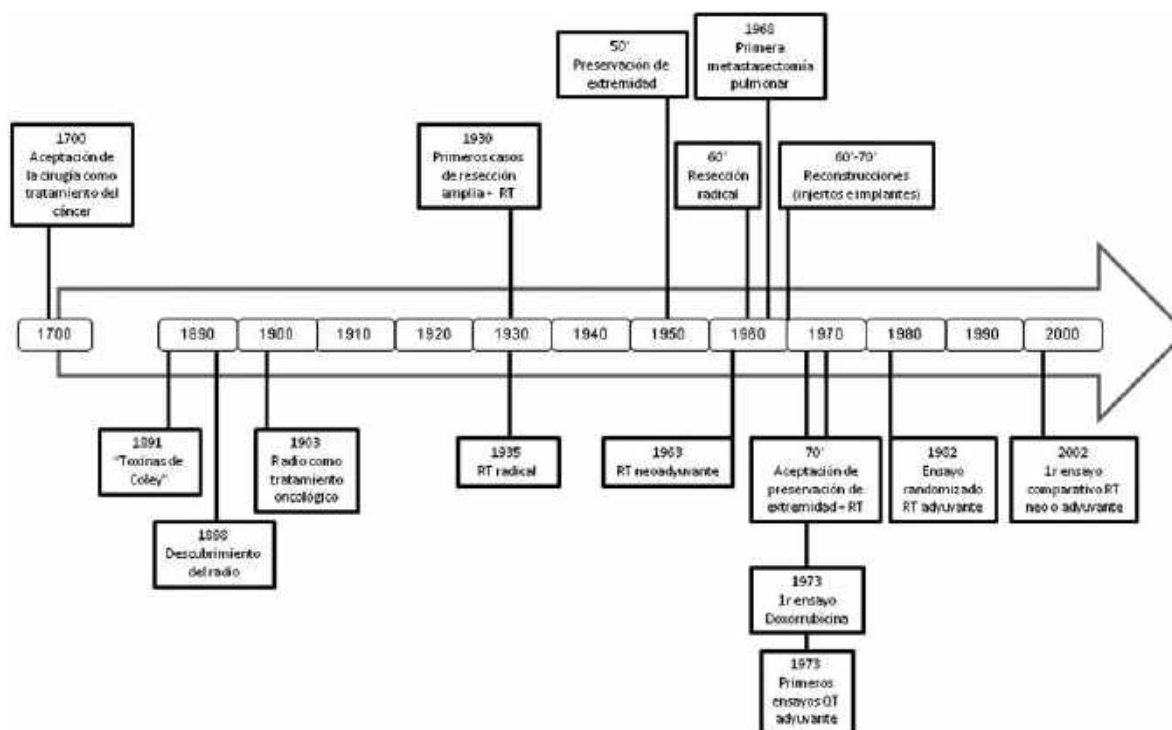


Figura 1. Hitos destacables en la evolución del tratamiento del sarcoma. RT: radioterapia.

Por otro lado, aunque en los pacientes con sarcoma la cirugía fue, y sigue siendo, el pilar fundamental del tratamiento, un elevado número de ellos recaían, muchas veces en forma de lesión irresecable o metastásica, acortando drásticamente supervivencia. Este hecho, hizo plantearse si añadir quimioterapia, en estadio localizado, podría aumentar la SG. No obstante, la historia de la quimioterapia en el sarcoma de tejidos blandos no ha representado un adelanto tan señalable, muy posiblemente por la menor quimiosensibilidad de este grupo en general. La gran heterogeneidad de los sarcomas hace difícil su representatividad en los ensayos clínicos y los estudios específicos por subgrupos constan de pocos pacientes. Esto lleva a que la valoración de la eficacia de los fármacos sea compleja (52).

Doxorrubicina se evaluó por primera vez en 1973, en un ensayo fase II en el que se incluyeron pacientes con

múltiples tumores. Los sarcomas mostraron especial sensibilidad (21 remisiones en 64 pacientes) (53).

Pese a que el objetivo de este documento no es la revisión sistemática de todos los ensayos clínicos, cabe destacar algunos resultados generales que hicieron cambiar la práctica habitual en el sarcoma. En contexto adyuvante, se publicaron distintos estudios randomizados, comparando cirugía sola, frente a diversos esquemas quimioterápicos basados en antraciclinas (54). A pesar de que las poblaciones eran muy heterogéneas, dos de los ensayos demostraron un aumento en SG en la rama de quimioterapia, mientras que nueve no encontraron diferencias significativas. Distintos metaanálisis también intentaron esclarecer este papel de la quimioterapia en la adyuvancia. En 1997, se publicó uno con datos de más de 1.500 pacientes, mostrando un beneficio significativo en relación al inter-

valo libre de recurrencia local y a distancia, aunque el incremento en SG no fue significativo (55). La mayor evidencia fue para los sarcomas localizados en extremidades (HR 0,80; $p=0,029$). En 2008, una actualización del metaanálisis con casi 2.000 casos, confirmó la mejoría en intervalo libre de recurrencia para los pacientes a los que se les administraba adyuvancia y, además, ratificó un aumento en SG en los que recibían la combinación de doxorubicina - ifosfamida (56).

Actualmente se considera que el tratamiento adyuvante con ifosfamida y doxorubicina debe proponerse a pacientes con sarcomas de extremidades, de alto riesgo (localización profunda, > 5 cm y alto grado), a pesar de que no hay datos definitivos de beneficio en SG. La administración de manera neoadyuvante ofrece la ventaja de probar la quimiosensibilidad y poder iniciar el tratamiento de la enfermedad micrometastásica de forma inmediata (49).

En el escenario de enfermedad metastásica, doxorubicina sigue siendo el tratamiento más activo, por lo que se usa como tratamiento de primera línea. La cardiotoxicidad es su principal toxicidad, por lo que, durante un tiempo se buscaron antraciclinas alternativas. Epirubicina, a dosis equimolar, no aportó beneficio en toxicidad ni en actividad (57). Sí supuso una mejoría el descubrimiento de la doxorubicina liposomal, con eficacia similar y menor toxicidad cardíaca, si bien estos datos no se han confirmado en un estudio fase III (58).

Ifosfamida es el segundo agente más utilizado en sarcomas, aunque durante años su uso fue limitado, debido a su asociación con la cistitis hemorrágica, hasta la introducción del mesna en 1979. En distintos ensayos, la dosis estándar de 9 g/m² no obtuvo ventajas al compararla con doxorubicina, por lo que actualmente los dos son considerados los agentes más eficaces en primera línea. La combinación de ambos, demostró mayor tasa de respuestas (por encima del 50%), sin impacto en SG, por lo que pasó a ser un tratamiento a

considerar en caso de intención de resecabilidad, en un paciente apto para tolerar la biterapia (59).

En 1970 se escribió, por primera vez, sobre el uso de dacarbacina en pacientes con sarcoma, aportando unas tasas de respuesta del 17% (60). En la actualidad, se prefiere su uso en combinación con gemcitabina o doxorubicina, puesto que la SLP en monoterapia es de solo 2 meses (61). Por su lado, la gemcitabina en monoterapia y en combinación con docetaxel también se ha ensayado para el tratamiento de estos tumores (62).

Los últimos citotóxicos descubiertos para el tratamiento del sarcoma, trabectedina y eribulina, tienen origen marino (un tunicado y una esponja, respectivamente). Ambos demostraron superioridad frente a dacarbacina en pacientes con leiomiomasarcomas y liposarcomas metastásicos pretratados. Trabectedina consiguió un aumento en SLP (4,2 m vs 1,5 m) mientras que eribulina demostró mejorar la SG (13,5 m vs 11,5 m), con un aumento de 7 meses en los liposarcomas (63, 64). En referencia a los tratamientos diana, pazopanib ha sido el único en demostrar un beneficio en SLP (4,6 m vs 1,6 m), en un ensayo fase III frente a placebo, incluyendo sarcomas no adipocíticos (65).

En los últimos años, el avance en el tratamiento sistémico de los sarcomas en general ha sido escaso, destacando únicamente tratamientos en algunos sarcomas específicos. Precisamente, las últimas investigaciones se centran en el estudio de fármacos para determinados subtipos y en profundizar en el conocimiento de su biología molecular.

Conclusión

Los sarcomas conforman un grupo de múltiples subtipos histológicos, que se han ido describiendo durante siglos, hasta llegar a su clasificación actual. El mejor conocimiento de este tumor ha venido determinado por los avances radiológicos y patológicos junto con su

interrelación con la clínica. En los últimos 100 años, se han producido progresos destacables en relación a su tratamiento, sobre todo referente al manejo multidisciplinar. Aún así, sigue siendo un tumor con mucho por descubrir y con pocas opciones terapéuticas en estadio avanzado. Aunque esto puede parecer desconsolador, también forma parte del encanto de este tipo tumoral, para el cual quedan múltiples puertas abiertas a la investigación.

Referencias

- Peltier LF. Historical note on bone and soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol*. 1985;30(4):201-5.
- Home E. A short tract on the formation of tumours. London: Longman, Hurst Rees Orme Brown & Green; 1830.
- Ewing J. Relation of trauma to malignant tumors. *Amer J Surg*. 1926;40:30-6.
- Rous P. A Transmissible Avian Neoplasm. (Sarcoma of the Common Fowl.). *J Exp Med*. 1910;12(5):696-705.
- Hardell L, Sandstrom A. Case-control study: soft-tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. *Br J Cancer*. 1979;39(6):711-7.
- Sears HF. Soft tissue sarcoma: a historical overview. *Semin Oncol*. 1981;8(2):129-32.
- Breasted JH, New-York Historical Society. Library. The Edwin Smith surgical papyrus. Chicago, Ill.: The University of Chicago Press; 1930.
- Ebbell B. The Papyrus Ebers: the greatest Egyptian medical document. Copenhagen: Levinand Munksgaard; 1937.
- Long ER. A history of pathology. Baltimore: Williams and Wilkins Co.; 1928.
- Severinus MA. De abscessuum recondita natura. Naples, Beltrani; 1632.
- Morgagni GB. The Seats and Causes of Diseases investigated by Anatomy. Translated by Benjamin Alexander. London: Millen&Cadell; 1769.
- Hodgkin. On the Anatomical Characters of some Adventitious Structures. *Med Chir Trans*. 1829;15(Pt 2):265-448.
- Hey WMRCs. Practical Observations in Surgery, illustrated with Cases. London: Candell and Davis; 1803.
- Wardrop J. Observations on fungus haematodes or soft cancer. Ramsay&Company, editor. Edinburgh; 1809.
- Abernethy JMRCs. Tumor classification in Surgical Observations. London: Hurst Rees Orme & Brown Longman; 1804.
- Boyer A. Traite des Maladies Chirurgicales et des Operations pi Leu Conviennent. Paris:Migneret; 1814.
- Leberth H. Physiologie pathologique. Paris: JB Bailliere; 1845.
- Virchow R. Die Krankhanften Geschwuelste. Berlin; 1863.
- Kaposi M. Idiopathisches multiples pigment-sarkom der Haut. *Arch Dermatol Syphil*. 1872;4:265-73.
- Gross SW. Sarcoma of the long bones: Based upon a study of 165 cases. *Am J Med Sci* 1879;78:17-57.
- Mallory FB, Wright JH. Pathological Tecnique. Philadelphia: WB Sanders; 1897.
- Borst M. Die Lehre von den Geschwulsten, mit einem mikroskopischen Atlas. Wiesbaden: JF Bergmann; 1902.
- Caldwell JA. Z. Extradural liposarcoma of spinal canal; clinical and pathological report. *Surg Gynec and Obst*. 1925;40:476-80.
- Stout AP. Liposarcoma-the Malignant Tumor of Lipoblasts. *Ann Surg*. 1944;119(1):86-107.
- Stout AP. Tumors of the musculoskeletal system in the Atlas of Tumor Pathology. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1953.
- Hajdu SI. Soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2007;109(9):1697-704.
- Enzinger FM, Lattes R, Torloni H. Histological typing of soft tissue tumours: Geneva, World Health Organization; 1969.
- Russell WO, Cohen J, Enzinger F, Hajdu SI, Heise H, Martin RG et al. A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1977;40(4):1562-70.
- Hajdu SI. Pathology of soft tissue tumors. Philadelphia: Lea and Febiger.London: Kimpton; 1979.
- Codman EA. The X-ray in surgery. En: WW K, editor. Surgery: its principles and practice. Philadelphia: WB SaundersCo; 1919.
- Henshaw RM. Surgical advances in bone and soft tissue sarcoma: 50 years of progress. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014.
- Cantin J, McNeer GP, Chu FC, Booher RJ. The problem of local recurrence after treatment of soft tissue sarcoma. *Ann Surg*. 1968;168(1):47-53.
- Atkinson L, Garvan JM, Newton NC. Behavior and Management of Soft Connective Tissue Sarcomas. *Cancer*. 1963;16:1552-62.
- Ferguson AB. Treatment of osteogenic sarcoma. *J Bone Joint Surg*. 1940;22:92-100.
- Phemister DB. Local resection of malignant tumors of bone. *AMA Arch Surg*. 1951;63(6):715-7.
- Suit HD. Sarcoma of soft tissue. *CA Cancer J Clin*. 1978;28(5):284-95.
- Suit HD, Russell WO, Martin RG. Management of patients with sarcoma of soft tissue in an extremity. *Cancer*. 1973;31(5):1247-55.

38. Parrish FF. Treatment of bone tumors by total excision and replacement with massive autologous and homologous grafts. 1966. *Clin Orthop Relat Res*. 2000(373):3-10.
39. Sugarbaker PH, Barofsky I, Rosenberg SA, Gianola FJ. Quality of life assessment of patients in extremity sarcoma clinical trials. *Surgery*. 1982;91(1):17-23.
40. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res*. 1993(286):241-6.
41. Enneking WF. History of orthopedic oncology in the United States: progress from the past, prospects for the future. *Cancer Treat Res*. 2009;152:529-71.
42. McNamara JJ, Paulson DL, Kingsley WB, Urshel HC Jr. Pulmonary resection for metastatic osteosarcoma. *JAMA*. 1968;205(7):535-6.
43. Ewing J. Diffuse endothelioma of bone. *Proc NY Pathol Soc*. 1921;21:17-24.
44. Del Regato JA. Radiotherapy of soft-tissue sarcomas. *JAMA*. 1963;185:216-8.
45. Leucutia T. Radiotherapy of sarcomas of soft parts. *Radiology*. 1935;25:403-15.
46. Suit HD, Russell WO, Martin RG. Sarcoma of soft tissue: clinical and histopathologic parameters and response to treatment. *Cancer*. 1975;35(5):1478-83.
47. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 1982;196(3):305-15.
48. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9325):2235-41.
49. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bie-lack S et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4): iv51-iv67.
50. El-Bared N, Wong P, Wang D. Soft tissue sarcoma and radiation therapy advances, impact on toxicity. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16(5):19.
51. Coley WB. The Treatment of Malignant, Inoperable Tumors with the Mixed Toxins of Erysipelas and Bacillus Prodigiosus. Brussels: Weissenbruch; 1914.
52. Patel SR. Fifty years of advances in sarcoma treatment: moving the needle from conventional chemotherapy to targeted therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:259-62.
53. O'Bryan RM, Luce JK, Talley RW, Gottlieb JA, Baker LH, Bonadonna G. Phase II evaluation of adriamycin in human neoplasia. *Cancer*. 1973;32(1):1-8.
54. Antman KH. Adjuvant therapy of sarcomas of soft tissue. *Semin Oncol*. 1997;24(5):556-60.
55. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration*. *Lancet*. 1997;350(9092):1647-54.
56. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figue-redo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2008;113(3):573-81.
57. Mouridsen HT, Bastholt L, Somers R, Santoro A, Bramwell V, Mulder JH et al. Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II/phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1987;23(10):1477-83.
58. Judson I, Radford JA, Harris M, Blay JY, van Hoesel Q, le Cesne A et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2001;37(7):870-7.
59. Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, Plager C, Papadopolous N, Jenkins J et al. Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am J Clin Oncol*. 1998;21(3):317-21.
60. Gottlieb JA, Benjamin RS, Baker LH, O'Bryan RM, Sinkovics JG, Hoogstraten B et al. Role of DTIC (NSC-45388) in the chemotherapy of sarcomas. *Cancer Treat Rep*. 1976;60(2):199-203.
61. Garcia-Del-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J, Martin J, Martinez-Trufero J, Casado A et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2528-33.
62. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebe DA, Okuno SH, Samuels B et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2755-63.
63. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(8):786-93.

64. Schoffski P, Chawla S, Maki RG, Italiano A, Gelderblom H, Choy E et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10028):1629-37.
65. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379(9829):1879-86.

Recibido: Octubre 26, 2020

Aceptado: Octubre 30, 2020

Correspondencia:

Anna Estival
aestival@iconcologia.net

EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA: UNA PERSPECTIVA HISTÓRICA

Pablo Cerezuela-Fuentes¹, María González-Cao², Antonio Piñero-Madrona³, Sebastián Ortiz-Reina⁴, Enrique Espinosa-Arranz⁵, Eva Muñoz-Couselo⁶, José Luis Manzano-Mozo⁷, Iván Márquez-Rodas⁸, Teresa Puértolas-Hernández⁹, Salvador Martín-Algarra¹⁰, Ainara Soria-Rivas¹¹, Alfonso Berrocal-Jaime¹²

Resumen

Considerables avances se han vivido en los últimos años, tanto en el conocimiento de la biología del melanoma como en el desarrollo de nuevas terapias médicas que han acreditado ser muy activas, capaces no sólo de inducir respuestas clínicas y radiológicas, sino también de controlar la enfermedad a largo plazo. Más aún, los resultados actualizados de los ensayos fase 3 randomizado en pacientes con enfermedad avanzada o de alto riesgo, han hecho a muchos investigadores especular sobre la posibilidad de que se haya conseguido incluso curar a algunos pacientes. No se puede obviar que los resultados actuales se han precedido de numerosos años de fracasos en la investigación médica con quimioterapia y bioquimioterapia, de varias décadas de investigación y refinamiento en las técnicas quirúrgicas que demostraron ser curativas para la enfermedad localizada y, literalmente, de centurias de perplejidad, ante una enfermedad desconcertante por su comportamiento y agresividad clínica. Presentamos una breve revisión histórica del conocimiento del melanoma, desde una perspectiva médico quirúrgica, con el objetivo que despertar en el lector el interés por avanzar en el conocimiento del pasado y sobre todo del futuro de una patología tumoral, que hasta hace muy poco no tenía opciones terapéuticas, pero que ha abierto las puertas para la innovación terapéutica en oncología.

Palabras clave: *Tratamiento; melanoma; cáncer; Historia.*

- 1 Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.
- 2 Servicio de Oncología Médica Hospital Universitari Dexeus, Barcelona.
- 3 Servicio de Cirugía, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.
- 4 Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario de Cartagena, Cartagena.
- 5 Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario La Paz, Madrid.
- 6 Servicio de Oncología Médica Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.
- 7 Servicio de Oncología Médica Institut Català d'Oncologia Badalona, Barcelona.
- 8 Servicio Oncología Médica Hospital General Universitario Gregorio Marañón & CIBERONC, Madrid.
- 9 Servicio Oncología Médica Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.
- 10 Servicio Oncología Médica Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.
- 11 Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.
- 12 Servicio de Oncología Médica Hospital General Universitario de Valencia, Valencia.

MELANOMA TREATMENT: A HISTORICAL PERSPECTIVE

Abstract

On the last decade, there has been remarkable advances both in the knowledge of melanoma biology, as well as in the development of new and highly active medical therapies. These new agents, induce objective clinical and radiological responses in a large number of patients and have demonstrated to be able to achieve a long-term control of the disease. Even more, current and updated results of the pivotal phase III clinical trials invite to believe to some investigators, that in some patients the disease may be cured. It must be emphasized that these good results were preceded for years of numerous chemotherapy and bio-chemotherapy trials with negative and frustrating results. There have been also several decades of research and refinement in surgical techniques, which proved to be curative for localized disease and, literally, centuries facing a disconcerting disease with an unpredictable clinical behavior and dramatic aggressiveness. We present a brief historical review of the knowledge of melanoma from a surgical and medical perspective, with the aim of awakening in the readers their interest to advance in the knowledge of the past and, particularly, in the future of a disease that was treatment-refractory no long ago but now has opened doors to therapeutic innovation in oncology.

Keywords: *Treatment; Melanoma; Cancer; History.*

Introducción

Se asume la primera evidencia histórica de melanomas a raíz del estudio de las momias precolombinas halladas en Perú, siete en Chancay, dos en Chongo, con una antigüedad determinada mediante la prueba del C14 de 2.400 años, al evidenciarse lesiones compatibles con metástasis en los huesos de las extremidades y los cráneos y en los folículos pilosos de la piel. El uso de ácido fórmico y citrato sódico como descalcificante disolvió la melanina, llevando a unas trabeculaciones óseas vacías en las secciones histopatológicas de estos huesos. Este hecho, y asumir como cierta una llamativa prevalencia de esta patología, hacen considerar este hallazgo como sugestivo, sin confirmación histológica (1)(2).

Es a Hipócrates (Isla de Cos, Grecia, 460-370 a.C.) a quien se le atribuyen las primeras descripciones del melanoma al hacer referencia a un “tumor negro fatal”. La presencia de los ganglios linfáticos también fueron descritos en esta época, así como la peor evolución de la enfermedad cuando éstos se afectaban (3). Rufus de Éfeso (Éfeso, actual Turquía, 60?-120? d. C) describió posteriormente diversos tipos de cáncer de piel y, en particular, el melanoma (2).

El cáncer, en los últimos años del Imperio Romano, continuaba siendo una enfermedad rara y, durante el periodo medieval Europa se aleja del naturalismo griego al considerarlo pagano y contrario al cristianismo, llevando a una pérdida de conocimientos médi-

cos. El renacimiento, a pesar del regreso a las fuentes originarias de la cultura griega, tampoco supuso una etapa de cambios ni nuevas aportaciones en la medicina. En 1622, Gasparo Aselli (Italia, 1581-1626) fue el primero en estudiar el sistema linfático de forma sistemática, evidenciando la presencia de vasos linfáticos en animales. En aquella época, estos vasos todavía no se llamaban “linfáticos” y los denominó las “venas lácteas”, postulando que eran importantes en la absorción del quilo. La confirmación de la existencia de los vasos linfáticos como entidades diferenciadas de las arterias y las venas se realizó entre 1634 y 1649 por Johann Vessling, Caecilius Folius, Nicolaas Tulp, Waller y Jean Pecquet. Thomas Bartholin (Dinamarca, 1616-1680) publicó la descripción del conducto torácico en 1652 y dio nombre a los vasos linfáticos (linfa proviene del latín *-lympha* o agua clara de manantial-), “*Vasa lymphatica*” (4).

Hay que esperar hasta bien entrado el siglo XVII, con la nueva anatomía de Vesalio, la descripción de la circulación de la sangre o el inicio de la microscopía, para que reaparezcan las comunicaciones de “lesiones tumorales negras fatales con metástasis y fluidos negros en el cuerpo” (2).

Primeras descripciones clínico-histológicas del melanoma

John Hunter (Escocia, 1728-1793), cirujano del Rey Jorge III de Inglaterra, extirpó en 1787 el primer melanoma documentado en la bibliografía médica occidental, desconociendo como es lógico, de qué tipo de tumor se trataba (5). Se comprobó el diagnóstico en la muestra, conservada en el Museo Hunteriano del Colegio Real de Cirujanos en Londres, por Bodenheim en 1969 (6).

En 1804 René Laënnec (Francia, 1781-1826) celebra una conferencia en la Faculté de Médecine de París, publicada dos años más tarde en el boletín de la facul-

tad(7), en la que se describen lesiones de melanoma como una entidad distinta y no relacionada con los depósitos negros similares, de carbón, encontrados en pulmones de autopsias, describiendo la afectación metastásica múltiple del melanoma y siendo el primero en utilizar el término *mélanose* (si bien no utilizó el término *melanosis* hasta 1812), originándose una agria disputa con su mentor Guillaume Dupuytren que se consideraba pionero en estas descripciones; es posible que el mal carácter de éste último hiciera quizá que se le reconociera este honor a Laënnec.

Jean Cruveilhier (Francia, 1791-1874), también alumno de Dupuytren, presentó su tesis doctoral en 1816 incluyendo una referencia de *la mélanose*. Posteriormente publicó el texto “*Anatomie Pathologique du Corps Humain*” en el que se encuentran las primeras descripciones, según corroboran Denkler y Johnson (8), de melanomas de mano, pie y vulva, aportando sus propias ilustraciones.

También Thomas Fawcington (Inglaterra, 1795-1843) usó el término “melanosis”, al publicar en 1826 “A case of melanosis” (9) y reconoció la ausencia de tratamientos eficaces, promoviendo la realización de un tratamiento exclusivamente paliativo.

El melanoma en la época victoriana

Dado que el principal desarrollo de la cirugía ocurrió en Inglaterra en la segunda mitad del siglo XIX a finales de éste, es lógico que, tras las primeras descripciones del melanoma, los siguientes avances fueran generados principalmente por cirujanos ingleses en este periodo.

Once años tras la primera descripción de Laënnec, William Norris (Inglaterra, 1792-1877) publica en 1817 los hallazgos de la autopsia de un paciente con melanoma diseminado bajo la descripción de “enfermedad fungoide”, apuntando a una posible causa

hereditaria unos 50 años antes de que Mendel presentara sus teorías hereditarias(10).

El término “melanoma” fue introducido en 1838 por Robert Carswell (Escocia, 1793-1857) (Figura 1) patólogo del University College de Londres, estableciendo, en su libro *Pathological anatomy, illustrations of the elementary forms of disease* una diferenciación entre melanosis verdaderas (*true melanosis*) y falsas (pseudomelanosis) relacionadas principalmente con sustancias asociadas al carbón y haciendo una descripción de las características semiológicas de los melanomas(11).

El cirujano Samuel Cooper (Inglaterra, 1780-1848), enfatizó en 1840 el concepto del beneficio de la extirpación quirúrgica precoz de la enfermedad primaria para prevenir la enfermedad metastásica a distancia (12), y solo hasta 1853 se menciona por primera vez la transición de un crecimiento radial a un crecimiento vertical en un melanoma, por Sir James Paget (Inglaterra, 1814-1899) (13).

En 1857, Norris amplió sus observaciones y describió otros 8 casos de melanoma (14) (Figura 2) a partir de los cuales desarrolló algunos principios generales sobre la epidemiología, la patología, las características clínicas y el tratamiento del melanoma. Así, fue uno de los primeros en proponer una relación entre los nevus y el melanoma y un posible vínculo entre el melanoma y la exposición a factores ambientales; del mismo modo, hizo la observación de que la mayoría de sus pacientes tenían el cabello de color claro y tez pálida. Patológicamente subrayó que aunque a menudo el color del melanoma era negro, el grado de pigmentación variaba, pudiendo ser incluso amelanótico; mencionó también la presencia de tumores satélites que se desarrollaban alrededor de la lesión primaria, así como los depósitos subcutáneos en cualquier localización, y describió el patrón de diseminación pudiendo la enfermedad afectar los pulmones, el hueso, el corazón o la du-

radre. Llamaba la atención sobre que la mayoría de los pacientes eran hombres y grandes fumadores, permaneciendo en buen estado de salud hasta estadios finales de la vida y sin que presentaran fiebre, en contraste con la tuberculosis. Finalmente, en cuanto al tratamiento, Norris comentó que la recurrencia local ocurría tras escisiones mínimas, siendo el pionero en promover las escisiones amplias del tumor y del tejido circundante y señalando que ni el tratamiento médico ni el quirúrgico eran eficaces cuando la enfermedad estaba ampliamente diseminada.

Sir Jonathan Hutchinson (Inglaterra, 1828-1913) contribuyó a la investigación de esta patología a través de la publicación de varios casos de lo que más tarde se

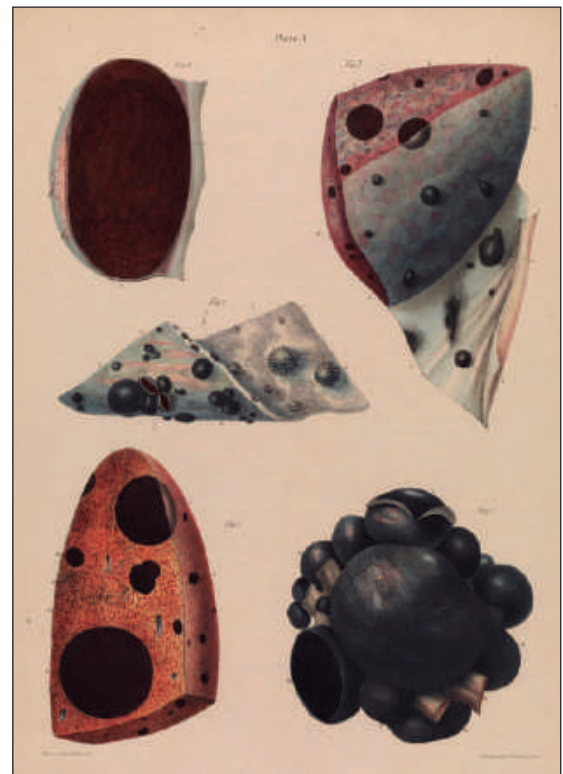


Figura 1. Imagen del libro de Sir Robert Carswell “Pathological anatomy, illustrations of the elementary forms of disease” de 1838, en el que ilustra metástasis de melanoma hígado, pulmón y piel (Wellcome Library, London).

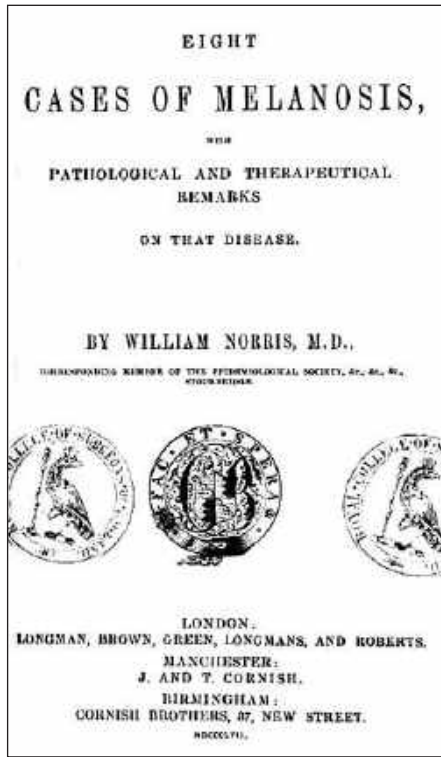


Figura 2. Portada del libro “Norris W. Eight cases of Melanosis with pathological and therapeutical remarks on that disease. 1857” (Wellcome Library, Londres).

denominó “la mancha melanótica de Hutchinson o lentigo maligno”. Se le atribuye en 1857 la primera descripción de un melanoma subungueal (15).

En 1858, Pemberton se refirió a la melanosis en “Observations on the History, Pathology, and Treatment of Cancerous Diseases” señalando que el melanoma se localizaba a menudo cerca de lunares. Ese mismo año, realiza una disección amplia de un melanoma, procediendo a la extirpación de los ganglios linfáticos inguinales correspondientes, una práctica actualmente aceptada, más de 150 años después (16).

Aparentemente, a través de la observación en la autopsia del pigmento de un tatuaje en el brazo de un marinero en un ganglio linfático (17), en 1863 Ru-

dolf Virchow (Alemania, 1821-1902), propone que la linfa de cualquier área del organismo drena a través de los linfáticos a un ganglio linfático concreto y, posteriormente, a otros ganglios linfáticos, lo que puede sugerir que el concepto de ganglio centinela comienza con Virchow.

El término inmune deriva del latín *immunis*, haciendo referencia a un privilegio de exención de algún tipo de obligación, siendo aplicado por primera vez haciendo referencia a las enfermedades en el poema *Farsalia* de Lucano (39-65 d. C.) (18). En 1893 William Coley postula por primera vez la idea fundamental de la inmunoterapia como una nueva forma de tratar el cáncer, al comunicar que la inyección de bacterias muertas sobre varios pacientes con sarcoma disminuía el tamaño del tumor (19).

El desarrollo del manejo quirúrgico del melanoma

Tras la experiencia de Pemberton, en el mismo número del Glasgow Medical Journal, en el que Tennent describe la melanuria por vez primera, considerando que el color de la orina se debía a la absorción de melanina (20), Joseph Coats (Escocia, 1848-1899) publica en 1885 sus reflexiones sobre la amplitud de la cirugía: “la operación debería ser ejecutada para eliminar el tejido a cierta distancia fuera de los límites aparentes del crecimiento” (21).

Las controversias sobre la disección de ganglios linfáticos no son nuevas y sus indicaciones empiezan a ser debatidas hacia finales del siglo XIX. Así, Herbert Lumley Snow (Inglaterra 1847-1930), postuló que los ganglios linfáticos regionales funcionaban como “trampas” que impedían la propagación del cáncer, siendo el primero, en 1892 en destacar la importancia de la disección ganglionar, incorporando la linfadenectomía regional a la cirugía de la lesión primaria (22). Destaca en su publicación “... la ab-

solita inutilidad de las medidas operativas que son dirigidas solo a las lesiones primarias. Seguimos sin ver la importancia primordial de asegurar, siempre que sea posible, la perfecta erradicación de aquellos ganglios linfáticos que necesariamente serán los primeros infectados...”.

Las descripciones de Virchow no sólo inspiraron a Snow, William S. Halsted (Estados Unidos, 1852-1922), tras su paso por Europa y contactar con Virchow publica en 1894 el artículo referente, durante prácticamente un siglo, en el tratamiento del cáncer de mama mediante la mastectomía y linfadenectomía axilar (23). De esta manera, la escisión del tumor primario se combina con la linfadenectomía en una gran variedad de neoplasias, entre ellas el melanoma, convirtiéndose la cirugía del sistema linfático en un importante elemento de la cirugía oncológica.

En 1896, cuatro años tras la publicación de Snow, Dimitrie Gerota(Rumanía, 1867-1939) comunica su técnica para visualizar los vasos linfáticos utilizando un tinte azul (azul de Prusia) (24).

Es ya en el siglo XX, en 1903, cuando Frederick Eve presenta su experiencia sobre 45 casos, concluyendo que “... en el tratamiento del melanoma de piel... Nunca debe omitirse la remoción de la cadena linfática cercana, aun cuando no se encuentre agrandada a la palpación, ya que en la gran mayoría de los casos se encuentra comprometida” (25).

En 1907, William Sampson Handley (Inglaterra, 1872-1962) en una conferencia sobre las vías anatómicas de propagación del melanoma y la permeación linfática centrífuga, basando su estudio en un examen de autopsia de un paciente con un melanoma avanzado, aboga por la escisión local amplia de la lesión primaria, la disección de los ganglios linfáticos regionales y la amputación en casos seleccionados. Las recomendaciones de Handley formaron

la base del el tratamiento del melanoma durante los siguientes 50 años o más, hasta que comenzó a cuestionarse la resección extensa de los melanomas primarios y la eficacia de la linfadenectomía (26).

Inicio de la época actual: Los 60

Los años 60 vieron surgir los primeros avances de la inmunología, así como el desarrollo del concepto de “ganglio centinela” y las mejoras en la caracterización microscópica del melanoma. Del mismo modo, empieza a utilizarse la quimioterapia con resultados no excesivamente alentadores.

Los primeros trabajos sobre el “fenómeno de interferencia” y los interferones en la mediación de la inmunidad viral por Isaacs y Lindenmann en 1957, el papel de los interferones en la inmunidad antitumoral por Gresser y Bourali en 1969, y el de la inmunidad en el rechazo del aloinjerto por Billingham *et al* en 1956 (18) revitalizaron la idea de Paul Ehrlich (**Figura 3**) de que el sistema inmunológico podría reprimir el crecimiento de un elevado número de tumores (27). Junto a estos hallazgos, las observaciones clínicas que evidencian la importancia de la inmunidad en el melanoma, impulsó el desarrollo del uso del Bacilo de Calmette-Guérin como un potente inmunoestimulante inespecífico, siendo ésta la primera aplicación clínica exitosa de la inmunoterapia contra un cáncer humano metastásico (28). Estos hallazgos marcaron el comienzo de una prolongada búsqueda para caracterizar los antígenos compartidos del melanoma y los factores solubles implicados en la respuesta inmunológica, identificándose la interleukina-2 (originalmente llamada factor de crecimiento de células T) (29) que allanó el camino para las investigaciones posteriores de Steven Rosenberg en el campo de la inmunoterapia.

A finales de los años sesenta y setenta, la quimioterapia comenzó a hacer avances en el tratamiento del

melanoma como una alternativa no quirúrgica. La observación posterior a la Primera Guerra Mundial de que los supervivientes de los ataques de gas mostaza (mostaza nitrogenada) sufrían una supresión prolongada de sus células de la médula ósea (30) llevaron al advenimiento de la quimioterapia y al desarrollo de fármacos como los antifolatos, agentes alquilantes y agentes antimicrotúbulos, consiguiendo la destrucción selectiva de las células en rápido crecimiento. Del mismo modo, muchas otras células normales del cuerpo, como las de la médula ósea, los folículos pilosos o el revestimiento intestinal, elementos con una rápida proliferación, fueron igualmente susceptibles a estas terapias, caracterizando a los regímenes de quimioterapia por sus nocivos efectos secundarios. Aunque los agentes quimioterapéuticos “más antiguos” como el melfalán, habían sido utilizados con cierto éxito por Kremenetz y Ryan principalmente en la perfusión aislada de miembro (31), ninguno de los agentes quimioterapéuticos de la década de 1950 y principios de la de 1960 fue par-



Figura 3. Paul Ehrlich (Wellcome Library, London).

ticularmente eficaz para el tratamiento del melanoma metastásico(32). En 1968, una revisión de 650 casos de melanoma describió el melfalán intraarterial como el tratamiento sistémico más eficaz disponible para el melanoma metastásico, si bien su uso quedó reservado sólo para casos avanzados, estando limitado por su elevada toxicidad y la corta duración de acción, menor de 3 meses. Los autores concluyeron que en la aplicación de quimioterapia era “difícil de conciliar el uso de tales... agentes inmunosupresores tóxicos” (6). En las décadas que siguieron, la situación pareció cambiar poco, los agentes quimioterapéuticos más nuevos en ese momento, como la dacarbazina y las nitrosureas (BCNU y CCNU) empezaron a utilizarse y diversos estudios con estos agentes mostraron que la tasa de respuesta podría ser superior al 30% en pacientes con melanoma metastásico (33), lo que llevó a la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) de la primera terapia sistémica para el melanoma metastásico en 1975, estableciéndose un nuevo estándar, aunque asociado con respuestas parciales en el mejor de los casos y una supervivencia global al año del 27% (34).

Mientras los estudios que evidenciaban la relación del sistema inmune con el melanoma se desarrollaban, los avances en cirugía empezaron a utilizar el término “ganglio centinela”(4), que fue usado por primera vez en 1923 por el cirujano Leonard R. Braithwaite, que utilizó un tinte azul para estudiar el drenaje linfático del epiplón en los gatos y en humanos, recuperando el ganglio tintado en el omento, al que llamó “centinela”. En 1960, Gould *et al* utilizaron este término para describir un ganglio linfático en un estudio de cáncer de parótida, encontrando tras una disección ganglionar radical del cuello, enfermedad metastásica en un ganglio que fue el primero en estar afecto, denominándolo también ganglio centinela y Sayegh *et al* en 1966 hacen lo propio para describir el ganglio centinela que recibe el drenaje linfático de los testículos. Posteriormente, Ramón M. Cabañas

describió la presencia de un ganglio afecto por cáncer de pene a 4,5 cm de la lesión primaria, y llamó a este ganglio “centinela”. Morton, en 1992, usó el término ganglio “centinela” en el artículo en el que describe cómo realizar el mapeo linfático en estadios iniciales del melanoma (35).

Pero si ya existía el concepto de un tumor que se disemina inicialmente a un ganglio linfático específico mucho antes de diseminarse al resto —denominado ganglio centinela—, evidenciable a través de tintes azules para visualizar los linfáticos o mediante la linfogammagrafía, e incluso se disponía de un dispositivo portátil para usar en el quirófano, capaz detectar de los rayos gamma emitidos por el ganglio centinela, cabría preguntarse cuál ha sido la contribución de Morton en este campo. Tanto él como Cochran (35) revivieron el concepto de Virchow de drenaje linfático selectivo, proponiendo que el melanoma metastásico progresa de una manera ordenada primero al ganglio centinela, luego a través de la cadena de los ganglios linfáticos de segundo o tercer nivel. Reintrodujeron el método de Gerota (24) para visualizar el drenaje linfático y avanzaron en la comprensión de las metástasis linfática más allá de los conceptos previos de Cabañas, Sayegh, Gould o Braithwaite, más estáticos al asumir una ubicación fija del ganglio centinela. El nuevo concepto propuesto y validado por Morton y Cochran es dinámico y basado en la fisiología del drenaje linfático, bastante variable de paciente a paciente. No menos importante ha sido la demostración de disponer, a menudo, de una opción para reseca las metástasis ganglionares iniciales antes de una diseminación fatal a distancia. Este concepto de progresión ordenada del tumor ha permitido además proporcionar a los pacientes la posibilidad de preservar no sólo el aspecto estético de una localización afecta por melanoma sino también, a menudo, su función.

Hasta la década de 1960, el melanoma maligno se consideraba una enfermedad de mal pronóstico que requería una extensa resección local, generalmente

con márgenes de 5 cm, precisando frecuentemente de injertos de piel para cubrir el defecto y linfadenectomía en prácticamente todos los casos. Menos conocido es cómo las mejoras en el pronóstico histopatológico condujeron a avances en el tratamiento quirúrgico del melanoma localizado. La nueva interpretación de la heterogeneidad del melanoma, variando según la localización, el grosor de la piel, el tipo de lesión o el nivel de invasión, entre otros factores, permitió el desarrollo de nuevos avances en el campo del melanoma. Quizá una de las mejoras más importantes ha sido la descripción de una clasificación sistematizada del melanoma asociada directamente con las estimaciones de supervivencia. Así, en 1969, Wallace Clark, describió 3 tipos histológicos principales de melanoma que presentaban diferencias en el pronóstico general, evidenciando la heterogeneidad a nivel patológico, de esta enfermedad; el sistema de clasificación (“niveles de Clark”) hace referencia al grado de invasión en profundidad en cinco niveles de la piel y tejido celular subcutáneo empeorando el pronóstico conforme las células tumorales invaden más profundamente. Con esta clasificación, las tasas de supervivencia a 5 años son de más del 99% en el nivel I de Clark y hasta el 55% para aquellos que presentan un nivel de Clark V; se concluía que la disección ganglionar profiláctica debía limitarse a aquellos pacientes con lesiones de nivel III a V, porque estos eran los más comúnmente asociados con la afectación ganglionar (36).

Independientemente de Clark, Alexander Breslow en 1970 (37) mostró, utilizando un micrómetro ocular, que el grosor microscópico del tumor era una medida íntimamente ligada con el pronóstico de la lesión. Estos sistemas de estadificación de los melanomas primarios permitieron estratificar el riesgo de los pacientes, pudiendo seleccionar a aquellos con mayor probabilidad de presentar afectación ganglionar por su melanoma, llevando a limitar las linfadenectomías en aquellos pacientes con melanomas con

un espesor de Breslow de 1,50 mm o mayor por ser aquellos que probablemente más se beneficiarían del procedimiento (38).

A medida que los cirujanos empezaron a apreciar la gran mejora del pronóstico de los melanomas delgados (nivel II de Clark o lesiones $<0,76$ mm), quedó claro que las resecciones muy radicales propuestas por Handley y Pringle eran excesivas (39), lo que llevó a la realización de una serie de ensayos prospectivos aleatorizados que han apoyado sistemáticamente la seguridad de los márgenes más conservadores (1 cm para los melanomas ≤ 1 mm y 2 cm para los melanomas más gruesos), habiéndose abandonado por completo los márgenes de 5 cm recomendados por Handley.

En este momento, además, la realización de una cirugía más limitada se lleva un paso más adelante, al apreciar los cirujanos de melanoma que, a pesar de la morbilidad asociada a una linfadenectomía, solo el 20% de todos los pacientes sometidos a ésta presentaban afectación metastásica ganglionar, por lo que el 80% de ellos se sometían a un procedimiento sin beneficio terapéutico. Los ensayos aleatorizados que comparaban la linfadenectomía profiláctica con la cirugía diferida al momento de la recurrencia clínica no demostraron un beneficio de supervivencia general significativo para esta primera (40). Así, la evidencia de la relación entre el grosor del tumor y la probabilidad de metástasis ganglionar oculta, llevó a plantear la supresión de la linfadenectomía profiláctica, proponiéndose en su lugar la realización de una biopsia selectiva de ganglio centinela, lo que proporcionó una forma mínimamente invasiva de estadificar los ganglios regionales y restringir la disección de éstos a aquellos pacientes con metástasis comprobadas (41). En 2003, la evaluación histológica de la actividad mitótica en el melanoma primario resurge como un factor pronóstico clave (42), utilizándose actualmente como criterio para la realización de la biopsia selectiva de ganglio centinela (43).

Destaca en este periodo la figura del patólogo Vincent McGovern (Australia, 1915-1983) quien promovió una nueva clasificación y nomenclatura para el melanoma, basada en los niveles de Clark (44). Fue también uno de los primeros, a principios de la década de los 60, en llamar la atención sobre el papel de la luz solar en el desarrollo del melanoma, así como en delinear las características histopatológicas que se relacionaban directamente con el pronóstico en el melanoma, como la presencia de ulceración, si bien fueron Allen y Spitz (45) los primeros en reconocer la importancia de la ulceración como un factor pronóstico adverso importante.

La asociación entre las características patológicas del melanoma primario y el pronóstico de éste impulsó el desarrollo de estrategias para iniciar los estudios de adyuvancia en esta patología. Tanto definir la población de riesgo como identificar una terapia adyuvante prometedora fueron grandes desafíos. Hasta no disponer de la producción industrial de interferón $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$; INTRON; Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Nueva Jersey) no fue posible plantearse adecuadamente cuál era la verdadera eficacia de los interferones, lo que llevó a la realización de ensayos clínicos con interferón alfa en pacientes con cáncer. John Kirkwood y Mark Ernstoff postularon que si el interferón ejercería un beneficio clínico pequeño, pero definitivo en la enfermedad metastásica, debería ensayarse el efecto del interferón en pacientes sin evidencia clínica de enfermedad, es decir, pacientes con alto riesgo de recaída de melanoma. Sobre la base de esta suposición, así como la evidencia de haber observado respuestas clínicas a dosis altas, el primer ensayo aleatorizado, fase III, de interferón en dosis altas *versus* observación, condujo a la aprobación de este régimen por parte de la FDA para pacientes con melanoma con un espesor de Breslow ≥ 4 mm o afectación ganglionar metastásica en 1996 (46).

La toxicidad derivada del uso de dosis altas de interferon hizo que desde Europa se realizaran diferentes estudios en situación adyuvante, administrando dosis bajas o intermedias de Interferon. Estos estudios, liderados por Eggermont y grupos alemanes, establecieron dos corrientes científicas con idiosincrasias diferentes: por un lado un bloque liderado por EEUU con John Kirkwood y apoyado por Europa del sur con Helen Gogas, que abogaba por dosis altas de interferón y era dirigido por médicos oncólogos que provenían principalmente del campo de la Medicina Interna; el segundo bloque, en Europa Central, era liderado por Eggermont y Claus Garbe, abogaban por dosis bajas y sus líderes provenían del campo de la dermatología. A pesar de que el beneficio obtenido con el uso de interferón podía considerarse como escaso (47), durante más de 10 años los estudios de adyuvancia repetían modelos similares sin obtener avances clínicos significativos, encallados en el desarrollo de una terapia que no acababa de despegar.

Paralelamente a los esfuerzos de Kirkwood, el grupo de Rosenberg avanzaba en los conocimientos sobre la interleukina-2 (IL-2), realizando un ensayo con IL-2 recombinante asociado o no a células *killer* activadas por linfoquinas (LAK). Este ensayo reveló respuestas poco frecuentes, aunque duraderas, en pacientes con diversas neoplasias malignas, especialmente melanoma y carcinoma de células renales (48), confirmada posteriormente en un número mayor de pacientes que llevó a la aprobación por la FDA de dosis altas de IL-2 en 1998 (49). Durante años, sin embargo, se relegó esta línea de investigación, a favor del uso de interferón, a pesar de obtener respuestas completas y tan prolongadas que hacían pensar incluso en curaciones.

Siglo XXI: El nuevo tratamiento del melanoma

De manera artificial, se podría considerar el nuevo siglo como el paso a un nuevo tratamiento del me-

lanoma, y del cáncer en general. La primera década del nuevo milenio ha sido una época sin sólidos descubrimientos de nuevos fármacos y los diversos ensayos clínicos realizados aportaron resultados decepcionantes, a favor de los regímenes de atención estándar, como la dacarbazina y la IL-2. De hecho, el ensayo E3695 que comparó regímenes de poliquimioterapia solos o en combinación con terapias biológicas, como IFN α 2b e IL-2, no mostró ningún beneficio de supervivencia general para los regímenes de bioquimioterapia (50), lo que puso fin a una búsqueda de más de 30 años para identificar combinaciones de biopoliquimioterapia; del mismo modo, otros agentes no demostraron mejorar la supervivencia en pacientes con melanoma metastásico (51). De manera similar a los resultados de estos ensayos clínicos con quimioterapia, se siguieron acumulando fracasos en cuanto a los esfuerzos en inmunoterapia, salvo los estudios de Rosenberg, eficaces solo para un grupo selecto de pacientes (52). Quizá una visión más amplia de la situación, aportada actualmente por el tiempo transcurrido, hubiera hecho promover estudios similares a los de Rosenberg, ahorrando tiempo y esfuerzo en reproducir sus resultados.

Uno de los cambios más importantes en el desarrollo del tratamiento del cáncer fue la asunción de que los tumores surgen tras la adquisición de mutaciones genéticas. Si bien los primeros pasos en este concepto, a principios del pasado siglo (53), se encontraron con cierto grado de escepticismo, diversos descubrimientos en la época de los 70, llevó ya en los 80 a la identificación de una nueva familia de oncogenes (Ras) (54). Los genes Ras adquieren su actividad transformadora tras la adquisición de una mutación puntual única que altera su actividad GTPasa y conduce a la señalización constitutiva a través de las vías MAPK, PI3K / AKT y Ral-GDS(54). En 2002 se identificaron mutaciones activadoras de BRAF en la mayoría de los melanomas cutáneos humanos (55), siendo la mutación en BRAF más frecuente la sustitución de

un solo aminoácido de valina por ácido glutámico en la posición 600 (mutación BRAF V600E), que confiere la activación constitutiva de la quinasa que conduce a la señalización descendente de MAPK. Esta mutación es la principal responsable del comportamiento oncogénico de los melanomas. Se cree que el estado mutacional de NRAS y BRAF es un factor pronóstico en melanoma metastásico, y que la presencia de una mutación de BRAF es predictiva de una menor supervivencia. El descubrimiento de las mutaciones activadoras de NRAS y BRAF en el melanoma cutáneo llevó a la búsqueda de otras mutaciones en melanomas acrales o de mucosas, que presentaban bajas tasas de mutación en BRAF, describiéndose a menudo la amplificación genética o mutaciones activadoras en el receptor tirosina quinasa c-KIT. Los melanomas oculares presentan una baja incidencia de mutaciones BRAF exhibiendo, sin embargo, mutaciones activadoras en las proteínas G GNAQ y GNA11. Si bien en la actualidad se han identificado los eventos oncogénicos impulsores para aproximadamente el 85% de todos los melanomas cutáneos, queda un grupo relevante para el que el evento iniciador permanece desconocido (56).

La identificación de la mutación de BRAF como uno de los principales actores de la capacidad oncogénica del melanoma generó esperanzas de encontrar un fármaco que bloqueara esta hiperactivación de la cascada de señalización de la vía MAPK. Con el desarrollo de vemurafenib, un inhibidor de la quinasa de BRAF con alta especificidad, se progresó rápidamente en los diversos ensayos iniciales, obteniéndose respuestas rápidas y significativas en pacientes con melanomas con mutaciones de BRAF V600E. El ensayo fase III que comparó vemurafenib con dacarbazina (57) se detuvo precozmente al observar un claro beneficio de supervivencia con vemurafenib (tasa de respuesta para vemurafenib del 48% en comparación con el 5% para dacarbazina). Vemurafenib fue aprobado por la FDA a finales de 2011. Sin embargo, las duraciones de las respuestas

resultaban relativamente cortas, de unos 6 meses, resultando en la progresión de la enfermedad en pacientes que inicialmente respondían, y a veces de manera espectacular, al tratamiento; se empezaron a investigar, entonces, los mecanismos que llevaban a mostrar resistencia al efecto de este y otros fármacos “inhibidores de BRAF”, como dabrafenib, entre los que se encontraban los truncamientos de BRAF, la señalización de RTK, las mutaciones de NRAS o mutaciones de MEK, entre otros. Estos hallazgos llevaron al desarrollo de fármacos que revirtieran o dificultaran estos mecanismos de resistencia, disponiendo en la actualidad de los inhibidores de MEK para su uso combinado con los de BRAF con unos resultados que han mejorado, tanto en tiempos de control de enfermedad como en tasa de respuestas, los encontrados inicialmente con la monoterapia con vemurafenib. En la actualidad existen tres posibles combinaciones de inhibidores de BRAF y MEK en pacientes con melanoma (58).

A diferencia del desarrollo de tratamientos contra dianas moleculares en otros tumores (varias generaciones de fármacos diana, en cáncer de pulmón o en tumores del estroma gastrointestinal, permiten decidir tratamientos a la progresión, en función del mecanismo molecular de resistencia), en melanoma solo se ha logrado la aprobación de inhibidores de primera generación. Quizá se explique este hecho por una conjunción de factores: por un lado una mayor complejidad de los mecanismos moleculares de resistencias a la inhibición de BRAF, por otro la coincidencia temporal, en 2011, del desarrollo de los inhibidores de BRAF y de la inmunoterapia, restando esfuerzos a la investigación de nuevas dianas moleculares.

La primera década del siglo XXI también ha sido testigo de la investigación de los mecanismos que regulan la respuesta inmune y las vías de evasión que permiten al tumor progresar a pesar de la presencia del sistema inmune. Esta es la base del concepto de los “puntos de control inmune”, etapas en el proceso

de interacción entre la célula tumoral y este sistema inmune, cuya activación o inactivación llevan a la supervivencia o muerte de las células tumorales. En 2011 se aprobó ipilimumab (59), la primera terapia con inhibidores de puntos de control inmunológico, lo que supone un punto de inflexión en el tratamiento del melanoma. Los denominados “puntos de control inmune” hacen referencia a diversas vías reguladores (inhibidoras y activadoras) que modulan la respuesta inmunitarias para que sea adecuada al estímulo que la inicia. Los puntos de control inmune son esenciales para la prevención de la autoinmunidad y la protección del tejido sano de una respuesta inmune a patógenos. Sin embargo, las células tumorales pueden explotar estos mecanismos de control inmunológico como método para evadir la detección y destrucción por parte del sistema inmunológico del huésped. Los inhibidores de los puntos de control inmune actúan, fundamentalmente, en varios pasos del proceso de interacción entre las células presentadoras de antígenos, las células T y las células tumorales (60).

Ipilimumab, anticuerpo que bloquea el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), mantiene la actividad de las células T al bloquear el punto de unión entre CTLA-4 y B7, presentes en los linfocitos T y las células presentadoras de antígenos (CPA) respectivamente; la interacción entre CTLA-4 y B7 inactiva el linfocito T y, en condiciones habituales, es necesaria para regular la actividad inmune. El bloqueo de esta unión da como resultado final la activación mantenida del linfocito (60). Las respuestas obtenidas con ipilimumab eran duraderas, con un 20% de los pacientes vivos al menos 2 años tras completar el tratamiento, lo que convirtió a ipilimumab en la primera terapia en demostrar un beneficio de supervivencia en pacientes con melanoma metastásico y evidenciando la presencia de los denominados “largos supervivientes”, situación producida tanto con el uso de la inmunoterapia como con el de la terapia dirigida. Debido a la eficacia demostrada por

ipilimumab en el tratamiento del melanoma metastásico, se trasladó su uso a la situación de adyuvancia a través de un ensayo frente a placebo en estadios III completamente resecado, obteniéndose de nuevo beneficios en el brazo del tratamiento, si bien la tasa de eventos adversos asociados con la terapia con ipilimumab han disminuido en gran medida su uso (61).

El otro punto de control inmune utilizado clínicamente en el tratamiento del melanoma es el PD-1 (programme death-1). El receptor de PD-1 se expresa en la superficie de las células T y normalmente lo hace en respuesta a la activación de las células T. Cuando el receptor de PD-1 interactúa con su ligando, PD-L1 o PD-L2, la activación de las células T es inhibida como mecanismo de control del sistema inmune. Las células tumorales explotan la vía coinhibitoria de PD-1 como un medio para evitar la detección y destrucción por parte del sistema inmunológico del huésped. Actualmente existen 2 anticuerpos bloqueadores de PD-1 aprobados por la FDA para el tratamiento del melanoma, nivolumab y pembrolizumab, que se unen y bloquean la interacción del receptor PD-1 con sus ligandos, lo que restaura las respuestas inmunitarias antitumorales y permite que las células T activadas destruyan las células tumorales (60).

Los descubrimientos en el año 1992 del Dr Tasuko Honjo, describiendo PD-1 como un punto de control inmune en la actividad de linfocito T y en el año 1995 de Dr JP Allison con CTLA-4, merecieron el Premio Nobel de Medicina en año 2018 (62). Estos descubrimientos fundamentaron el desarrollo de los primeros tratamientos curativos en enfermedad avanzada para un gran porcentaje de pacientes con melanoma.

Tanto pembrolizumab como nivolumab han demostrado su eficacia en situación metastásica y adyuvante e incluso en situación neoadyuvante (63). La combinación de nivolumab e ipilimumab también se ha demostrado como una opción de tratamiento para el me-

lanoma metastásico, habiendo conseguido resultados en cuanto a pacientes largos supervivientes no solo no logrados previamente, tampoco imaginados (64).

Otras terapias, solas o en combinación con quimioterapia, inhibidores de puntos de control inmune, citosinas, o vacunas, han sido o están actualmente en estudio, como los anticuerpos contra el ligado de PD-1 (anti PD-L1) atezolizumab, avelumab y durvalumab, tratamientos actualmente aprobados para tumores sólidos que podrían tener un perfil ligeramente menos tóxico que los inhibidores de PD-1. Otros receptores inmunomoduladores, como los receptores Toll-like y CD40, son dianas terapéuticas que se consideran en ensayos (61).

Por último, la administración intralesional de inmunoterapia se utiliza para tratar lesiones de melanoma avanzado buscando generar una respuesta inmune antitumoral contra una lesión o lesiones diana evitando, al mismo tiempo, los eventos adversos que su administración sistémica genera. Un tratamiento comúnmente utilizado mediante esta vía de administración es el talimogén laherparepvec (TVEC). TVEC es un virus del herpes simplex-1 genéticamente modificado que codifica secuencias para estimular la activación de las células inmunes (61). La primera inmunoterapia utilizada intralesionalmente para el tratamiento del melanoma fue el bacilo de Calmette-Guérin, si bien a pesar de su eficacia, los graves eventos adversos (infecciones, coagulación y anafilaxia) asociados terminaron por desestimar su uso (65).

Conclusión

La historia del melanoma no deja de ser un reflejo de lo que supone esta enfermedad. Si el momento actual que vivimos es apasionante, permitiéndonos ser, desde 2011, testigos privilegiados de la modificación de su historia natural en un vertiginoso desarrollo científico, el poder echar una mirada atrás y analizar cómo, en el tiempo, esta enfermedad ha supues-

to siempre un reto a todos los que se han acercado a su estudio, no hace sino subrayar su carácter heterogéneo, multidisciplinar y a menudo desconcertante, evidenciando todo aquello que queda aún por aprender y todo lo que nos puede enseñar, siendo el melanoma a menudo la punta de lanza que abre nuevos caminos en la investigación y el desarrollo terapéutico del cáncer.

La historia nos permite aprender de los errores. No saber ver el beneficio de la inmunoterapia en cáncer y relegarla largo tiempo ha sido claramente un error que ha costado muchas vidas. De la evolución histórica del melanoma deberíamos aprender a reconocer mejor los beneficios iniciales de la inmunoterapia que no supimos ver en su momento, así como a desarrollar formas más flexibles de ensayar fármacos que permitan obtener resultados en menos tiempo. El estancamiento actual en el desarrollo terapéutico de fármacos contra dianas moleculares, precisa de nuevos esfuerzos para la innovación que nos permita el desarrollo de nuevas generaciones de fármacos tras la resistencia a los inhibidores actuales.

A medida que los fármacos y sus combinaciones continúen desarrollándose, se necesitarán estrategias que permitan erradicar poblaciones heterogéneas de células de melanoma, para lo cual se debe avanzar en el conocimiento de la heterogeneidad del melanoma a nivel molecular así como en el papel de la epigenética. Del mismo modo, la actuación a nivel social en relación con la prevención primaria, a través de una adecuada exposición a los factores de riesgo ambientales, permitirá disminuir las tasas de incidencia de la enfermedad, actualmente crecientes.

Todas estas actuaciones permitirán en un futuro hacer del melanoma una enfermedad distinta a la conocida tradicionalmente, convirtiéndola en crónica, manejable, curable y alejada del devastador “cáncer negro” de antaño.

Referencias

- Lowenstein EJ. Paleodermatoses: Lessons learned from mummies. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(6):919–36.
- Urteaga O Pack GT. On the antiquity of melanoma. *Cancer*. 1966; 19(5):607–10.
- Karpozilos A, Pavlidis N. The treatment of cancer in Greek antiquity. *Eur J Cancer*. 2004;40(14):2033–40.
- Nieweg OE, Uren RF, Thompson JF. The history of sentinel lymph node biopsy. *Cancer J*. 2015;21(1):3–6.
- Holme E. Observations on Cancer. W. Bulmer and Co, London; 1805. 48 p.
- Bodenham DC. A study of 650 observed malignant melanomas in the South-West region. *Ann R Coll Surg Engl*. 1968;43(4):218–39.
- Laennec RTH. Sur les melanosés. En: *Bull Faculté de Médecine de Paris 1804 (Tome Premier)* 1. 1806. p. 24–6.
- Denkler K, Johnson J. A lost piece of melanoma history. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104(7):2149–53.
- Fawcington T. A case of melanosis, with general observations on the pathology of the interesting disease. En: London: Longman, Orme, Brown, Robinson and Bent. 1826.
- Norris W. Case of Fungoid Disease. *Edinb Med Surg J*. 1817;16:562–5.
- Carswell R. Illustrations of the elementary forms of disease. En: London: Longman, Orme, Brown, Greene and Longman. 1838.
- Cooper S. First lines of the theory and practice of surgery. London: Longman, Orme and Co; 1840.
- Paget J. Lectures on Surgical Pathology. Longman, Brown, Green and Longman; 1853.
- Norris W. Eight cases of Melanosis with pathological and therapeutical remarks on that disease. Londres: Longman, Brown, Greene, Longmans, and Roberts; 1857.
- Hutchinson J. Melanotic disease of the great toe, following a whitlow of the nai. *Trans Pathol Soc L*. 1857;8:404.
- Pemberton O. Observations on the history, pathology and treatment of cancerous diseases. J Churchill, Londres; 1858.
- Virchow RLK. Cellular Pathology. Special Edition. Londres: John Churchill; 1859.
- Antón A. Inmunología tumoral e inmunoterapia del cáncer. Zaragoza: Amazing Books; 2018.
- Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. *Clin Orthop Relat Res*. 1893;(262):3–11.
- Tennent GP. On a case of multiple melanotic sarcoma. *Glas Med J*. 1885;24:81–91.
- Coats J. On a case of multiple melanotic sarcoma. *Glas Med J*. 1885;24:92–7.
- Snow H. Melanotic cancerous disease. *Lancet*. 1892;2:872.
- Halsted WS. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed At the Johns Hopkins Hospital From June, 1889, To January, 1894. *Ann Surg*. 1894;20:497–555.
- Gerota D. Zur Technik der Lymphgefassinjection. Eine neue injections Masse für Lymphgefass. *Polychrom Inject Anat Anzeiger*. 1896;12:216–24.
- Eve F. A lecture on melanoma. *Practitioner*. 1903;70:165–74.
- Handley WS. The pathology of melanotic growths in relation to their operative treatment. *Lancet*. 1907;1:927–33.
- Ehrlich P. Ueber den jetzigen stand der Karzinomforschung. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1909;5:273–90.
- Morton DL, Eilber FR, Joseph WL et al. Immunological factors in human sarcomas and melanomas: a rational basis for immunotherapy. *Ann Surg*. 1970;172:740–9.
- Morgan DA, Ruscetti FW GR. Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science* (80-). 1976;193:1007–8.
- Pratt WB, Ruddon RW EW. The Anticancer Drugs 2nd Edition. New York: Oxford University Press; 1994.
- Krements ET, Ryan RF. Chemotherapy of melanoma of the extremities by perfusion: fourteen years clinical experience. *Ann Surg*. 1972;175:900–17.
- Livingston RB CS. Single agents in cancer chemotherapy. New York: IFI/Plenum; 1970.
- Hill II GJ, Ruess R, Berris R et al. Chemotherapy of malignant melanoma with dimethyl traizeno imidazole carboxamide (DITC) and nitrosourea derivatives (BCNU, CCNU). *Ann Surg*. 1974;180:167–74.
- Yang AS CP. The history and future of chemotherapy for melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(3):583–97.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127:392–9.
- Clark Jr WH, From L, Bernardino EA et al. histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969;29:705–27.
- Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970;902–8.
- Breslow A. Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1975;182(5):572–5.
- Breslow A MS. Optimal size of resection margin for thin cutaneous melanoma. *Surg Gynecol Obs*. 1977;145:691–2.
- Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I me-

- lanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer*. 1982;49:2420–30.
41. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006;28;355(13):1307–17.
42. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer*. 2003;97:1488–98.
43. Sondak VK, Taylor JM SM et al. Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: lessons learned from the generation of a probabilistic model. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:247–58.
44. McGovern VJ, Cochran AJ van der EE et al. The classification of malignant melanoma, its histological reporting and registration: a revision of the 1972 Sydney classification. *Pathology*. 1986;1986 Jan;1(1):12–21.
45. Allen AC SS. Malignant melanoma. A clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer*. 1953;6:1–45.
46. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*. 1996;14:7–17.
47. Eggermont AM. The role interferon-alpha in malignant melanoma remains to be defined. *Eur J Cancer*. 2001;Nov;37(17):2147–53.
48. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med*. 1985;313:1485–92.
49. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*. 1999;17:2105–16.
50. Atkins MB, Hsu J LS et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant. *J Clin Oncol*. 2008;Dec 10;26(35):5748–54.
51. Agarwala SS, Glaspy J, O'Day SJ et al. Results from a randomized phase III study comparing combined treatment with histamine dihydrochloride plus interleukin-2 versus interleukin-2 alone in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:125–33.
52. Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* (80-). 2006;314:126–9.
53. Rous P. A Sarcoma of the Fowl Transmissible by an Agent Separable from the Tumor Cells. *J Exp Med*. 1911;13:397–411.
54. Malumbres M BM. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:459–65.
55. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949–54.
56. Toussi A, Mans N, Welborn J, Kiuru M. Germline mutations predisposing to melanoma. *J Cutan Pathol*. 2020;Jul;47(7):606–16.
57. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen PA, Larkin J, Dummer R et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;30;364(26):2507–16.
58. Sun J, Carr MJ KN. Principles of Targeted Therapy for Melanoma. *Surg Clin North Am*. 2020;100(1):175–88.
59. Robert C, Thomas L BI et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;30;364(26):2517–26.
60. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252–64.
61. Onitilo AA WJ. Principles of Immunotherapy in Melanoma. *Surg Clin North Am*. 2020;100(1):161–73.
62. Press release: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018 [Internet]. [Consultado 26 de octubre 2020]. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/press-release/>
63. Herrscher H RC. Immune checkpoint inhibitors in melanoma in the metastatic, neoadjuvant, and adjuvant setting. *Curr Opin Oncol*. 2020;32(2):106–13.
64. Hodi FS, Chiarion-Sileni V GR et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):1480–92.
65. Cohen MH, Jessup JM FE et al. Intralesional treatment of recurrent metastatic cutaneous malignant melanoma: a randomized prospective study of intralesional Bacillus Calmette-Guerin versus intralesional dinitrochlorobenzene. *Cancer*. 1978;41(6):2456–63.

Recibido: Octubre 26, 2020
Aceptado: Noviembre 3, 2020

Correspondencia:
Pablo Cerezueta-Fuentes
pcerezuelaf@seom.org

PALEO-ONCOLOGÍA

July Rodríguez^{1,2}, Alejandro Ruíz-Patiño^{1,2}, Jenny Ávila^{1,2}, Carolina Sotelo^{1,2}, Melissa Bravo^{1,2},
Maritza Bermúdez^{1,2}, Tatiana Gámez^{1,2}, Oscar Arrieta⁴, Zyanía Lucía Zatarain-Barrón⁴, Camila Ordoñez^{1,2},
Andrés F. Cardona¹⁻³

Resumen

La paleo-oncología es el estudio de carcinomas y sarcomas en animales, poblaciones humanas antiguas y sus precursores homínidos. Estas poblaciones resultan informativas sobre las posibles influencias en el cáncer de la evolución morfológica y funcional, la dieta, el estilo de vida y otros factores ambientales. La prevalencia del cáncer en poblaciones antiguas podría haber diferido de la de los humanos modernos, debido a diferencias sustanciales en la exposición a agresores externos, por el envejecimiento, y la disponibilidad de las intervenciones terapéuticas contemporáneas. Los datos físicos disponibles sobre el cáncer en la antigüedad incluyen la evidencia de su existencia en fósiles de animales y humanos, y en sus precursores. Las dificultades de la investigación paleo-oncológica incluyen un registro tisular limitado. Al evaluar el cáncer en restos antiguos, también se debe abordar el problema de la pseudopatología, en la que un cambio tisular observado puede representar una lesión tumoral *antemortem* o un artefacto *postmortem*. Los descubrimientos arqueológicos futuros y la aplicación de técnicas de diagnóstico mejoradas pueden permitir que la paleo-oncología proporcione contribuciones a nuestra comprensión actual del cáncer.

Palabras clave: *Paleo-oncología; genómica; precursores homínidos; técnicas diagnósticas.*

1 Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC).

2 Grupo de Investigación en Oncología Molecular y Sistemas Biológicos (Fox-G), Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

3 Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Clínica del Country, Bogotá, Colombia.

4 Sección Oncología Torácica y Laboratorio de Medicina Personalizada del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología – INCaN, Ciudad de México, México.

PALEO-ONCOLOGY

Abstract

Paleo-oncology is the study of carcinomas and sarcomas in animals, ancient human populations and their hominid precursors. These populations are informative concerning the possible influences on cancer of morphologic and functional evolution, diet, lifestyle, and other environmental factors. The prevalence of cancer in ancient populations might have differed from that in modern humans, because of substantial differences in exposure to external aggressors, aging and availability of contemporary therapeutic interventions. The available physical data concerning cancer in antiquity includes evidence of its existence in animal fossils and ancient humans and their precursors. The difficulties of paleo-oncologic research include a limited soft tissue record. In evaluating cancer in ancient remains, one must also deal with the problem of pseudopathology: whether an observed tumor change is an antemortem pathologic lesion or a postmortem artifact. Future archeological discoveries and the application of improved diagnostic techniques may enable paleo-oncology to make further contributions to our current understanding of cancer.

Keywords: *Paleo-oncology; genomics; hominid precursors; diagnostic technique.*

Introducción

El cáncer es un trastorno de la proliferación celular autónoma que se presenta en las plantas y animales multicelulares. Las neoplasias crecen sin el tiempo habitual controlado por la apoptosis y sin limitaciones de espacio. La antropología biológica y la paleobiología proporcionan métodos para tipificar el registro fósil en animales (incluyendo primates) y homínidos afectados por la enfermedad, esqueletos resguardados y tejidos blandos preservados. Por otra parte, la paleo-oncología es el estudio de las enfermedades tumorales, benignas y malignas, en restos biológicos y registros históricos en los animales, humanos y sus ancestros. En el caso de los restos humanos se utilizan estrategias paleopatológicas que permiten identificar y examinar enfermedades en restos fosilizados o preservados (1). Estos hallazgos y la información que deriva de ellos se consideran en el contexto sociocultural y ambiental

original, junto con la genómica, paleoepidemiología, y el origen arqueológico de los restos.

Hace poco se notificó el encuentro del primer cáncer en la extremidad deformada de un *Centrosaurus apertus*, descubrimiento que data de 76 millones de años, y que fue hallado en Alberta, Canadá. Este espécimen se confirmó mediante evaluación macroscópica, radiográfica e histológica siguiendo el principio de homogeneidad entre especies, considerando que los dinosaurios terópodos son más cercanos a las aves y reptiles, lo que se aproxima a la realidad filogenética y fisiológica de otras especies menores. La neoplasia no estaba completamente calcificada y se encontraba enmarcada en islas dispuestas a lo largo del hueso. La mayor parte de la arquitectura ósea había sido remplazada por material osteoide neoplásico con formación de hueso inmaduro con un patrón permeable que remplazaba la cavidad medular (**Figura 1**). Curiosamente, el hueso

se habría dividido en dos partes durante la vida del animal, indicando la presencia de una pseudoartrosis, aunque este diagnóstico no se pudo confirmar en ausencia del segmento proximal. Este caso excepcional, se suma al sarcoma de Ewing *like* de un *Hadrosaurio* (dinosaurio pico de pato), a la descripción de lesiones tumorales benignas en saurópodos, y al osteosarcoma de una tortuga del Triásico definida con base en los hallazgos macroscópicos y radiológicos (2,3).

Para la comprensión de la evolución ancestral de la enfermedad ha sido especialmente importante el hallazgo del cáncer en los primeros homínidos, evento que liga la enfermedad al desarrollo biológico de la especie y su senectud, contribuyendo con la comprensión co-

lectiva de los primeros factores de riesgo vistos en diferentes períodos de tiempo y regiones geográficas (2). Recientemente, David y Zimmerman sugirieron que el cáncer es una enfermedad predominantemente moderna y “limitada a las sociedades que se ven afectadas por el estilo de vida de la contemporaneidad” (4); no obstante, existe una notable cantidad de evidencia que soporta que el cáncer hacía parte de sociedades y estructuras poblacionales pasadas, hallazgos que soportan la compleja teoría que integra diversos factores de riesgo, incluida la dinámica de cambio de un entorno culturalmente modelado (por ejemplo, la aparición de los carcinógenos fabricados), la exposición a múltiples agresores del ambiente (luz ultravioleta, radón, y humo por combustión de diferentes materiales), y la

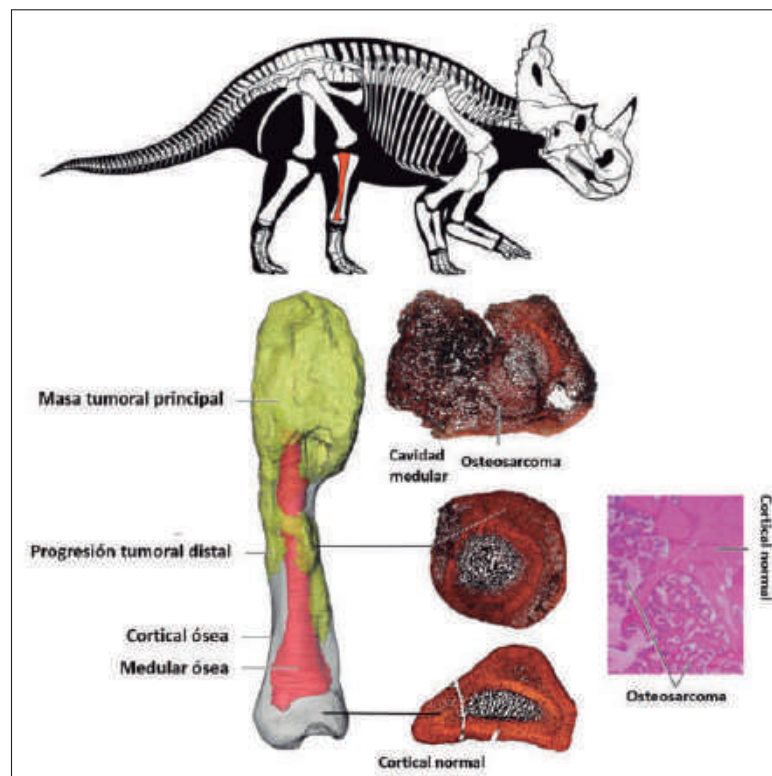


Figura 1. Esqueleto de *Centrosaurus apertus* con el peroné mostrado en rojo. Reconstrucción tridimensional que muestra la expansión del tumor (amarillo) distalmente en contraste con la corteza normal (gris) y la médula (rojo). Imagen de hematoxilina y eosina de la patología del tejido peroneal (200X) y secuencia de cortes finos en sentido axial donde se muestra el tumor. Modificado con autorización de Ekhtiari S, Chiba K, Popovic S, et al. First case of osteosarcoma in a dinosaur: a multimodal diagnosis. Lancet Oncol. 2020 Aug;21(8):1021-1022.

predisposición genética subyacente (mutaciones germinales y somáticas incidentales) (5-7). La presentación de neoplasias en el linaje humano extinto es rara. Por el momento, dos reportes responden a la relación más arcana con la enfermedad. El primero, deriva del esqueleto juvenil de un *Australopithecus sediba*, fechado en 1.98 millones de años, y encontrado en el sitio de Malapa en Sudáfrica. Randolph-Quinney atribuyó esta lesión espinal invasiva a un osteoma osteoide. El segundo, un osteosarcoma de un metatarso recuperado en un miembro colgante encontrado en la cueva de Swartkrans (la cuna de la humanidad) que podría corresponder a un *Homo ergaster* o *Paranthropus robustus* (Figura 2). Las estimaciones han indicado que la edad de la lesión oscila entre 1.5 y 1.8 millones de años (8).

Como tal, la mayoría de los casos de cáncer en humanos se han encontrado a lo largo del Holoceno (alrededor de 11.000 años atrás). En 2005, Capasso y colaboradores resumieron brevemente el hallazgo

de más de 125 individuos reportados en la literatura, todos con evidencia de tumores benignos y malignos bien preservados (9). Adicionalmente, en 2008, Strouhal y Nemecková publicaron un manuscrito escrito en checo, seguido de un artículo (2009), que resumió los diagnósticos de cáncer esquelético a 250 individuos de Europa, África y Asia (10,11). En un estudio de 3.967 restos esqueléticos individuales de 12 contextos funerarios arqueológicos en Hungría, 13 tenían evidencia de metástasis óseas, especialmente de patrón lítico. Aunque de estos y otros estudios se desprende claramente que el cáncer ya existía en el pasado, la prevalencia de la enfermedad en restos humanos arqueológicos sigue siendo subestimada debido a las limitaciones inherentes de los estudios paleo-oncológicos (12).

En 2018, Hunt y colaboradores realizaron un recuento exhaustivo de los hallazgos paleo-oncológicos descritos y reportados hasta la fecha encontrando que estaban concentrados en 35 países que



Figura 2. Quinto metatarsiano de homínido que exhibe una masa ósea semiesférica ubicada en la cara próximo-ventral del eje, contigua a la cortical del hueso. Además, microtomografía axial que indica la formación reactiva de hueso nuevo a nivel subperióstico donde se forma un triángulo de Codman. También, lesión exofítica osificada (en forma de coliflor) y compromiso de la medular.

contemplaban 198 contextos funerarios y 272 individuos enfermos por cáncer. El mayor número de casos se registró en el norte de Europa (51/18,7%), seguida de cerca por el norte de África (46/17%). La gran mayoría de los restos se descubrieron en el Reino Unido y en Egipto. Aparte de la evidencia paleoantropológica de tres homínidos tempranos, el grueso de los individuos documentados se remonta al 4.000 a.C. La evidencia de existencia de la enfermedad aumenta a medida que el tiempo avanza, estando la mayoría de las pruebas entre los años 1.499 y 1.000 a.C. (13). La **Figura 3** ilustra la distribución global de los sitios arqueológicos y contextos funerarios que contienen el mayor número de individuos que presentan alguna evidencia de cáncer. Los datos registrados en el estudio integrativo demostraron que el 7,1% de los casos encontrados tuvieron cán-

cer entre los 0 y 19 años, y que el 20 y 39% fueron adultos jóvenes y de edad media, respectivamente. De forma similar, la mayoría de los individuos tenían metástasis óseas (57%), siendo los diagnósticos principales el mieloma múltiple, osteosarcoma, carcinoma de nasofarínge, cáncer de próstata y de seno, melanoma, y el cáncer de pulmón.

A continuación, se realiza una revisión detallada de la evolución del cáncer desde la era paleozoica hasta la antigüedad, así como el estudio de la enfermedad en la Hominina incluyendo el *Homo Sapiens*.

Patología comparativa del cáncer

La mayoría de la patología tumoral ha sido descrita en vertebrados, sin embargo, hay registro de tumores

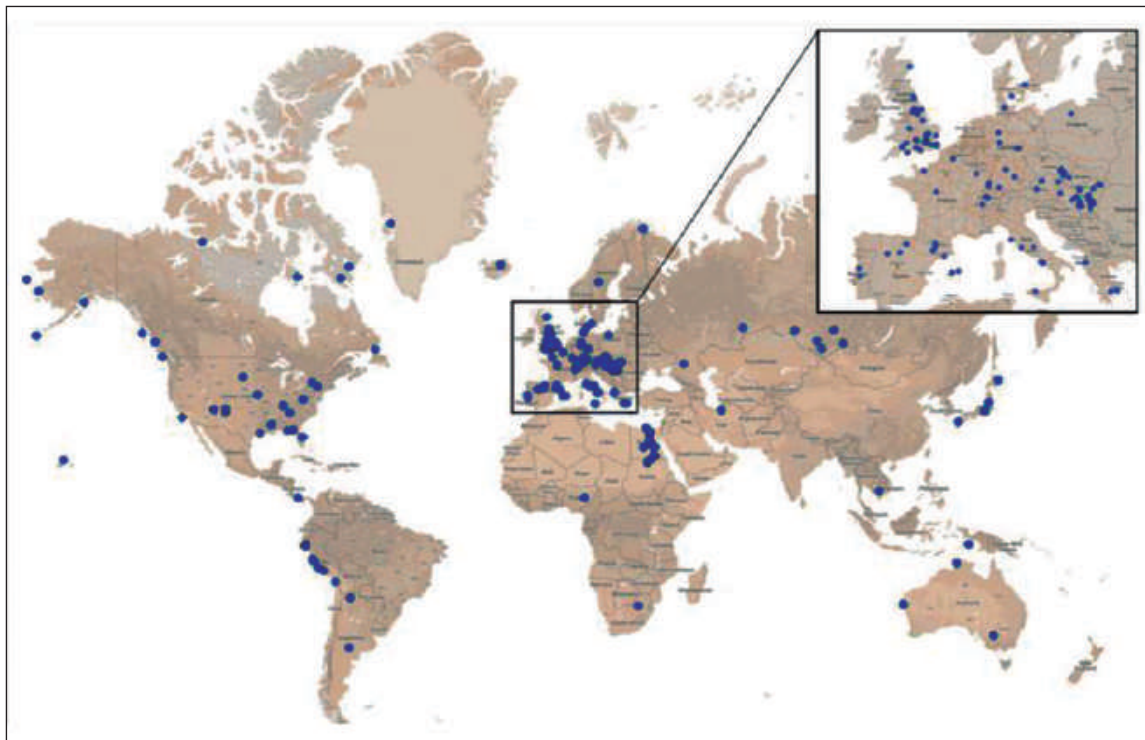


Figura 3. Distribución de los principales contextos funerarios relacionados con restos que presentan indicios de cáncer (modificado con autorización de Hunt KJ, Roberts C, Kirkpatrick C. Taking stock: A systematic review of archaeological evidence of cancers in human and early hominin remains. *Int J Paleopathol.* 2018 Jun;21:12-26.).

inducidos en *Drosophyla sp.*. De igual forma, Harshberger sugirió la presencia de neoplasias en invertebrados menores, y Kaiser demostró crecimientos anormales en plantas y animales inferiores (9). El cáncer fue descrito en uno de los vertebrados vivos más simple, específicamente el desarrollo de hepatomas en peces bruja sin mandíbula. También se informó un condroma en la vértebra lumbar de un pez elasmobranquio de la especie *Squalus mitsukurii* (cazón), y un fibrosarcoma en un *Raja macrorhyncha* (skate) (14). Ascendiendo a lo largo de la escala biológica, el cáncer suele ser más frecuente en los peces óseos (osteictios), linaje donde se han encontrado tumores benignos (osteoma, condroma, osteocondroma) y malignos (fibrosarcoma en la aleta dorsal de una carpa, la aleta de una raya y en la mandíbula de un bacalao) (14). De igual forma, se han descrito osteosarcomas en las truchas y percas trepadoras, linfomas y linfosarcomas en un lucio del norte, e hiperostosis (osteomas) en peces mariposa, peces lima, tai rojo, pez ángel, bacalao, lucio, platija, corvina, peces planos, pez espada, pescado de carbón, pescado de roca, trucha moteada, y carpas (15).

Hasta el momento los anfibios parecen exentos (16), mientras que en los reptiles modernos han sido comunes los adenomas de paratiroides (tortugas) (17) y los condromas en diversos representantes del género *Varanus*. Asimismo, se reportó el caso de un osteosarcoma en la columna vertebral de una serpiente de pico rufo, condrosarcomas en serpientes del maíz, y un osteocondrosarcoma en una *Natrix melanoleuca* (18). Las serpientes también han exhibido neurofibrosarcomas (víboras coreanas) al igual que un presunto melanoma en una serpiente de los Everglades. La complejidad de las neoplasias animales aumenta respecto de su evolución. Los linfomas y leucemias parecen relativamente frecuentes entre los reptiles salvajes modernos. La leucemia linfocítica se ha descrito en boas y en pitones, en víboras rinocerontes, víboras de la muerte, y serpientes nariz de cerdo. Además, el linfosarcoma se ha encontrado de forma recurrente en cobras escupidoras (19).

Las neoplasias en aves son relativamente comunes, pero se limitan estrictamente a los animales en cautiverio. En poblaciones de aves silvestres, las neoplasias parecen ser extremadamente raras si es que están presentes. Entre el 25 y el 33% de los pericos en cautiverio la causa de muerte son las neoplasias, siendo especialmente frecuentes los tumores hipofisarios y los osteosarcomas. Entre los caninos domésticos la prevalencia de neoplasias aumenta a partir de los 6 a 8 años, hecho de particular interés, considerando que la esperanza de vida de estos animales oscila entre los 10 y 14 años. Para otros animales mayores como los chimpancés, sabemos que el 1,8% de las muertes en comunidades silvestres se deben al cáncer. Los hurones parecen ser especialmente sensibles a los tumores óseos y a las displasias de células plasmáticas, mientras las focas, los leones y lobos marinos padecen usualmente linfosarcomas (20-22).

El cáncer antes que el hombre: el registro fósil de las neoplasias

Uno de los casos más tempranos de cáncer se reportó en un *Dinichthys*, un pez blindado de Cleveland, Ohio que data del Devónico superior (hace 350 millones de años) que presentaba una lesión de inmersión en la superficie interna de la mandíbula inferior. Dicho hallazgo se interpretó como el resultado de la resorción ósea por infiltración tumoral, sin poder descartar trauma. A pesar de las dudas, la primera opción favorece el diagnóstico de una lesión del piso de la boca en uno de los primeros vertebrados que habitó la tierra (23). El primer dato inequívoco de una neoplasia se evidenció en el esqueleto parcial de un *Phanerosteon mirabile*, un pez fósil del carbonífero inferior (hace 300 millones de años) (24). La patología se presenta como el clásico osteoma de pescado que incluye una hiperostosis focal a nivel frontal. Estos dos ejemplos de registro fósil muestran que se produjeron neoplasias en la mayoría de los vertebrados que vivieron en la era Paleozoica. También hay casos bien documentados

y diagnosticados entre los animales terrestres que vivieron en el Jurásico, y en mayor grado alrededor del Cretácico (entre los 200 y 70 millones de años) (16). De hecho, se han descrito lesiones óseas en las vértebras de *Mosasaurus*, en los huesos largos de *Platecarpus*, y en la escapula izquierda de un *Pachyrhinosaurus* (25). La literatura también reúne descripciones de exostosis en *Triceratops* (Mesozoico) de Norte América, fusiones vertebrales con excrecencias tumorales en saurópodos encontrados en Wyoming, y metástasis costales en un *Apatosaurus* gigante. Este último espécimen presentaba una masa subredondeada con superficie multilobulada implantada en la superficie costal externa (Figura 4).

La paleopatología también reconoció un hemangioma en el centro vertebral de un dinosaurio terrestre encontrado en la Formación Morrison (Utah) y un condrosarcoma en un *Allosaurus fragilis*, hallazgo que conformó una gran masa de hueso recién formado con extensión a los tejidos blandos. El mieloma múltiple tomó relevancia a partir de la evidencia de compromiso óseo en la escama craneal de un *Torosaurus latus* y en un dinosaurio ornitísquido. Estos hechos podrían estar asocia-

dos al impresionante tamaño alcanzado por muchos representantes de este grupo durante la última parte del Mesozoico, evento que podría adjuntarse a múltiples alteraciones endocrinas, especialmente el aumento en la secreción de hormona del crecimiento que podría haber favorecido la generación de tumores (26).

Al final de la era Mesozoica (paso del Cretácico al Terciario, también conocido como límite K-T) la extinción afectó la vida en la tierra con la desaparición de millones de especies animales, y el surgimiento evolutivo de los mamíferos (27). A pesar de los grandes cambios que afectaron a diversas poblaciones animales, durante las eras Terciaria y Cuaternaria, la prevalencia de neoplasias se mantuvo constante. Al menos, hay varias docenas de informes provenientes de diferentes latitudes en relación a la presencia de defectos óseos en bóvidos terciarios, y otros posiblemente benignos en *Nototerium* sp., *Canidae* y *Ursus spelaeus*. Aunque algunos investigadores consideran la hiperostosis como parte de un proceso de envejecimiento normal, otros han demostrado que en el ámbito de la paleo-oncología constituyen verdaderas neoplasias, en especial, en

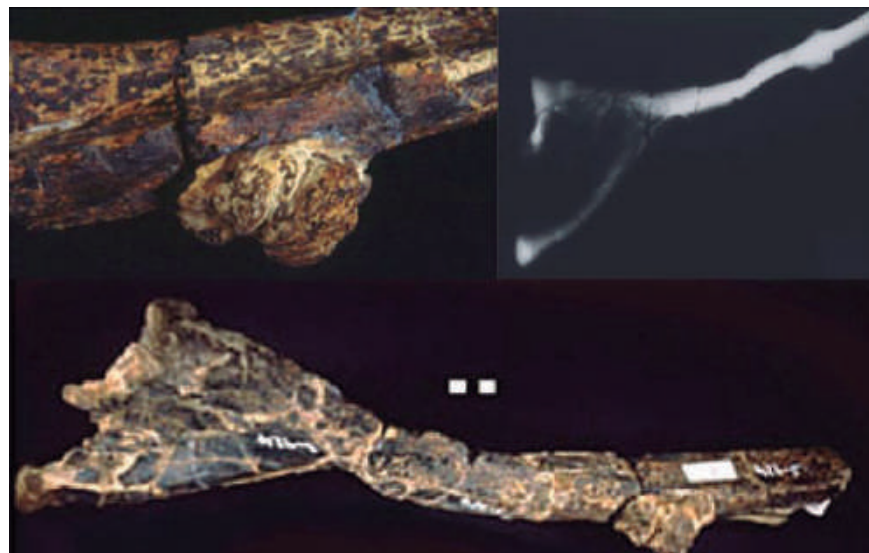


Figura 4. Fragmento de la costilla derecha de un gran dinosaurio, *Apatosaurus* sp., que presenta una masa subredondeada con superficie multilobulada y alta densidad radiográfica (Jurassic, Wyoming, EE. UU.; muestra 323 del Museo Universitario, Chieti).

algunas especies con lesiones focales como la *Platax arcticus* y *Aphanius crassicaudatus* del Mioceno. Observaciones posteriores atribuyeron el desarrollo de lesiones óseas, al menos en parte, a la salinidad del hábitat. La hiperostosis focal en peces y la paquostosis en sireniidae podrían ser adaptaciones fenotípicas por parte de estos animales acuáticos al aumentar su peso corporal y así facilitar la movilidad en espacios poco profundos e hipersalinos. No obstante, se han encontrado osteocondromas hereditarios múltiples en *Canidae* del Oligoceno (*Hesperocyon sp.*) (28).

Las neoplasias derivadas de los tejidos dentales también están bien registradas en los fósiles del Terciario y Cuaternario, en especial porque son el tejido animal más duro (29). Se han informado odontomas en ungulados terciarios de Argentina, en caballos tempranos fosilizados, en mamuts europeos, en algunos elefantes fósiles japoneses, y en morsas. También hay claros ejemplos de malignidad en el mismo espacio temporal, incluido el osteosarcoma de un búfalo del Pleistoceno y de una capara del Holoceno, así como múltiples condrosarcomas de algunas especies de *Canidae* mantenidas en fósiles (30).

Cáncer en poblaciones humanas antiguas

Los paleopatólogos han pasado décadas discutiendo los hallazgos de la mandíbula de Kanam, un fragmento de ramificación mandibular atribuible a un *Homo erectus* encontrado en Kenia que presentaba un extraño crecimiento patológico en la región sinfisaria del hueso. Inicialmente se consideró que la protuberancia correspondía a un linfoma Burkitt (31) sin poder descartar un sarcoma osificante o un callo óseo sobreabundante asociado con una vieja fractura no curada (32,33). Este caso que data de 1.5 millones de años, fue una de las primeras neoplasias registradas en un homínido extinto, que vivió entre 2 millones de años y 117.000 años antes del presente (Pleistoceno inferior y medio) (Figura

5). Los *Homo erectus* clásicos habitaron en Asia oriental (China, Indonesia) y en África, donde se han hallado restos de fósiles afines que con frecuencia se han incluido como parte de la familia del *Homo ergaster*. En la actualidad, se considera que las poblaciones africanas son los antepasados directos de varias especies humanas, como el *Homo heidelbergensis* y el *Homo antecessor*, dada su relación directa con los neandertales, los denisovanos, y finalmente los humanos modernos (33).

Por otra parte, exploraciones hechas en miles de fósiles óseos pertenecientes a hombres de Neandertal en Europa han permitido registrar varias alteraciones tumorales típicas. En el hueso parietal Stetten II (de Alemania, que data de unos 35.000 años a.C.) se documentó la presencia de un meningioma (por el momento la evidencia no es conclusiva) (34). Sin embargo, los tumores meningoteliales se volvieron frecuentes en muchas poblaciones humanas antiguas tras la aparición de una lesión notable en la base del cráneo de un esqueleto de Egipto perteneciente a la primera dinastía (35). Por otra parte, estas lesiones también han estado presentes en restos pertenecientes a la América prehistórica, con especial énfasis en restos del Perú y de Chile (36,37). En adición, las exostosis cartilaginosas se han registrado en esqueletos propios de la decimosegunda dinastía. También estaban presentes en el sur de Europa, donde también se registró el primer hemangioma, y posiblemente un condrosarcoma que afectó a un joven celta alrededor de 800-600 a.C., quien padeció el dolor de una neoformación en la metáfisis del húmero.

Lesiones óseas primarias

Algunas de las lesiones más representativas pertenecen al antiguo Egipto. Un joven individuo que padeció un enorme osteosarcoma hacia el año 250 d.C. se documentó y reportó hacia 1930. El tumor presentaba el típico patrón radiográfico en rayos de sol, infiltraba la medula y los tejidos blandos adyacentes (38). De igual forma, se describió un tumor cigomático de bajo grado en una mujer de la prehistoria encontrada en la



Figura 5. Mandíbula de Kanam. Cuando Louis Leakey se sentó a relatar el descubrimiento de lo que podría ser el primer signo de cáncer en el género Homo, lo primero que recordó fue el barro. Era el 29 de marzo de 1932, a mitad de camino de la Tercera Expedición Arqueológica de África Oriental, y había llovido tanto y con tanta fuerza que tomó una hora conducir las cuatro millas desde el campamento en Kanjera, cerca de la orilla del lago Victoria, hasta el Camas fósiles de Kanam West. En el momento en que él y su tripulación se abrieron paso, estaban cubiertos por lodo negro y, en poco tiempo, Leakey, que apenas comenzaba una ilustre carrera como antropólogo, estaba de rodillas buscando huesos recién expuestos. Entonces, estaba sacando los restos de un cerdo extinto cuando uno de sus trabajadores kenianos, Juma Gitau, se acercó con un diente roto que acababa de extraer de un acantilado. Deinotherium, señaló Leakey, una criatura prehistórica parecida a un elefante que vagó por África hace mucho tiempo. Gitau regresó para buscar más, y mientras rascaba la pared del acantilado, se desprendió una pesada masa de arcilla calcificada. Lo cortó con su pico para ver qué había dentro: más dientes, pero no Deinotherium. Estos se parecían a lo que un odontólogo podría reconocer como premolares humanos, todavía incrustados en el hueso, sin embargo, provenían de una capa de sedimento depositada, según creía Leakey, a principios del Pleistoceno, hace aproximadamente un millón de años. La mandíbula de Kanam se convirtió rápidamente en una sensación. “No solo el fragmento humano más antiguo conocido de África”, proclamó Leakey, “sino el fragmento más antiguo de Homo verdadero descubierto hasta ahora en cualquier parte del mundo”. Fue, insistió, un precursor directo de todos nosotros. Como muchos de los entusiasmos de Leakey, éste resultó controvertido. Los antropólogos siguen divididos sobre si el Homo kanamensis (Homo ergaster), como lo llamó Leakey, era tan antiguo como creía. Algunos de ellos han llegado a considerar que el espécimen es una mandíbula más reciente, de mediados a finales del Pleistoceno, que se había lavado en un entorno mucho más antiguo. Cualquiera que sea su pedigrí o edad precisa, el hombre de Kanam ya no se considera notable por su antigüedad sino por un crecimiento anormal en el lado izquierdo de la mandíbula. En el momento del descubrimiento, había parecido una molestia, lo que restó valor al hallazgo de Leakey. Estaba trabajando en sus habitaciones del St. John’s College de la Universidad de Cambridge, limpiando cuidadosamente la muestra, cuando sintió un bulto. Pensó que era una roca. Pero mientras seguía picando, pudo ver que el bulto era parte de la mandíbula fosilizada. Se lo envió a un especialista en anomalías mandibulares en el Royal College of Surgeons of England, quien lo diagnosticó como un osteosarcoma. Otros permanecían en duda, incluso hasta el 2007 cuando varios hombres de ciencia escanearon la mandíbula con un microscopio electrónico llegando a la conclusión de que podría tratarse de otra patología.

población de Oahu en Hawái, otro mandibular en un varón joven de la necrópolis sajona de Standlake (Inglaterra), y varios originados en la edad media en la República Checa y en Grancia (39,40). En la literatura paleopatológica también se han descrito otras formas neoplásicas extremadamente raras como el histiocitoma en Egipto (41), osteoclastomas en Inglaterra e Italia (42), y la Enfermedad de Hand-Schüller Christian

en un nativo americano prehistórico de Nueva York. De forma similar, granulomas eosinofílicos en un niño nativo americano prehistórico de Illinois, y un posible sarcoma de Ewing en el cráneo de un joven de la Edad de Bronce en Tartaren, España (43). Desde un punto de vista diacrónico es interesante anotar que las lesiones tumorales óseas no se distribuyeron de forma homogéneamente entre las épocas; en Europa, solo el

13,6% de las lesiones ósea datan de las Eras de Hierro y Bronce, mientras que el 38,6% y el 47,7% corresponden a tumores de restos del primer y segundo milenio después de Cristo. Una imagen opuesta aparece para los tumores encontrados en esqueletos egipcios, donde el 71,2% de los casos pertenecen al periodo precristiano, y el resto son posteriores al nacimiento de Cristo. Esta distribución podría estar relacionada con la densidad poblacional, el número de viviendas, y el nivel de agregación que parecía ser alto en el noreste de África, que aumentó en la época posmedieval en Europa, y que no se modificó significativamente en la América precolombina (43).

Metástasis óseas

Se han encontrado huesos con depósitos metastásicos en esqueletos de la Edad del Hierro y del Bronce, así como entre los sajones, en especímenes de la baja edad media de Dinamarca, en diversas dinastías egipcias y en el nuevo mundo. La mayoría de los eventos están asociados a granulomas eosinofílicos, mieloma múltiple o carcinomas prostáticos (44). Una de las menciones más emblemáticas pertenece a una mujer joven hallada en Irak, y otro esqueleto perteneciente a un hombre adulto maduro con un carcinoma de próstata, ambos fechados alrededor de 3.100 a.C. Gerszten reportó el hallazgo de lesiones en los huesos de una mujer de 45 años hallada en la región andina del norte de Chile (750 a.C.), patología que sugiere un cáncer de seno metastásico por la distribución del daño que seguía un patrón blástico en el cráneo, la columna vertebral, el esternón, uno de los fémures, y la pelvis (45). No obstante, un gran número de hallazgos permanecen en incertidumbre debido a las dificultades que entraña el diagnóstico de las lesiones líticas en los huesos humanos secos o fosilizados (**Figura 6**). Las discusiones iniciaron con algunos casos de Eurasia conocidos por el cumulo de Mokrin (ex Yugoslavia) que datan del año 1.900 a.C., lugar donde se encontró el esqueleto de una mujer anciana con lesiones que podrían

sugerir un proceso degenerativo versus la evolución natural de un cáncer de seno. De forma similar, casos provenientes de Rusia, Polonia, Hungría, Inglaterra, Dinamarca, y Suiza, todos con el común denominador de la ausencia de confirmación radiológica o histológica. Mejor suerte han tenido los hallazgos recientes de lesiones líticas encontradas en poblaciones americanas precolombinas, especialmente provenientes de nativos documentados en California, Kentucky, Perú y la isla de St. Lawrence en Alaska (9).

Tumores de tejidos blandos

Ocasionalmente se han descrito neoplasias primarias de los tejidos blandos en restos de momias, siendo representativo el caso de un niño de 12 a 18 meses descubierto por Gerszten y Allison que informaron la presencia de un rabdiomiosarcoma de la mejilla en una momia masculina del norte de Chile (300-660 d.C.) (46). Igualmente, se han descrito melanomas metastásicos en momias incas de más de 2.400 años de historia (47). Desde una perspectiva paleoepidemiológica se ha calculado que alrededor del 15% de las neoplasias del Egipto dinástico eran carcinomas nasofaríngeos (**Figura 7**), distribución dramática si se considera la incidencia actual de este carcinoma que no excede el 0.25% (48). La situación resultaba completamente diferente en la antigua Eurasia, donde solo hay registro de un caso originado en este segmento anatómico con extensión a los senos paranasales en un cráneo de Tepe Hissar, Irán (3.200 a 2.000 años a.C.) (49). El alto número de casos de carcinoma nasofaríngeo documentados en el antiguo Egipto podría representar el vínculo primario con un carcinógeno viral, el contacto original con el virus de Epstein Barr y su oncogén LMP-1. Desde entonces, esta neoplasia sigue un patrón poblacional que afecta con mayor frecuencia algunas partes de África, incluyendo Túnez, Argelia, Marruecos, Sudán y parte de África oriental. En adición, Singapur, Tailandia, Vietnam, el sur de China y Alaska. En la última región la prevalencia del tumor

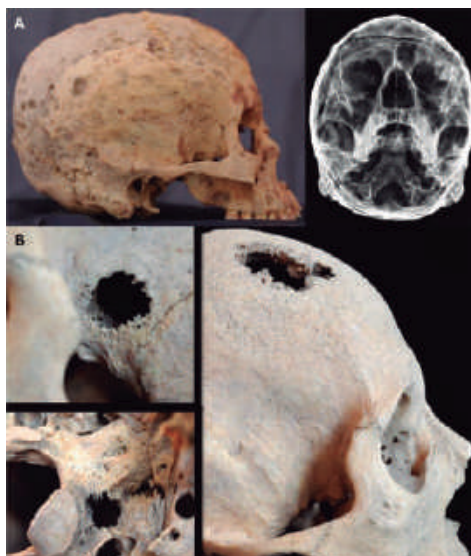


Figura 6A. Caso probable de leucemia linfoide aguda en un esqueleto de un individuo del Antiguo Egipto, fechado al final del Primer Período Intermedio y el comienzo del Reino Medio (c. 2160-2000 a.C.). La excavación del Templo de los Millones de Años de Thutmosis III ubicado en el-Assasif (Luxor, Alto Egipto) recuperó un total de 41 individuos completos de una necrópolis y en una tumba asociada ubicada cerca del muro del recinto norte. El individuo, un varón de 16 a 21 años, presentaba una enfermedad grave que afectaba a todo el esqueleto con lesiones osteolíticas y áreas de formación de hueso nuevo. Se realizó un examen macroscópico con aumento, una radiografía y análisis patológico que sugirieron como primera opción la presencia del diagnóstico descrito (Figura modificada con autorización de Isidro A, Seiler R, Seco M. Leukemia in Ancient Egypt: Earliest case and state of the art techniques for diagnosing generalized osteolytic lesions. *International J Osteoarcheol.* 2019;29(2):273-280.). **B.** Extensas lesiones osteolíticas y osteoblásticas en los restos óseos de un hombre adulto excavados en un cementerio de la Edad del Bronce Temprana que data de 4.556 años A.C., ubicado en la región Cis-Baikal de Siberia (Rusia). Las lesiones líticas variaban en tamaño desde varios mm hasta más de 60 mm de diámetro y tenían bordes irregulares apolillados. Muchas de estas lesiones destruyeron el hueso trabecular, aunque a menudo se pudo observar un caparazón ahuecado de hueso cortical (Figura modificada con autorización de Lieve AR, Temple DH, Bazaliiskii VI. Paleopathological description and diagnosis of metastatic carcinoma in an Early Bronze Age (4588±34 Cal. BP) forager from the Cis-Baikal region of Eastern Siberia. *PLoS One.* 2014 Dec 3;9(12):e113919.).

puede alcanzar hasta el 20% de las neoplasias malignas, posiblemente en asociación a la variante Alaskan de LMP-1 (50). Los pobladores de esta región también tienen una mayor exposición a carcinógenos químicos de la flora local incluyendo los diterpenoides propios del *Clerodendrum eriophyllum* y de la *Euphorbia resinifera*.

Porque la baja frecuencia del cáncer en las poblaciones humanas antiguas

A partir de la evidencia paleo-oncológica parece evidente que el cáncer resultaba infrecuente en la antigüedad humana. Un motivo plausible es que las neoplasias pudieron conducir rápidamente a la muerte en contraposición al ahora, afectando en alguna proporción la esperanza de vida al nacer (que en la antigüedad rodeaba los 32 a 39 años). Sin embargo, es indudable que la prevalencia de la enfermedad ha aumentado progresivamente en el tiempo, y en especial, durante el último siglo. Por ejemplo, en Alemania la mortalidad por cáncer en 1900 era solo del 3,3%, pero había aumentado a más del 20% en 1970, y cerca de del 46% en la década de 1990. Además, sabemos que aproximadamente la mitad de los hombres y un tercio de las mujeres desarrollarán cáncer a lo largo de sus vidas (51). Estos datos soportan que la expansión de la enfermedad corresponde a un evento biológico relativamente reciente. El fenómeno evolutivo se ha relacionado tentativamente con el envejecimiento de la población en la modernidad, de hecho, en los países con altos ingresos la esperanza pasó de 30 a 40 años hasta 70 a 80 años en la menos de un siglo. Para el año 2000, más del 85% de las muertes por cáncer en Estados Unidos se produjeron en sujetos mayores de 55 años, evento diferencial con la antigüedad donde más del 90% de los restos enfermos por murieron antes de los 30 años (52). Sin embargo, estos datos no soportan la variación temporal, de hecho, cabe considerar la posibilidad de que las causas de cáncer puedan diferir en tipología e intensidad respecto de la antigüedad.

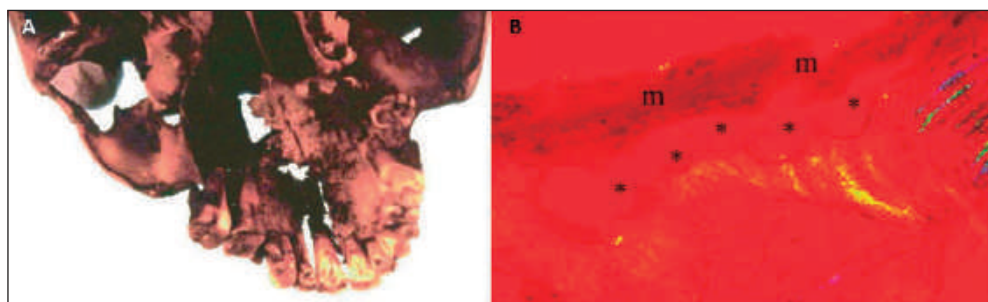


Figura 7A. Cambios osteolíticos en el paladar duro por un carcinoma primario de nasofaringe en un hombre de 35 a 45 años encontrado en el cementerio cristiano I en Sayala, Nubia egipcia. **B.** El examen histológico mostró lagunas osteoclásticas agrandadas y confluentes (*) en la superficie del paladar óseo, inmediatamente debajo de la mucosa oral momificada (tomado con autorización de Strouhal E. A case of primary carcinoma from Christian Sayala (Egyptian Nubia). J Paleopathol. 1990;3:151-66.).

Considerando la tipología, es notable que los humanos antiguos fueron excluidos de la exposición a carcinógenos sintéticos modernos, incluidos algunos factores físicos como la radioactividad ambiental generada por las pruebas nucleares que iniciaron hacia 1950. De igual forma, múltiples agentes químicos responsables de la contaminación en los espacios urbanos. En el pasado, los homínidos primitivos y humanos de la antigüedad no tenían hábitos sociales determinados, solían vivir en espacios abiertos, y muchos seguían conductas nómadas. Las ocupaciones domésticas y el trabajo en interiores aumentaron significativamente la exposición al gas radón, así como al uranio y otros metales pesados. Un ejemplo que permite valorar el impacto de la exposición interior prolongada en el pasado se dio en Herculano durante el siglo I d.C., y en la Nueva Guinea Montañez. En ambas situaciones, la contaminación interior aumentó la exposición al humo por combustión de leña, el uso de aceites, o de lámparas alimentadas con grasa animal. En los dos entornos se incrementó el índice de enfermedades pulmonares, incluido el cáncer.

El cáncer como estrategia evolutiva

Mediante el estudio de la evidencia de neoplasia en los fósiles, se han recopilado pruebas de que algunos ani-

males han adoptado la generación de tumores como estrategia biológica de evolución. El pez del género *Pachylebias* que vivían en las aguas hipersalinas del mar Mediterráneo hace unos 8 millones de años, adoptaron la paquiosis para facilitar la inmersión en el agua altamente densa gracias al aumento del peso de sus esqueletos gracias al desarrollo de hiperostosis difusa. Una estrategia similar fue dispuesta por mamíferos pertenecientes al grupo *Sireniidae* del Oligoceno (hace unos 30 millones de años), que adquirió un hueso de alta densidad en el esqueleto axial para consentir la navegación en el fondo de las aguas poco profundas. La presencia de estos 2 grupos de animales acuáticos, tanto extintos como vivos, muestra que las neoplasias fueron adoptadas para obtener ventajas ambientales (**Figura 8**). De hecho, aunque las neoplasias representan una condición patológica, la desventaja individual fue compensada en gran medida por la ventaja para toda una especie. En este sentido, se podría afirmar que algunas neoplasias fueron adoptados y utilizadas por algunos animales como estrategia para diferenciarse y aumentar su adaptabilidad (9). Este hecho permitió que la patología sobreviviera generación tras generación durante millones de años.

También, sabemos que algunos tipos de cáncer pueden haber desaparecido. Por ejemplo, Moodie describió

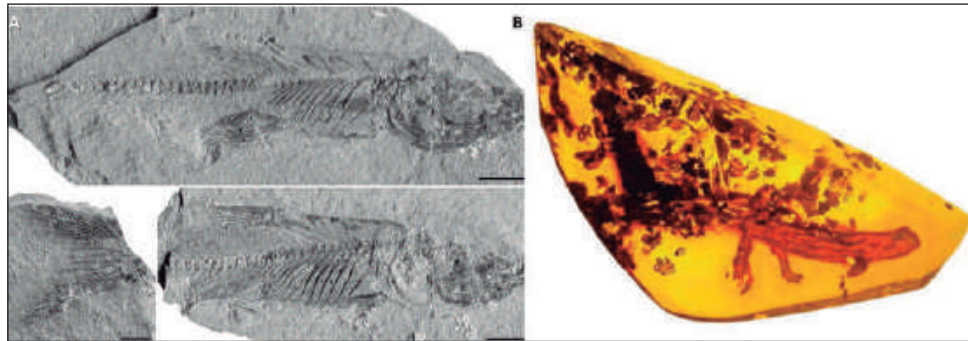


Figura 8A. El *Pachylebias crassicaudus* (Agassiz) es un pez fósil ampliamente distribuido por el perfil continental de Italia y Creta. Su detallado estudio anatómico permite evaluar su estado dentro de la subfamilia Cyprinodontinae. **B.** Los sirénidos (Sirenidae) son un clado antiguo compuesto de 4 especies de anfibios caudados que se distribuyen en el sureste de los Estados Unidos, Asia y el noreste de México. Exhiben cuerpos alargados adaptados a una vida completamente acuática, ausencia de dientes pedicelados, extremidades reducidas (careciendo de las posteriores) y pedomorfismo al retener las branquias en la etapa adulta, el sistema de la línea lateral facilita una alimentación por succión (aunque poseen una mandíbula móvil).

una lesión lítica en un cráneo humano precolombino de Perú que se debió a una forma de cáncer desconocido en la actualidad (incluso por análisis histológico) (53). La existencia de posibles formas extintas de cáncer indica que pueden ser consideradas como un fenómeno que evoluciona en estrecha asociación con los vertebrados hospederos. Las formas extintas y las formas de neoplasias de larga duración en la historia muestran una posible imagen de la coevolución de la enfermedad sobre la historia de la vida en la Tierra.

Referencias

1. Halperin EC. Paleo-oncology: the role of ancient remains in the study of cancer. *Perspect Biol Med*. Winter 2004;47(1):1-14.
2. Ekhtiari S, Chiba K, Popovic S, et al. First case of osteosarcoma in a dinosaur: a multimodal diagnosis. *Lancet Oncol*. 2020;21(8):1021-1022.
3. News in brief. A Discovery 76 Million Years in the Making. *Cancer Discov*. 2020;10(10):1433-1434.
4. Kirkpatrick CL, Campbell RA, Hunt KJ. Paleo-oncology: Taking stock and moving forward. *Int J Paleopathol*. 2018;21:3-11.
5. David A, Zimmerman M. Cancer: an old disease, a new disease or something in between?. *Nat Rev Cancer*. 2010;10:728-733.
6. Faltas B. Cancer is an ancient disease: the case for better palaeoepidemiological and molecular studies. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(1):76.
7. Fearon E, Bommer G. Progressing from gene mutations to cancer. En: Abelloff M, Armitage J, Lichter A, Niederhuber J, Kastan M, McKenna W. (Eds.), *Abelloff's Clinical Oncology*, fourth ed. Elsevier Health Sciences, Philadelphia, Pennsylvania. 2008. Odes EJ, Randolph-Quinney PS, Steyn M. Earliest hominin cancer: 1.7-million-year-old osteosarcoma from Swartkrans Cave, South Africa. *S Afr J Sci*. 2016;112(7/8):2-5.
8. Capasso LL. Antiquity of cancer. *Int J Cancer*. 2005;113(1):2-13.
9. Strouhal E., Vyhnanek L, Nemecková A, Horacková L, Benesová L. Malignant tumors affecting the people from the ossuary at Krtiny (Czech Republic). *Int J Paleopathol*. 1996;8(1):5-24.
10. Strouhal E, Nemecková A. Trpěli i dávní lidé nádory? Historie a paleopatologie nádorů, zvláště zhoubných. Karolinum Publishing House, Prague, Czech Republic. Strouhal, E., Nemecková, A., 2009. History and palaeopathology of malignant tumours. *Anthropologie*. 2008;47(3):283-288.
11. Molnar E, Marcsik A, Bereczki Z, et al. Malignant tumors in osteoarchaeological samples from Hungary. *Acta Biol Szeged*. 2009;53:117-124.
12. Hunt KJ, Roberts C, Kirkpatrick C. Taking stock: A systematic review of archaeological evidence of cancers in human and early hominin remains. *Int J Paleopathol*. 2018;21:12-26.

13. Schlumberger HG, Lucke B. Tumors of fishes, amphibians, and reptiles. *Cancer Res.* 1948;8:657–753.
14. Capasso L. Osteoma: paleopathology and phylogeny. *Int J Osteoarch.* 1997;7:615–20.
15. Rothschild BM, Martin LD. *Paleopathology: disease in the fossil record.* Boca Raton: CRC Press, 1993.
16. Frye FL, Carney JD. Parathyroid adenoma in a tortoise. *Vet Med.* 1975;70:582–584.
17. Frye FL. Surgery in captive reptiles. In: Kirk RW, ed. *Current veterinary therapy.* Philadelphia: WB Saunders, 1974.
18. Wadsworth RJ. Neoplasms in snakes. *Univ Pa Bull Veter Ext Q.* 1954;133:65–74.
19. Montali RJ. An overview of tumors in zoo animals. In: Montali RJ, eds. *The comparative pathology of zoo animals.* Washington DC: Smithsonian Institution Press, 1980.
21. Jubb KV, Kennedy PC. *Pathology of domestic animals.* New York: Academic Press, 1970.
22. Capasso L, Baschia F, Rabottini N, et al. Fossil evidence of intraspecific aggressive behavior of Devonian giant fish (Artrodire dinichthyidae). *J Paleopathology.* 1996;8:153–60.
23. Moodie RL. Tumors in the Lower Carboniferous. *Science.* 1927;66:540.
24. Moodie RL. Pathological lesions among extinct animals: a study of the evidences of disease millions of years ago. *Surg Clin Chicago.* 1918b;2:319–31.
25. D'Anastasio R. Osteoma: epidemiologia e filogenesi. Tesi di Dottorato di Ricerca, XV Ciclo. Roma: Università Cattolica del Sacro. Cuore, 2004.
26. Wang X-M, Rothschild BM. Multiple hereditary osteochondroma in Oligocene *Hesperocyon* (Canidae: Carnivora). *J Vertebr Paleont.* 1992;12(3):387–94.
27. Capasso L, Di Tota G. The antiquity of osteosarcoma. *Int J Osteoarcheology.* 1996;6:512–4.
28. Cabrera A. Anomalías patológicas dentarias en algunos ungulados pampeanos. *Notas Mus La Plata.* 1934;2:183–5.
29. Baker J, Brothwell D. *Animal diseases in antiquity.* London: Academic Press, 1980.
30. Stathopoulos G. Kanam mandible's tumour. *Lancet.* 1975;1(7899):165–7.
31. Tobias PV. The Kanam jaw. *Nature.* 1960;195:946–7.
32. Sandison AT. Kanam mandible's tumor. *Lancet.* 1975;1:279.
33. Czarnetzki A. Pathological changes in the morphology of the young Paleolithic skeletal remain from Stetten (Southwest Germany). *J Hum Evol.* 1980;9:15–7.
34. Rogers L. Meningiomas in pharaoh's people; hyperostosis in ancient Egyptian skulls. *Br J Surg* 1949;36:423–4.
35. MacCurdy G. Human skeletal remains from highlands of Peru. *Am J Physical Anthropol.* 1923;6:217–330.
36. Sawyer D, Wood N, Allison M. An ancient "tumour" from preColumbian Chile. *J Craniomaxillofac Surg.* 1988;18:136–8.
37. Aufderheide AC, Ragsdale B, Buikstra J, Ekberg F, Vinh TN. Structure of the radiological "sunburst" pattern as revealed in a ancient osteosarcoma. *J Paleopathol.* 1997;9:101–6.
38. Dastugue J. Tumeur maxillaire sur un crane du Moyen-Age. *Bull Assoc Fr Etud Cancer.* 1965;52:69–72.
39. Suzuki T. Paleopathological study on a case of osteosarcoma. *Am J Phys Anthropol.* 1987;74:309–18.
40. Zimmerman MR. A possible histiocytoma in an Egyptian mummy. *Arch Dermatol.* 1981;117:364–8.
41. Fornaciari G, Mallegni F. Probabile osteoclastoma (tumore a cellule giganti) su un omero di età paleocristiana proveniente dalla Basilica di San Vigilio (Trento). *Quaderni di Scienze Antropologiche.* 1980;5:127–35.
42. Steinbock TR. *Paleopathological diagnosis and interpretation.* Springfield: CC Thomas, 1976.
43. Waldron T. Lytic lesions in a skull: a problem in diagnosis. *J Paleopathol.* 1987;1:5–14.
44. Ortner DJ, Putshar WR. Identification of pathological condition in human skeletal remains. *Smithsonian Contribution to Anthropology.* 1981;28:365–98.
45. Gerszten E, Allison MJ. Human soft tissue tumors in paleopathology. *Zagreb Paleopathol Symp.* 1988;4:257–60.
46. Urteaga O, Pack GT. On the antiquity of melanoma. *Cancer.* 1966;19:607–10.
47. Capasso L, Mariani-Costantini R. Paleopatologia dei tumori umani. *Medicina Nei Secoli Arte e Scienza.* 1994;4:1–51.
48. Krogman WM. Skeletal and dental pathology of an early Iranian site. *Bull Hist Med* 1940;8:28–48.
49. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, et al. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol.* 2018;8:211.
50. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *Am Cancer Soc.* 1996;46:5–27.
51. Siegel RL, Miller KD, Jemal DVM. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clinicians.* 2020;70(1):7–30.
52. Moodie RL. Studies in paleopathology. XVIII. Tumors of the head among pre-Columbian Peruvians. *Ann Med Hist.* 1926;8:394–412.

Recibido: Diciembre 15, 2020

Aceptado: Diciembre 16, 2020

Correspondencia:

Andrés F. Cardona

andres.cardona@clinicadelcountry.com

SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN (NGS) Y ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN

Gonzalo Recondo¹.

Resumen

La secuenciación de nueva generación es una nueva herramienta de secuenciación masiva de ADN y ARN que ha cambiado radicalmente el diagnóstico molecular del cáncer. Esta tecnología implementada de manera correcta permite seleccionar nuevos tratamientos dirigidos contra el cáncer con base en la detección de biomarcadores moleculares predictivos. En este artículo revisaremos las aplicaciones de la secuenciación de nueva generación para el diagnóstico molecular del cáncer, el monitoreo de respuesta o resistencia, así como los nuevos fármacos que se encuentran disponibles o en desarrollo para alteraciones moleculares específicas, en pro de la promoción de la oncología de precisión.

Palabras clave: *NGS; oncología; medicina de precisión.*

NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS) AND PRECISION ONCOLOGY

Abstract

Next-generation sequencing is a new massive DNA and RNA sequencing tool that has radically changed cancer's molecular diagnosis. This correctly implemented technology makes it possible to select new targeted treatments against cancer-based detection of predictive molecular biomarkers. This article will review the applications of next-generation sequencing for the molecular diagnosis of cancer, the monitoring of response or resistance, and the available new drugs or in development for specific molecular alterations to promote precision oncology.

Key words: *NGS; oncology; precisión medicine.*

¹ MD PhD. Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), Buenos Aires, Argentina.

Introducción

Por más de una década la secuenciación de nueva generación o NGS ha revolucionado el diagnóstico molecular del cáncer, abriendo nuevas oportunidades para el desarrollo de tratamientos innovadores y, como herramienta de estudio, ha permitido una mayor comprensión de la gran mayoría de los tipos de cáncer con proyectos como The Cancer Genome Atlas (TCGA) (1). También la integridad de los datos de NGS en plataformas de uso público como cBioportal y otras plataformas para clasificación de variantes y su accionabilidad como OncoKB, ClinVar y COSMIC ha facilitado el acceso a información ya curada y ordenada para la interpretación de datos (2). NGS comprende diferentes tecnologías y técnicas entre las que se incluyen la secuenciación de pequeños fragmentos en paneles génicos, la secuenciación de ARN del exoma o genoma. En este artículo nos referiremos a tecnologías de secuenciación de fragmentos cortos, tanto por métodos de secuenciación por síntesis como por ligación (3). En este proceso revisaremos las aplicaciones que tiene NGS en la oncología de precisión para el diagnóstico, monitoreo de sensibilidad y resistencia, así como las alteraciones moleculares más relevantes detectadas por NGS y las terapias dirigidas desarrolladas.

Aplicaciones de NGS en la oncología de precisión

La secuenciación de nueva generación ha impulsado el desarrollo de nuevos tratamientos con base en biomarcadores para múltiples tipos de tumores pediátricos y adultos. Con el tiempo NGS se ha convertido en una herramienta de menor costo y mayor accesibilidad para los pacientes, gracias al desarrollo de plataformas centralizadas de tests moleculares y al impulso de plataformas de secuenciación que se pueden realizar en el sitio de atención de los pacientes como hospitales académicos (3). Utilizando bajas cantidades de ADN

y ARN las diferentes plataformas de NGS permiten estudiar en simultáneo múltiples alteraciones moleculares que son potenciales blancos terapéuticos (4). Esto ha sido de especial relevancia en el tratamiento del cáncer de pulmón no escamoso, en el que el desarrollo de la medicina de precisión ha evolucionado desde el entendimiento de las mutaciones activadoras de EGFR en el 2004 hasta la actualidad en la cual se encuentran en desarrollo fármacos para alrededor de una decena de alteraciones moleculares (5,6). Adicionalmente, la secuenciación de nueva generación ha facilitado el desarrollo de tratamientos basados en alteraciones moleculares en colangiocarcinoma, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de ovario, mama, y biomarcadores llamados “tumor agnostic” o agnósticos que pueden estar presentes en diferentes tumores y son predictivos de respuesta a un tipo de fármacos.

La utilidad de la NGS tanto en tejido como en plasma es versátil, y con el solo fin de resumir algunas de sus aplicaciones hemos clasificado las instancias donde se presenta la oportunidad para estudios moleculares en cáncer en el diagnóstico, monitoreo de eficacia o progresión a tratamientos y detección de alteraciones que conllevan a resistencia a terapias dirigidas.

El estudio molecular en la práctica diaria es un hito fundamental para orientar el diagnóstico en algunos tumores como los del sistema nervioso central y sarcomas. Sin embargo, presenta una gran importancia como biomarcador para guiar el tratamiento de varios tumores. Muchos de los biomarcadores que se conocen han sido descubiertos utilizando técnicas de biología molecular de menor complejidad como pueden ser las mutaciones de *EGFR*, *BRAF* y *KIT*. Hasta hace relativamente poco tiempo, el diagnóstico de mutaciones activadoras de *EGFR* en cáncer de pulmón se hacía mediante PCR y secuenciación Sanger, lo mismo que las mutaciones de BRAF V600X en melanoma. Si bien ha sido considerado el *gold standard*, la sensibilidad de este método es baja, requiriendo que estas

alteraciones estuvieran presentes en el 20% de las células tumorales en la muestra, siendo de crucial importancia la selección de la muestra (7). Métodos más sensibles se desarrollaron luego como kits de PCR en tiempo real para detección de mutaciones puntuales e inserciones y deleciones (indels) con una sensibilidad del 5% (8). Otras alteraciones moleculares como fusiones de genes como ALK, ROS1, RET o NTRK pueden ser detectadas por otros métodos como la combinación de inmunohistoquímica (IHK) e hibridación fluorescente *in situ* (FISH) dependiendo del caso (9). Las alteraciones moleculares que conllevan a splicing alternativo patogénico del exón 14 del oncogén MET son más complejas de detectar por secuenciación sanger, y métodos como PCR de tiempo real (qPCR) son opciones no validadas para la identificación de pacientes que podrían beneficiarse de inhibidores selectivos de MET (10,11). Adicionalmente, con el desarrollo de inhibidores selectivos de KRAS G12C, e inhibidores potentes de EGFR/HER2 en el contexto de inserciones en el exón 20, el espectro de blancos moleculares accionables se amplía a casi el 40% de los tumores no escamosos de pulmón. La aplicación de NGS en el diagnóstico de cáncer de pulmón permite interrogar todos estos biomarcadores y otros con potenciales implicancias en un solo estudio y utilizando pequeñas cantidades de ADN. Dado que todos estos biomarcadores son necesarios en el diagnóstico molecular de pacientes con cáncer de pulmón, realizar estas determinaciones por separado consume tiempo, tejido y es más costoso. Un estudio realizado en Estados Unidos ha revelado que el uso de NGS permite ahorrar tiempo y costos en los centros que trabajan con Medicare o Medicaid y pagadores privados en ese país (12).

El beneficio de utilizar NGS y su impacto en la oncología de precisión no se traslada necesariamente a todos los tipos tumorales ni pacientes cuando se utiliza de manera global. Varios estudios han demostrado que un pequeño subgrupo de pacientes se benefician de la secuenciación masiva sin selección clínica. En el estu-

dio MOSCATO-01 del Instituto Gustave Roussy se incluyeron pacientes con cáncer avanzado que hubieran experimentado progresión de enfermedad al menos a una línea de tratamiento con biopsia suficiente para realizar NGS con panel multigénico, secuenciación de ARN (RNAseq) e hibridación genómica comparativa (aCGH) (13).

De manera similar, el estudio WINTHER exploró la utilización de NGS basado en ADN y ARN para la selección de tratamiento en pacientes con cáncer avanzado (14). Se incluyeron 303 pacientes de los cuales 107 (35%) fueron evaluables para tratamiento. De los 107 pacientes, 69 (22% del total consentido) recibieron un tratamiento basado en resultados de NGS con ADN, y 38 pacientes (12,5%) recibieron tratamiento basado en selección por NGS en ARN. Este estudio incluyó principalmente pacientes con tumores gastrointestinales, tumores de cabeza y cuello y cáncer de pulmón. La tasa de pacientes con enfermedad estable mayor a 6 meses fue del 26,2%, y 11,2% de los pacientes tratados experimentaron una respuesta parcial o completa. La mediana de sobrevida en los 107 pacientes fue de 5,9 meses (14).

Asimismo, el estudio multicéntrico I-PREDICT también evaluó la selección de tratamientos dirigidos basados en el perfil molecular de tumores de pacientes con diferentes tipos de cáncer, principalmente tumores gastrointestinales, ginecológicos y mamarios (15). En este estudio se realizó NGS a partir de tejido, plasma y expresión tisular de PD-L1. De un total de 149 pacientes incluidos, con enfermedad avanzada y progresión a tratamiento estándar, 83 recibieron tratamiento y fueron incluidos en el análisis. De ellos, 73 pacientes recibieron una terapia personalizada de acuerdo con el perfil molecular del tumor, representando el 49% de los pacientes enrolados en el estudio. Los tratamientos que fueron administrados incluyeron inmunoterapia, terapia dirigida contra la vía *ERBB*, la vía de las “mitogen-activated protein” (MAP) quinasas, vía de PI3K

y otros (15). En el estudio I-PREDICT, el 30% de los pacientes presentó control de enfermedad mayor o igual a 6 meses. En aquellos pacientes cuyos tumores tienen mayor cantidad de alteraciones tratables la tasa de control de enfermedad fue, como era esperado, superior.

Estos estudios demuestran que hay un subgrupo de pacientes que presentan un beneficio con tratamientos dirigidos cuando se utiliza una estrategia basada en el perfilado molecular extensivo de diferentes tipo de cáncer. Para estos pacientes, esto representa una oportunidad única de tratamiento, sin embargo, a nivel poblacional, la utilización de secuenciación de próxima generación en forma masiva impresiona tener un bajo impacto en beneficio en términos de supervivencia.

Si se orienta la utilización de secuenciación de próxima generación de acuerdo al tipo de patología y acceso a nuevas terapias, el impacto puede ser mayor. Si se tiene en cuenta que, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas de histología no escamosa, la prevalencia de alteraciones moleculares con blancos terapéuticos aprobados o en vías de desarrollo alcanza el 40% de la población (16). Si bien la prevalencia de alteraciones moleculares varían de acuerdo a la población y el sitio geográfico, en occidente las mutaciones de *EGFR* ocurren en alrededor del 14% de los pacientes, las mutaciones de *BRAF* en el 1-2%, rearrreglos de *ALK* en 3-7%, *ROS1* y *RET* en alrededor del 2%, “skipping” del exón 14 de *MET* en el 4%, mutaciones de *KRAS* G12C en 9-11%, inserciones en el exón 20 de *HER2* en el 2% y fusiones de *NTRK* en el 0.2% (16-18). Para todas estas alteraciones moleculares hay drogas aprobadas o en vías de aprobación con actividad clínica demostrada en estudios de fase I/II, y la identificación de los mismos es necesaria para poder ofrecer terapias.

Hay otros tipos tumorales en los que la prevalencia de alteraciones moleculares es significativa y ameri-

tan su estudio. En cáncer de vejiga, las mutaciones de *FGFR3* y fusiones de *FGFR2* o *FGFR3* ocurren en aproximadamente el 20% de los carcinomas uroteliales invasores, siendo reportado en 15% mutaciones de *FGFR3* y en 6% fusiones, siendo las más frecuentes la fusión de *FGFR3-TACC3* (19). En colangiocarcinomas intrahepáticos, las fusiones de *FGFR2* han sido reportadas en el 7% - 9%, las fusiones de *ROS1* en el 8% y mutaciones de *BRAF* V500E en el 5%. Existen drogas con clara actividad clínica para pacientes cuyos tumores presentan estas alteraciones (20). En cáncer de ovario las alteraciones en genes de la reparación homóloga como *BRCA1* y *BRCA2* ocurren de forma germinal en el 13-15% de las pacientes y en forma somática en el 7%, llevando a una alta proporción de pacientes que pueden recibir tratamientos con inhibidores de *PARP* (21). En cáncer de tiroides anaplásico la prevalencia de mutaciones de *BRAF* alcanza el 40% (22). En tumores papilares de tiroides también se reportan fusiones de *RET* (3%), *NTRK* (5%) y *ALK* (1%). En carcinoma endometriales, alrededor del 20-30% de los tumores presentan déficit de la reparación del ADN por la vía “mismatch repair” y en un 10% adicional presentan mutaciones en el gen de la polimerasa épsilon (*POLE*) que afecta la capacidad de corrección en la síntesis del ADN o función de “proofreading” (23). En ambos contextos, estos tumores presentan fenotipos “hipermutados” que los vuelven susceptibles a la muerte celular mediado por el sistema inmune cuando es estimulado con inhibidores de punto de control contra el eje PD-L1/PD-1. En estos tumores y otros, en los que la prevalencia de alteraciones moleculares con potenciales implicancias terapéuticas es alta, el uso de la secuenciación de próxima generación se vuelve necesaria.

Adicionalmente a blancos moleculares específicos para cada tipo tumoral, existen otras alteraciones moleculares –que de estar presentes en cualquier tipo tumoral– son considerados blancos terapéuticos “agnósticos” o tejido inespecífico. Las fusiones de *NTRK*, la

inestabilidad microsatelital por déficit de “mismatch repair” y, más recientemente y controversialmente, la alta tasa mutacional o “tumor mutational burden” han emergido como biomarcadores universales, independiente del tipo tumoral.

La importancia de la aplicación de NGS en el diagnóstico molecular radica en el rol predictivo de alteraciones moleculares específicas para el tratamiento con terapias dirigidas. También, los resultados obtenidos de estudios de NGS pueden dar información pronóstica acerca de la biología tumoral y, en algunos casos, proveer información predictiva negativa para ciertos tratamientos, es decir que posiblemente el paciente no responda a una terapia determinada de acuerdo con el perfil molecular.

Otra de las aplicaciones que potencialmente tendrá NGS es en el monitoreo de la carga de enfermedad mediante la secuenciación de ADN tumoral circulante en plasma. Esta no es una práctica estándar en la oncología al momento, sin embargo, la misma permite identificar mediante el monitoreo de las frecuencias alélicas de mutaciones somáticas tumorales el nivel de volumen de enfermedad, predecir respuesta o beneficio al tratamiento y recaídas previo a la evaluación mediante imágenes como la tomografía computarizada (24). Este modelo ha sido imitado a lo ya establecido en el seguimiento de leucemias y otras enfermedades hematológicas y ha sido demostrado en patologías como cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama entre otros (25–27).

La tercer aplicación que tiene una visión más asociada a la investigación y el desarrollo de fármacos es el estudio de mecanismos de resistencia utilizando NGS. De esta manera se han identificado múltiples alteraciones genómicas en genes que codifican proteínas que son blancos terapéuticos, impidiendo la unión del fármaco, o eluden la inhibición de señales intracelular, o generan resistencia a las inmunoterapias disponibles (28). Existen en modo general tres grupos de mecanismos prin-

cipales de resistencia a inhibidores de quinasas como blancos terapéuticos: la adquisición de mutaciones que impiden la unión del fármaco al blanco, o la amplificación del blanco, para lo cual la cantidad de droga es insuficiente para su inhibición; la activación de una vía de señalización intracelular paralela por mutaciones, amplificaciones o sobre expresión o sobre activación; y un tercer mecanismo menos conocido que implica modificaciones epigenéticas, alteraciones de la apoptosis o transformaciones histológicas (28).

El estudio sistemático de los mecanismos de resistencia mediante NGS es un desafío. En el estudio MATCH-R en curso en el Instituto Gustave Roussy de Francia, se busca identificar mecanismos de resistencia a una diversidad amplia de fármacos, incluyendo inhibidores de quinasas, inmunoterapia, inhibidores de ciclinas y hormonoterapia (29). En pacientes que experimentaron una respuesta parcial o estabilidad de enfermedad mayor o igual a 6 meses, al momento de la progresión se toma una muestra tumoral y muestras de plasma. La muestra de tumor es analizada mediante secuenciación con paneles a partir de ADN, secuenciación completa de ARN, secuenciación de exoma completo y también se deriva una porción de la biopsia para el desarrollo de modelos murinos. De un total de 333 pacientes incluidos, 303 tenían material suficiente para la realización de al menos un estudio molecular (90%). De estas muestras, se realizó NGS en el 92% de los casos, 72% secuenciación exomica completa y 71% secuenciación de ARN. De 127 pacientes tratados con una terapia blanco, a la resistencia se detectó una alteración molecular con potencial implicancias terapéuticas en 57 pacientes (45%) (29).

Más allá de este estudio que lo realiza en forma sistemática a través de distintos tipos tumorales, se ha generado una gran cantidad de evidencia acerca de los mecanismos genómicos de resistencia usando NGS que permitieron y aun permiten el desarrollo de nuevas drogas.

Alteraciones moleculares con implicancias terapéuticas detectables con NGS

Existen múltiples alteraciones moleculares que son biomarcadores de eficacia en los tratamientos actualmente aprobados o en desarrollo. Las guías de la Sociedad Europea de Oncología Clínica (ESMO) sobre el uso de NGS recomiendan hacer este tipo de estudio en cáncer de pulmón no escamoso, cáncer de colon si no es posible por PCR, en colangiocarcinomas, cáncer de ovario y búsqueda de TMB para un subtipo de tumores (cuello uterino, glándulas salivares, tiroides, tumores y cáncer de vulva) (30). Para todas estas enfermedades el panel de NGS debe incluir genes en la categoría I de “ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets” (ESCAT) (31). Las alteraciones categorizadas como “tier I” son blancos terapéuticos disponibles para diagnóstico de rutina con drogas disponibles y recomendadas para ser utilizadas con base en ese biomarcador. Un resumen de todas las alteraciones moleculares clasificadas como Tier I se presentan en la Tabla 1. A continuación se detallan algunas características biológicas y tratamientos para las alteraciones moleculares más frecuentemente diagnosticadas con tecnología de NGS.

EGFR

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es codificado por el gen *ERBB1* y es un receptor de tirosina quinasa de la familia de receptores de factores epidérmicos como HER2, HER3 y HER4. En condiciones fisiológicas, este receptor es activado mediante la unión de su ligando, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), estimulando la homodimerización (EGFR-EGFR) o heterodimerización del receptor con otro receptor (ej: EGFR-HER3), resultando en la fosforilación de su dominio tirosina quinasa y la señalización intracelular mediante adaptadores que conllevan a la activación de múltiples vías como la de MAPK, PI3K-

CA/AKT/mTOR, JAK/STAT entre otras (32). El receptor de EGFR se encuentra involucrado en múltiples tipos de cáncer, desde glioblastomas hasta carcinomas colorectales en varias alteraciones que incluyen la sobre-expresión, la amplificación y las más comúnmente conocida en cáncer de pulmón, la mutación del dominio tirosina quinasa del receptor. Las mutaciones del dominio tirosina quinasa de EGFR se encuentran comprendidas entre los exones 18-21 del mismo, siendo las “clásicamente” asociadas a sensibilidad con inhibidores de tirosina quinasa (ITQ) de EGFR caracterizadas en el año 2004 (33). Estas mutaciones son las deleciones en el exón 19 y la mutación puntual L858R en el exón 21. Otras alteraciones moleculares comprendidas en los exones 18 y 20 como mutaciones puntuales consideradas infrecuentes activan la quinasa en forma constitutiva y son también pasibles de inhibición con ITQ de EGFR.

Se han desarrollado varios ITQ de EGFR siendo los de primera generación erlotinib y gefitinib, inhibidores de segunda generación afatinib y dacomitinib y el inhibidor de tercera generación osimertinib los que están comercialmente disponibles y aprobados en nuestra región (34). En China, además se encuentra aprobado el Icotinib, que es un inhibidor de primera generación de EGFR (35). Los inhibidores de primera generación y afatinib tienen un espectro de actividad similar con tasas de respuesta que rondan entre el 62 y 84% de acuerdo al estudio, sobrevidas libre de progresión entre 8 y 13 meses y una sobrevida global de alrededor de 28 a 31 meses. En estudios comparativos no se observaron diferencias en eficacia entre inhibidores de primera generación erlotinib y gefitinib (CTONG 0901) ni entre gefitinib y afatinib (LUX-LUNG 7)(36,37). Dacomitinib, por el contrario, demostró mayor eficacia en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global que gefitinib en el estudio ARCHER-1050, 14,7 meses comparado a 9,2 meses (HR 0,59; $P < 0,0001$) y 34,1 meses versus 26,8 meses (HR 0,76; $P = 0,0438$), respectivamente (38). En aquellos

Tabla 1. Resumen de los genes y alteraciones moleculares en diferentes tipos de cancer que son categorizados como Tier I por el ESCAT.

Tipo de Cáncer	Gen	Alteración molecular
Pulmón	EGFR	Mutación
	ALK	Fusión
	ROS1	Fusión
	BRAF	Mutación V600E
	MET	Exon 14 skipping Amplificación
	NTRK	Fusión
	RET	Fusión
Mama	ERBB2	Amplificación
	PI3KCA	Mutación
	BRCA1/2	Mutación
	MSI-H	Mutación/metilación
	NTRK	Fusión
Colon	KRAS	Mutación
	NRAS	Mutación
	BRAF V600E	Mutación
	MSI-H	Mutación/metilación
	NTRK	Fusión
Próstata	BRCA1/2	Mutación
	MSI-H	Mutación/metilación
Gástrico	ERBB2	Amplificación
	MSI-H	Mutación/metilación
	NTRK	Fusión
Páncreas	BRCA1/2	Mutación
	MSI-H	Mutación/metilación
	NTRK	Fusión
Hepatocelular	MSI-H	Mutación/metilación
	NTRK	Fusión
Colangiocarcinoma	IDH1	Mutación
	FGFR2	Fusión
	MSI-H	Mutación/metilación
	NTRK	Fusión

pacientes que progresan a un inhibidor de primera o segunda generación, con detección en plasma o tejido de la mutación de resistencia T790M, son candidatos a recibir tratamiento con osimertinib, el inhibidor de tercera generación (39). Recientemente, osimertinib pasó a ser un tratamiento estándar de primera línea basado en los resultados del estudio FLAURA que comparó osimertinib con inhibidores de primera generación erlotinib o gefitinib, demostrando mejoría en supervivencia libre de progresión y supervivencia global, 17,7 meses versus 9,7 meses (HR 0,45; $P < 0,001$) y 38,6 versus 31,8 meses (HR 0,79; $P = 0,046$) (40).

Las inserciones en el exón 20 de EGFR, también tienen un efecto oncogénico, resultando en una activación constitutiva del receptor por modificaciones estructurales que aumenta la afinidad de la quinasa por el ATP (41). Sin embargo, estas últimas no son susceptibles a los inhibidores comercialmente disponibles en las dosis recomendadas. Nuevos inhibidores como poziotinib, mobosertinib (TAK-788) y el uso de osimertinib al doble de dosis (160 mg) tienen actividad en este grupo de pacientes, aunque suele ser de menor impacto que las mutaciones clásicas o de sensibilidad (42). También se encuentran en desarrollo otras moléculas como Amivantamab, un anticuerpo monoclonal bi-específico MET-EGFR con resultados promisorios en este grupo de pacientes. Asimismo, se encuentra en proceso de ampliación el uso de inhibidores de EGFR en estadios más precoces mostrando beneficio en término de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de pulmón reseccionado EGFR mutados (43).

Si bien estas alteraciones moleculares pueden ser detectadas usando métodos que estudian solo EGFR como kits de PCR en tiempo real recomendados, el uso de NGS en este grupo de pacientes puede identificar otras alteraciones moleculares que pueden tener un rol pronóstico. Por ejemplo la detección concomitante de mutaciones en los genes RB1 y TP53 se asocian con un mayor riesgo de transformación histológica a

carcinoma de células pequeñas y con menor supervivencia libre de progresión (44). Lo mismo ha sido reportado con las mutaciones de TP53 y aquellos tumores con alta tasa de mutaciones (TMB) (45). También, con la mayor profundidad de secuenciación con NGS es posible detectar al diagnóstico tumores que presentan poblaciones subclonales con comutación de EGFR T790M previo al inicio de tratamiento en primera línea, permitiendo la selección de estos pacientes a tratamiento con osimertinib.

En el monitoreo de respuesta y resistencia a estas terapias, el uso de NGS cobra nueva relevancia. La negativización de la detección de mutaciones de EGFR a los 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento con inhibidores de EGFR en biopsia líquida ha sido asociada a mejor supervivencia (46). Esto puede tener implicancias futuras en el diseño de estudios que utilicen intensificación de tratamientos en pacientes que no presentan caída de la frecuencia alélica utilizando combinaciones con quimioterapia o antiangiogénicos entre otros tratamientos. En el estudio de la resistencia a osimertinib el uso de NGS probablemente tendrá un rol fundamental para seleccionar tratamientos subsecuentes. La amplificación de *MET* es un evento que ocurre entre el 5% y 15% de los tumores a la progresión con esta droga, y combinaciones de inhibidores de MET y EGFR como savolitinib con osimertinib han demostrado eficacia clínica en el estudio TATTON (47). Entre otras causas de resistencia que pueden ser identificadas con NGS están: mutaciones de resistencia como la *EGFR* C797S entre otras, fusiones de genes como *ALK* y *RET* entre otros, mutaciones de *BRAF* y otros oncogenes que activan vías de señalización paralelas a la inhibición de EGFR (48).

ALK

Los rearrreglos o fusiones que involucran el dominio tirosina quinasa de *ALK* ocurren en 3%-7% de los adenocarcinomas de pulmón, y en alrededor del 50% tu-

mores miofibroblástico inflamatorios pediátricos y del adulto. También las fusiones de *ALK* han sido reportadas ocasionalmente en otros tipos de tumores como adenocarcinoma de colon, tumores de ovario, tiroides, cerebro (49). Mutaciones en el dominio tirosina quinasa de *ALK* son otro mecanismo de activación constitutiva de este receptor y han sido descripta solo en neuroblastomas pediátricos.

Al momento se han desarrollado clínicamente seis inhibidores de *ALK*, crizotinib un inhibidor de primera generación, ceritinib, alectinib, brigatinib y ensartinib de segunda generación y el inhibidor de tercera generación, lorlatinib. El tratamiento con inhibidores de *ALK* es altamente efectivo, llevando la supervivencia de casi la mitad de los pacientes más allá de 4 años desde el diagnóstico de enfermedad metastásica (50). El primer tratamiento instaurado para este tipo de tumores fue el uso de crizotinib, también inhibidor de *ROS1* y *MET*, que demostró ser superior al tratamiento con quimioterapia. Gracias a la comprensión de los mecanismos biológicos de resistencia que desarrollaban las células tumorales como la mutación *ALK* L1196M o G1269A se desarrollaron inhibidores de segunda generación diseñados para unirse a la quinasa de *ALK* en presencia de estas mutaciones (51). De allí, el tratamiento con ceritinib, alectinib y brigatinib en pacientes que presentan progresión de enfermedad con crizotinib conlleva a una tasa de respuesta entre el 40% y 56% y sobrevida libre de progresión entre 8 y 16 meses (34). El tratamiento con lorlatinib en pacientes que progresaron a crizotinib y un inhibidor de segunda generación sería la tercera línea de elección confiriendo tasas de respuesta del 40% y sobrevida libre de progresión de 6 meses (52).

Más recientemente, el abordaje de los pacientes con tumores *ALK* dependientes a cambiado, con la evidencia clínica que los inhibidores de segunda generación conllevan a una mayor sobrevida libre de progresión, mayor control y menor incidencia de metástasis cerebrales (53,54). Lo mismo se observa con el trata-

miento en primera línea con lorlatinib, con una franca reducción del riesgo de progresión sistémica y cerebral comparado con crizotinib (55).

El monitoreo de respuesta y resistencia a inhibidores de *ALK* usando NGS también fue estudiado por varios grupos de investigación, dando lugar al descubrimiento de diversos mecanismos de resistencia a inhibidores de *ALK* (56). A diferencia de los inhibidores de *EGFR*, existen más de una decena de mutaciones de resistencia a ITQ de *ALK* con sensibilidad diferencial de acuerdo al tipo de mutación. Si bien el desarrollo de los inhibidores de *ALK* no requirió la selección molecular de las terapias con base en el perfil genómico del tumor a la resistencia, el conocimiento de los mismos puede dirigir mejor el tratamiento o estimar el potencial beneficio de una terapia. Por ejemplo, en aquellos pacientes en cuyos tumores o plasma se detectaron mutaciones de resistencia de *ALK*, la tasa de respuesta con lorlatinib fue del 60% comparado con 30% en el grupo de pacientes en los que no se identificaron mutaciones de resistencia de *ALK*, lo que sugiere que lorlatinib es francamente más activo contra tumores que presentan mecanismos de resistencia *ALK*-dependientes (57). La secuenciación de nueva generación también puede facilitar el entendimiento de la distribución alélica de mutaciones de resistencia cuando se encuentran dos o más mutaciones del dominio tirosina quinasa de *ALK*. Las mutaciones “compuestas” o en *cis* (presentes en el mismo alelo) son el principal mecanismo de resistencia a lorlatinib (58,59). Se pueden identificar si las dos mutaciones se encuentran próximas en el mismo amplicon secuenciado. Esta identificación puede tener implicancias en el futuro ya que se encuentran en desarrollo fármacos específicos contra mutaciones compuestas determinadas.

ROS1

Las fusiones que involucran el dominio tirosina quinasa de *ROS1* son menos frecuentes y rondan el 2% de los adenocarcinomas pulmonares (60). Como *ALK*, las fusiones de *ROS1* han sido descriptas en otros tumores

incluyendo colangiocarcinoma intrahepático, tumores del sistema nervioso central y sarcomas entre otros. El diagnóstico clásico se realiza por tamizaje con inmunohistoquímica y confirmación con FISH. El tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón con fusión de *ROS1* es con inhibidores de tirosina quinasa como crizotinib o entrectinib (61,62). En ambos casos, estos inhibidores confieren tasas de respuesta de alrededor del 72%-77% con supervivencia libre de progresión de 19 meses. Ya se han descrito varias mutaciones de resistencia que pueden ser detectadas por NGS en tejido o plasma que causan resistencia a estos inhibidores, pero que son susceptibles a inhibidores de nueva generación como Repotrectinib o DS-6051b (63). Es posible que en el futuro cercano seleccionemos el tratamiento subsecuente con base en estas mutaciones de resistencia, y el uso de NGS sea necesario para identificarlas.

BRAF

La mutación *BRAF* V600E, ya bien conocida por sus efectos en la biología tumoral del melanoma es también un blanco terapéutico en cáncer de pulmón, carcinoma anaplásico de tiroides, colangiocarcinomas, intrahepático y cáncer de colon. Esta mutación permite la fosforilación de BRAF y su señalización como un monómero, independiente de la activación de efectores que activen la vía de señalización de MAPK (64). Su identificación en diferentes tumores tiene implicancias terapéuticas, ya que se ha demostrado que el uso combinado de inhibidores de BRAF y MEK conllevan a tasas de respuesta significativas y control de enfermedad. Esto ha sido observado para la combinación de dabrafenib y trametinib en cáncer de pulmón, carcinomas anaplásico de tiroides y colangiocarcinomas (65-67). También los inhibidores de BRAF/MEK combinados con anticuerpos monoclonales contra EGFR son una opción de tratamiento en carcinomas colorectales BRAF mutados. Hay kits aprobados de PCR en tiempo real para el diagnóstico específico de la mutación *BRAF* V600E. Sin embargo, debido a

que en el cáncer de pulmón y colangiocarcinomas por ejemplo hay biomarcadores a estudiar, el uso de NGS permite optimizar el material de biopsia para estudiar múltiples biomarcadores en simultáneo.

La implementación de NGS en el estudio de resistencia a estos inhibidores también ha permitido identificar alteraciones moleculares en diversas vías como la vía de MAPK y PI3K/AKT/mTOR como principales causas de resistencia adquirida (ej: mutaciones de NRAS, PTEN, etc) (68). Si bien esto no ha guiado el desarrollo de nuevas terapias al momento, permite comprender mejor como deberán desarrollarse las nuevas estrategias terapéuticas en el futuro.

RET

La activación oncogénica del receptor RET se da por dos vías principalmente, las fusiones del dominio de tirosina quinasa de *RET* o mutaciones puntuales (69). Los rearrreglos de *RET* ocurren en el 5-10% de los carcinomas papilares de tiroides, en el 1-2% de los adenocarcinomas pulmonares, pero también han sido ocasionalmente detectados en cáncer de mama, colon, entre otros. Las mutaciones germinales puntuales en el dominio extracelular (síndrome MEN2A) o en el dominio de tirosina quinasa (síndrome MEN2B) se asocian a la génesis de tumores hereditarios. Las mutaciones somáticas son detectadas en alrededor del 65% de los carcinomas medulares de tiroides esporádicos, siendo los más comunes el *RET* M918T, E768D y A883F. Con el advenimiento de NGS, también se han detectado mutaciones de RET en feocromocitomas, paragangliomas, cáncer de mama, cáncer de colon y carcinoma de células de Merkel.

Existen varios inhibidores de tirosina quinasa no específicos de ret o también llamados “multiquinasa” utilizados en el tratamiento de los pacientes con cáncer de tiroides. Sin embargo, recientemente, se han desarrollado inhibidores específicos de RET como el selperca-

tinib (LOXO-292) y el pralsetinib (BLU-667) (70,71). Ambos inhibidores selectivos de RET han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón y rearrreglos de RET. La tasa de respuesta con estos inhibidores es de alrededor del 61% al 85%, dependiendo de si son dados en primera línea o luego de tratamiento con otros fármacos, con duraciones de respuesta prolongadas y actividad intracraneal.

NTRK

Los rearrreglos de *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3* pueden ocurrir con frecuencias muy disímiles en un extenso repertorio de tumores, siendo considerado un marcador agnóstico predictor de eficacia a inhibidores de tirosina quinasa de NTRK (72). Las fusiones de *NTRK* son casi patognomónicas en carcinoma secretorio mamario de adultos e infantes (92% de los casos) y en el fibrosarcoma juvenil (91-100% de los casos) y los tumores salivares MASC (90-100%). Se encuentran también frecuentemente en tumores spitzoides (16%), nefroma congénito (83%); carcinomas de tiroides pediátricos (9-25%) y adultos (1,5-14%) y tumores del SNC pediátricos (10%). En tumores más prevalentes, las fusiones de *NTRK* son infrecuentes: cáncer de pulmón (0,2%), colon (1,5%), melanoma (0,3%), GIST (3,2%), colangiocarcinoma (3,2%), tumores de cerebro del adulto (0,4-3,1%). Estas alteraciones pueden ser tamizadas con inmunohistoquímica en la mayor parte de los tejidos y confirmado por FISH. Sin embargo, el uso de NGS con paneles que detectan estas fusiones permite incorporar el estudio de las mismas en el marco del estudio de otros oncogenes.

El desarrollo de los inhibidores de NTRK de primera generación, larotrectinib y entrectinib, involucró un diverso grupo de pacientes con diferentes tipos tumorales (73,74). Larotrectinib demostró unas tasas de respuesta en pacientes adultos y pediátricos del 81% con duraciones de respuestas prolongadas y buena

tolerancia. En pacientes adultos, la tasa de respuesta con entrectinib fue del 57,4% con sobrevida libre de progresión de 11,2 meses y sobrevida global de 20,9 meses. Interesantemente, debido al uso de NGS se han descubierto mutaciones de resistencia homólogas a otros genes similares como *ALK* y *ROS1*. Ya se encuentran en desarrollo fármacos como el seletrectinib y el repotrectinib para poder sobrellevar la resistencia, inducidos por el tratamiento con inhibidores de primera generación (63,75,76). Por ello, el uso de NGS al diagnóstico y la resistencia serán de gran importancia para guiar el tratamiento de estos pacientes.

FGFR

El gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) se encuentra mutado en varios tumores siendo las mutaciones de *FGFR3* las más frecuentes en carcinomas uroteliales, en los que puede estar presente en hasta el 20% de las muestras, especialmente de estirpe papilar y bajo grado (19). También se identifican fusiones de *FGFR3* y *FGFR2* en esta patología. Erdafitinib es un inhibidor de FGFR1-4 selectivo aprobado para esta indicación en pacientes con carcinoma urotelial avanzado y alteraciones de *FGFR*. La tasa de respuesta con erdafitinib es del 40% y la sobrevida libre de progresión de 5,5 meses (77). Se estima que en otros 15 tumores se encuentran alteraciones de *FGFR* que podrían ser pasibles de tratamientos con este inhibidor, representando una prevalencia de este biomarcador en alrededor del 3,7% de los tumores (78). Pemigatinib también fue recientemente aprobado para el tratamiento de pacientes con colangiocarcinomas intrahepáticos que tienen fusiones de *FGFR2*. La prevalencia de esta alteración es de alrededor del 7-9% de los colangiocarcinomas, y el tratamiento con pemigatinib fue del 35% y la mediana de sobrevida libre de progresión fue de 6,5 meses (79). El estudio mediante NGS en plasma y tejido al momento de la progresión con inhibidores de FGFR ha identificado varias mutaciones de resistencia en el dominio tirosina quinasa (80). Hay múltiples

estudios evaluando el tratamiento con inhibidores de FGFR en distintos tipos tumorales (81).

MET

El oncogén *MET* participa del desarrollo y propagación de múltiples tipos diferentes de cáncer a través de varios mecanismos: el empalme patogénico o “skipping” del exón 14, mutaciones en el dominio de tirosina quinasa, la amplificación, la sobreexpresión y las fusiones que contienen el dominio tirosina quinasa de *MET* (82). Salvo la sobreexpresión, los demás son mecanismos que ocurren a nivel genómico y son todos detectables utilizando secuenciación de próxima generación. Las mutaciones o deleciones que afectan los sitios dadores y aceptores de empalme o “splicing” del exón 14 pueden ser detectados por NGS con paneles genómicos que comprendan toda la extensión del exón y sus intrones flanqueantes, permitiendo detectar las más de 100 variantes que dan como resultado un empalme patológico y pérdida del exón 14 (83). Esto es más fácilmente detectable utilizando NGS a partir de ARN como para la detección de fusiones. Mediante el uso de ARN por secuenciación de nueva generación puede detectarse esta fusión intragénica entre los exones 13-15 que es el reflejo de la pérdida del exón 14. El dominio juxtamembrana que es codificado parcialmente por exón 14 donde se contiene el residuo Y1003, que es clave para la unión de la proteína ubiquitinizadora CBL, participa en la degradación del receptor. Cuando se produce la pérdida del exón 14 y de este dominio juxtamembrana del receptor, la vida media del mismo se prolonga, resultando en señalización oncogénica. El skipping del exón 14 puede ser detectado por PCR real time también, sin embargo, este método no ha sido validado. El “skipping” del exón 14 de *MET* ocurre en alrededor del 4% de los pacientes con cáncer de pulmón, y es de suma importancia su detección ya que hay inhibidores selectivos de MET aprobados y en vías de aprobación para su uso en esta indicación como capmatinib y tepotinib (84). Ambos

fármacos han demostrado beneficio clínico para los pacientes, con tasas de respuesta que oscilan entre el 40 y 68% y sobrevida libre de progresión entre 5 y 9 meses de acuerdo con la línea de tratamiento en que fueron utilizados.

El uso de NGS a la progresión ha permitido identificar varios mecanismos de resistencia genómicos como mutaciones puntuales en el dominio tirosina quinasa (MET Y1230X, D1228X, L1195X) algunas siendo posibles de sobrellevar utilizando inhibidores de tipo II de MET como cabozantinib o merestinib (85). También ha permitido identificar mecanismos de activación alternativa de vías de señalización como amplificación de *EGFR*, *KRAS* y mutaciones de *KRAS* que puede orientar el desarrollo de fármacos como inhibidores duales EGFR-MET. Así, la amplificación de MET puede ser detectada mediante secuenciación de nueva generación, y en pacientes con cáncer de pulmón y amplificación de *MET* (definido como 10 o más copias de *MET*), datos iniciales con inhibidores selectivos han demostrado resultados promisorios. Para tumores con mutaciones puntuales en el dominio tirosina quinasa de *MET* como los clásicamente descritos carcinomas papilares renales, se encuentran en desarrollo tratamientos dirigidos, pero no son tratamientos estándar actualmente.

HER2

El oncogén *ERBB2* codifica para la proteína HER2 que se encuentra amplificada en alrededor del 25% de los cánceres de mama, liderando el desarrollo de las terapias dirigidas contra HER2 en esa patología. La amplificación de *HER2* es detectable por técnicas de inmunohistoquímica y FISH o ISH. La amplificación de *HER2* puede ser detectada en otros tumores como los adenocarcinomas gástricos, colangiocarcinomas intrahepáticos y adenocarcinomas de endometrio y cérvix. En cáncer de pulmón, las inserciones o duplicaciones en el exón 20 conllevan a la activación cons-

titutiva de este receptor en 1-2% de los pacientes (86). Ha habido muchos intentos de trasladar el beneficio de los anticuerpos monoclonales y anticuerpos conjugados como trastuzumab y TDM1 en el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón e inserciones del exón 20 de *HER2* (87). Sin embargo, no se observó un beneficio clínico significativo con estos tratamientos. Recientemente el desarrollo de trastuzumab deruxtecan (DS-8201) ha demostrado señales de actividad en ese grupo de pacientes con tasas de respuesta del 62% y sobrevida libre de progresión de 14 meses en este grupo de pacientes (88,89).

KRAS

KRAS es uno de los oncogenes más frecuentemente mutados en cáncer y sin embargo, hasta ahora no había sido posible desarrollar tratamiento específicos contra este blanco. La mutación *KRAS* G12C, presente en 9-11% de los cánceres de pulmón no escamosos, de páncreas y colon, presenta una particularidad siendo que retiene capacidad de hidrólisis de GTP para pasar transitoriamente a una forma inactiva (90). También en este contexto se forma un bolsillo críptico con la cisteína en el codón 12 que es pasible de inducir un bloqueo de la quinasa en estado inactivo (unido a GDP) mediante un nuevo grupo de inhibidores covalentes. Fármacos como sotorasib (AMG 510) y adagrasib (MRTX-849) son inhibidores selectivos de *KRAS* G12C con tasas de respuesta del 32% y 45% respectivamente, reportados en la fase I/II de estos fármacos al momento (91,92). Las mutaciones de *KRAS* no eran rutinariamente estudiadas en cáncer de pulmón, pero se ha modificado debido al desarrollo de estos fármacos y la disponibilidad de ensayos clínicos para los pacientes. Las mutaciones de *KRAS* también sirven como un biomarcador pronóstico negativo en cáncer de colon para el tratamiento con anticuerpos monoclonales contra EGFR. Estas mutaciones pueden también estudiarse por PCR real time utilizando kits validados.

Carga mutacional tumoral (TMB)

El valor de la carga tumoral es discutida en la práctica clínica como un biomarcador aislado de beneficio al tratamiento con inmunoterapia con inhibidores de punto de control del eje PD-1/PD-L1 y de CTLA-4. El TMB es el número de mutaciones somáticas en regiones codificantes, no sinónimas, por megabase de ADN. Trabajos iniciales en cáncer de pulmón utilizando secuenciación de exomas mostraban un beneficio en pacientes cuyos tumores presentaban un valor alto de TMB (93). Sin embargo esto no se replicó de manera consistente en todos los escenarios, siendo un factor asociado a beneficio en algunos ensayos como el CheckMate-026 con nivolumab, el estudio MYSTIC con durvalumab, el estudio CheckMate 227 con ipilimumab y nivolumab y análisis *post hoc* del KEYNOTE 042 y 010 (94-96). Sin embargo, esto no se ha replicado en otros estudios de combinación de inmunoterapia con inmunoterapia.

El estudio KEYNOTE-158 es un estudio de fase 2 de múltiples brazos que revisó el rol de pembrolizumab en pacientes cuyos tumores (10 tipos tumorales) tenían una tasa mutacional mayor o igual a 10 mutaciones por megabase, utilizando la plataforma de Foundation Medicine (97). La tasa de respuesta en el grupo de TMB alto fue del 29% (30/102), incluyendo respuestas en pacientes con cáncer de cuello uterino, endometrio, neuroendocrinos de bajo o moderado grado, tumores salivares, carcinoma de células pequeñas de pulmón, cáncer de tiroides y vulva. En pacientes con tumores anales, biliares y mesotelioma la tasa de respuesta fue mayor en tumores con TMB bajo. La FDA aprobó el uso de pembrolizumab en tumores con más de 10 mutaciones por megabase de TMB independiente del tipo de tumor, si bien solo estaban incluidos ciertos subtipos tumorales en el estudio.

Uno de los principales desafíos del TMB es la falta de armonización entre las diferentes plataformas. Aunque

se están llevando a cabo esfuerzos para hacerlo, aquellos paneles que no realizan secuenciación germinal en simultáneo con el tumor tienden a reportar valores de TMB más bajos que quienes filtran por variantes germinales (98) 297. Lo que sí es consistente a través de los diferentes estudios es la pobre correlación entre el TMB y la expresión de PD-L1, lo que los convierten en biomarcadores independientes y complementarios a la hora de decidir tratamientos (99).

Desafíos para la implementación de NGS en Latinoamérica

Aun cuando todo lo anteriormente reportado denota un escenario ideal de acceso a secuenciación masiva y tratamientos innovadores, en nuestra región existen severas disparidades en el acceso a la atención oncológica, al diagnóstico histológico y tratamientos estándares (100). Las tecnologías para la implementación de secuenciación de nueva generación no está ampliamente disponible en el continente, si bien hay equipamientos distribuidos en las grandes urbes que permiten este estudio. También se encuentran disponibles plataformas internacionales de secuenciación como Foundation Medicine, Caris y otras. Sin embargo, el valor que tienen estos estudios puede rondar los USD\$3.000 - USD\$4.000, que constituyen un alto costo a pagar para la mayoría de los pacientes en países en vías de desarrollo como son la mayoría en nuestro continente. También, la interpretación de estos resultados requiere del trabajo en equipo y el desarrollo de comités moleculares para poder evaluar la patogenicidad y accionabilidad de estas alteraciones moleculares y abocar o dirigir al paciente al mejor tratamiento disponible (101).

Conflictos de interés

El autor funge como consultor/asesor de Amgen, Pfizer, Roche.

Financiación de la investigación

Amgen. Becas de viaje: AstraZeneca, Pfizer.

Conclusiones

La secuenciación de nueva generación es una herramienta fundamental para el diagnóstico molecular moderno, permitiendo identificar en los tumores o plasma de las personas con cáncer alteraciones moleculares que permiten dirigir con precisión el tratamiento oncológico. Esta implementación tecnológica debe ser hecha de manera accesible y en condiciones en las que el acceso de los pacientes a los medicamentos aprobados, a ensayo clínicos y a moléculas en uso compasivo sea posible.

Referencias

1. Weinstein JN, Collisson EA, Mills GB, Shaw KRM, Ozenberger BA, Ellrott K et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. *Nat Genet.* 2013;45(10):1113–20.
2. Li X, Warner JL. A Review of Precision Oncology Knowledgebases for Determining the Clinical Actionability of Genetic Variants. *Front cell Dev Biol.* 2020;8:48.
3. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet.* 2016;17(6):333–51.
4. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med.* 2017;23(6):703–13.
5. Shames DS, Wistuba II. The evolving genomic classification of lung cancer. *J Pathol.* 2014;232(2):121–33.
6. Inamura K. Update on Immunohistochemistry for the Diagnosis of Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2018;10(3):72.
7. Tsiatis AC, Norris-Kirby A, Rich RG, Hafez MJ, Gocke CD, Eshleman JR, et al. Comparison of Sanger sequencing, pyrosequencing, and melting curve analysis for the detection of KRAS mutations: diagnostic and clinical implications. *J Mol Diagn.* 2010;12(4):425–32.
8. Normanno N, Denis MG, Thress KS, Ratcliffe M, Reck M. Guide to detecting epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in ctDNA of patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Oncotarget.* 2017;8(7):12501–16.

9. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leighl NB, et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the . *J Clin Oncol*. 2018;36(9):911–9.
10. Guo R, Berry LD, Aisner DL, Sheren J, Boyle T, Bunn PAJ, et al. MET IHC Is a Poor Screen for MET Amplification or MET Exon 14 Mutations in Lung Adenocarcinomas: Data from a Tri-Institutional Cohort of the Lung Cancer Mutation Consortium. *J Thorac Oncol*. 2019;14(9):1666–71.
11. Descarpentries C, Lepretre F, Escande F, Kherrouche Z, Figeac M, Sebda S et al. Optimization of Routine Testing for MET Exon 14 Splice Site Mutations in NSCLC Patients. *J Thorac Oncol*. 2018;13(12):1873–83.
12. Pennell NA, Mutebi A, Zhou Z-Y, Ricculli ML, Tang W, Wang H, et al. Economic Impact of Next-Generation Sequencing Versus Single-Gene Testing to Detect Genomic Alterations in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer Using a Decision Analytic Model. *JCO Precis Oncol*. 2019;3(3):1–9.
13. Massard C, Michiels S, Ferte C, Le Deley M-C, Lacroix L, Hollebecque A, et al. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discov*. 2017;7(6):586–95.
14. Rodon J, Soria J-C, Berger R, Miller WH, Rubin E, Kugel A, et al. Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial. *Nat Med*. 2019;25(5):751–8.
15. Sicklick JK, Kato S, Okamura R, Schwaederle M, Hahn ME, Williams CB, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med*. 2019;25(5):744–50.
16. Jordan EJ, Kim HR, Arcila ME, Barron D, Chakravarty D, Gao J, et al. Prospective Comprehensive Molecular Characterization of Lung Adenocarcinomas for Efficient Patient Matching to Approved and Emerging Therapies. *Cancer Discov*. 2017;7(6):596–609.
17. Sholl LM, Aisner DL, Varella-Garcia M, Berry LD, Dias-Santagata D, Wistuba II et al. Multi-institutional Oncogenic Driver Mutation Analysis in Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):768–777.
18. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* . 2016;387(10026):1415–1426.
19. Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(1):25–41.
20. Lamarca A, Kapacee Z, Breeze M, Bell C, Belcher D, Staiger H et al. Molecular Profiling in Daily Clinical Practice: Practicalities in Advanced Cholangiocarcinoma and Other Biliary Tract Cancers. *J Clin Med*. 2020;9(9):2854.
21. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, Armstrong D, Grisham RN, Goodfellow PJ et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1222–45.
22. Yoo S-K, Song YS, Lee EK, Hwang J, Kim HH, Jung G, et al. Integrative analysis of genomic and transcriptomic characteristics associated with progression of aggressive thyroid cancer. *Nat Commun*. 2019;10(1):2764.
23. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*. 2015;113(2):299–310.
24. Chang Y, Tolani B, Nie X, Zhi X, Hu M, He B. Review of the clinical applications and technological advances of circulating tumor DNA in cancer monitoring. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:1363–74.
25. Jiang J, Adams H-P, Lange M, Siemann S, Feldkamp M, McNamara S et al. Plasma-based longitudinal mutation monitoring as a potential predictor of disease progression in subjects with adenocarcinoma in advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2020;20(1):885.
26. Tarazona N, Gimeno-Valiente F, Gambardella V, Zuñiga S, Rentero-Garrido P, Huerta M et al. Targeted next-generation sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(11):1804–12.
27. Kang J-K, Heo S, Kim H-P, Song S-H, Yun H, Han S-W et al. Liquid biopsy-based tumor profiling for metastatic colorectal cancer patients with ultra-deep targeted sequencing. *PLoS One* . 2020;15(5):e0232754.
28. Rotow J, Bivona TG. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(11):637–58.
29. Recondo G, Mahjoubi L, Maillard A, Loriot Y, Bigot L, Facchinetti F et al. Feasibility and first reports of the MATCH-R repeated biopsy trial at Gustave Roussy. *NPJ Precis Oncol*. 2020;4:27.
30. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020;(11):1491–505.
31. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol*. 2018;29(9):1895–902.

32. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(2 Suppl):21–6.
33. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304(5676):1497–500.
34. Recondo G, Facchinetti F, Olausson KA, Besse B, Friboulet L. Making the first move in EGFR-driven or ALK-driven NSCLC: first-generation or next-generation TKI? *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(11):694–708.
35. Shi Y, Zhang L, Liu X, Zhou C, Zhang L, Zhang S et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):953–61.
36. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, Zhang XC, Chen HJ, Tu HY et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer*. 2017;116(5):568–74.
37. Paz-Ares L, Tan E-H, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*. 2017;28(2):270–7.
38. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2244–2250.
39. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 ;376(7):629–40.
40. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41–50.
41. Robichaux JP, Elamin YY, Tan Z, Carter BW, Zhang S, Liu S et al. Mechanisms and clinical activity of an EGFR and HER2 exon 20-selective kinase inhibitor in non-small cell lung cancer. *Nat Med*. 2018;24(5):638–46.
42. Remon J, Hendriks LEL, Cardona AF, Besse B. EGFR exon 20 insertions in advanced non-small cell lung cancer: A new history begins. *Cancer Treat Rev*. 2020;90:102105.
43. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711–23.
44. Offin M, Chan JM, Tenet M, Rizvi HA, Shen R, Riely GJ et al. Concurrent RB1 and TP53 Alterations Define a Subset of EGFR-Mutant Lung Cancers at risk for Histologic Transformation and Inferior Clinical Outcomes. *J Thorac Oncol*. 2019;14(10):1784–93.
45. Offin M, Rizvi H, Tenet M, Ni A, Sanchez-Vega F, Li BT et al. Tumor Mutation Burden and Efficacy of EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with EGFR-Mutant Lung Cancers. *Clin cancer Res*. 2019;25(3):1063–9.
46. Provencio-Pulla M, Serna R, Franco F, Sanchez A, García Girón C, Domine M et al. ctDNA levels before treatment predict survival in non-small cell lung cancer patients treated with a tyrosine kinase inhibitor. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):9542.
47. Sequist L V, Han J-Y, Ahn M-J, Cho BC, Yu H, Kim S-W et al. Osimertinib plus savolitinib in patients with EGFR mutation-positive, MET-amplified, non-small-cell lung cancer after progression on EGFR tyrosine kinase inhibitors: interim results from a multicentre, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):373–86.
48. Leonetti A, Sharma S, Minari R, Perego P, Giovannetti E, Tiseo M. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2019;121(9):725–37.
49. Hallberg B, Palmer RH. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(10):685–700.
50. Solomon BJ, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2251–2258.
51. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, et al. Mechanisms of Acquired Crizotinib Resistance in ALK- Rearranged Lung Cancers. *Sci Transl Med Febr*. 2012;8(4120):120–17.
52. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1654–1667.
53. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829–38.
54. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2027–2039.
55. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2018–29.
56. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2016;6(10):1118–33.

57. Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Lin C-C, Soo RA et al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1370–9.
58. Yoda S, Lin JJ, Lawrence MS, Burke BJ, Friboulet L, Langenbucher A et al. Sequential ALK Inhibitors Can Select for Lorlatinib-Resistant Compound ALK Mutations in ALK-Positive Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2018;8(6):714–729.
59. Recondo G, Mezquita L, Facchinetti F, Planchard D, Gazdzhah A, Bigot L, et al. Diverse Resistance Mechanisms to the Third-Generation ALK Inhibitor Lorlatinib in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Clin cancer Res*. 2020;26(1):242–55.
60. Davies KD, Doebele RC. Molecular pathways: ROS1 fusion proteins in cancer. *Clin cancer Res*. 2013;19(15):4040–5.
61. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R et al. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1963–71.
62. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, Barlesi F, Krebs MG, Shaw AT et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):261–70.
63. Drilon A, Ou S-HI, Cho BC, Kim D-W, Lee J, Lin JJ et al. Repotrectinib (TPX-0005) Is a Next-Generation ROS1/TRK/ALK Inhibitor That Potently Inhibits ROS1/TRK/ALK Solvent-Front Mutations. *Cancer Discov*. 2018;8(10):1227–36.
64. Yaeger R, Corcoran RB. Targeting Alterations in the RAF-MEK Pathway. *Cancer Discov*. 2019;9(3):329–41.
65. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet P-J, Quoix E, Baik CS et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):984–93.
66. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(1):7–13.
67. Subbiah V, Lassen U, Élez E, Italiano A, Curigliano G, Javle M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600E)-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(9):1234–43.
68. Ortiz-Cuaran S, Mezquita L, Swalduz A, Aldea M, Mazieres J, Leone C et al. Circulating Tumor DNA Genomics Reveal Potential Mechanisms of Resistance to BRAF-Targeted Therapies in Patients with BRAF-Mutant Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin cancer Res*. 2020;26(23):6242–6253.
69. Subbiah V, Cote GJ. Advances in Targeting RET-Dependent Cancers. *Cancer Discov*. 2020;10(4):498–505.
70. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHF, Johnson M, Gainor J et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(9):813–24.
71. Subbiah V, Gainor JF, Rahal R, Brubaker JD, Kim JL, Maynard M et al. Precision Targeted Therapy with BLU-667 for RET-Driven Cancers. *Cancer Discov*. 2018;8(7):836–49.
72. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(12):731–47.
73. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018;378(8):731–9.
74. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):271–82.
75. Fuse MJ, Okada K, Oh-Hara T, Ogura H, Fujita N, Katayama R. Mechanisms of Resistance to NTRK Inhibitors and Therapeutic Strategies in NTRK1-Rearranged Cancers. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(10):2130–43.
76. Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, Ku N, Tuch BB, Ebata K et al. A Next-Generation TRK Kinase Inhibitor Overcomes Acquired Resistance to Prior TRK Kinase Inhibition in Patients with TRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Cancer Discov*. 2017;7(9):963–72.
77. Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;381(4):338–48.
78. de Almeida Carvalho LM, de Oliveira Saporiti Avelar S, Haslam A, Gill J, Prasad V. Estimation of Percentage of Patients With Fibroblast Growth Factor Receptor Alterations Eligible for Off-label Use of Erdafitinib. *JAMA Netw Open*. 2019;2(11):e1916091.
79. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):671–84.
80. Silverman IM, Hollebecque A, Friboulet L, Owens S, Newton RC, Zhen H, et al. Clinicogenomic analysis of FGFR2-rearranged cholangiocarcinoma identifies correlates of response and mechanisms of resistance to pemigatinib. *Cancer Discov*. 2020;:CD-20-0766.
81. Facchinetti F, Hollebecque A, Bahleda R, Loriot Y, Olausson KA, Massard C, et al. Facts and New Hopes on Selective FGFR Inhibitors in Solid Tumors. *Clin cancer Res*. 2020;26(4):764–74.
82. Recondo G, Che J, Jänne PA, Awad MM. Targeting MET Dysregulation in Cancer. *Cancer Discov*. 2020;10(7):922–34.

83. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, Chmielecki J, Lu X, Bauer TM et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov.* 2015;5(8):850–9.
84. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, Savukoski DO, Hall D, Shivdasani P et al. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. *J Clin Oncol.* 2016;34(7):721–30.
85. Fujino T, Kobayashi Y, Suda K, Koga T, Nishino M, Ohara S et al. Sensitivity and Resistance of MET Exon 14 Mutations in Lung Cancer to Eight MET Tyrosine Kinase Inhibitors In Vitro. *J Thorac Oncol.* 2019;14(10):1753–1765.
86. Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, Roy-Chowdhuri S, Lau C, Zaidinski M et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res.* 2012;18(18):4910–8.
87. Li BT, Shen R, Buonocore D, Olah ZT, Ni A, Ginsberg MS et al. Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients With HER2-Mutant Lung Cancers: Results From a Phase II Basket Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2532–7.
88. Tsurutani J, Iwata H, Krop I, Jänne PA, Doi T, Takahashi S et al. Targeting HER2 with Trastuzumab Deruxtecan: A Dose-Expansion, Phase I Study in Multiple Advanced Solid Tumors. *Cancer Discov.* 2020;10(5):688–701.
89. Smit EF, Nakagawa K, Nagasaka M, Filip E, Goto Y, Li BT et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim results of DESTINY-Lung01. *J Clin Oncol.* 2020;38(15_suppl):9504.
90. Moore AR, Rosenberg SC, McCormick F, Malek S. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(8):533–52.
91. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI et al. KRAS(G12C) Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1207–17.
92. Hallin J, Engstrom LD, Hargis L, Calinisan A, Aranda R, Briere DM et al. The KRAS(G12C) Inhibitor MRTX849 Provides Insight toward Therapeutic Susceptibility of KRAS-Mutant Cancers in Mouse Models and Patients. *Cancer Discov.* 2020;10(1):54–71.
93. Rizvi N a., Hellmann MD, Snyder a., Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015;348(6230):124–128.
94. Herbst RS, Lopes G, Kowalski DM, Nishio M, Wu Y-L, de Castro Junior G et al. LBA79 - Association between tissue TMB (tTMB) and clinical outcomes with pembrolizumab monotherapy (pembro) in PD-L1-positive advanced NSCLC in the KEYNOTE-010 and -042 trials. *Ann Oncol.* 2019;30:916–7.
95. Peters S, Cho BC, Reinmuth N, Lee KH, Luft A, Ahn M-J et al. Abstract CT074: Tumor mutational burden (TMB) as a biomarker of survival in metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC): Blood and tissue TMB analysis from MYSTIC, a Phase III study of first-line durvalumab ± tremelimumab vs chemotherapy. *Clinical Trials* 2019;.
96. Sholl LM, Hirsch FR, Hwang D, Botling J, Lopez-Rios F, Bubendorf L et al. The Promises and Challenges of Tumor Mutation Burden as an Immunotherapy Biomarker: A Perspective from the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol.* 2020;15(9):1409–24.
97. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1353–65.
98. Vokes NI, Liu D, Ricciuti B, Jimenez-Aguilar E, Rizvi H, Dietlein F et al. Harmonization of Tumor Mutational Burden Quantification and Association With Response to Immune Checkpoint Blockade in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol.* 2019 12;(3):1–12.
99. Lamberti G, Spurr LF, Li Y, Ricciuti B, Recondo G, Umeton R et al. Clinicopathological and genomic correlates of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression in nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2020;S0923-7534(20):36078-6.
100. Calderón-Aparicio A, Orue A. Precision oncology in Latin America: current situation, challenges and perspectives. *Ecancermedicalscience.* 2019:13.
101. Kurnit KC, Dumbrava EEI, Litztenburger B, Khotaskaya YB, Johnson AM, Yap TA, et al. Precision Oncology Decision Support: Current Approaches and Strategies for the Future. *Clin Cancer Res.* 2018;24(12):2719–2731.

Recibido: Noviembre 24, 2020

Aceptado: Noviembre 24, 2020

Correspondencia:

Gonzalo Recondo
grecondoh@cemic.edu.ar

DE LAS IMÁGENES, EL CONOCIMIENTO

Angelica Zorrilla¹, Adriana Bustamante²

Resumen

Volver sobre una pregunta simple permite relacionarse de otras maneras con aquello naturalizado en la experiencia de la vida y en la disciplina del conocimiento humano que se ha decidido ejercitar; así mismo señala lugares comunes que aún siguen estando disponibles para ser visitados y revisados bajo otros vectores de relación, bajo otras fuerzas de la mirada. Dos fuerzas se verán presentes en este corto texto para articular una reflexión en la que el arte y la medicina pueden coincidir al afirmar que las imágenes realizadas por los pacientes como un proceso de reproducción de su experiencia frente a su condición de enfermo son fuente para el conocimiento médico, al reconocerle en cuanto fenómeno y el poder de traducción de información sensible –en sentido y en emoción. Las imágenes actúan como umbrales, mediadoras son de los seres y el tiempo, de la experiencia y el conocimiento de lo propio en situación, permiten establecer vínculos: vinculan a quien la realiza consigo mismo en el momento de su ejecución, así como hacen posible un diálogo con quien las contempla posteriormente, además de poder establecer significados al cohabitar con otras al caer bajo el orden y la clasificación de la mirada externa.

Palabras clave: *Imagen; conocimiento; experiencia sensible; calidad de vida.*

1 Maestra en Artes Visuales, Departamento Artes Visuales, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

2 Maestría en Economía de la Salud, Políticas y Gestión. London School of Economics and Political Sciences.

FROM IMAGES, KNOWLEDGE

Abstract

Asking a simple question allows a different relationship with the natural experience of life as well with the discipline of the human knowledge, which has been decided to exercise; it also shows common places that are still available to be visited and reviewed under other vectors of relationship, under other forces of the gaze. Two forces will be present in this short text to articulate a common perspective in which art and medicine can coincide in the statement that images made by patients as part of a process of reproduction of their experience while facing their illness are source for medical knowledge as a consequence of the recognition of the images as a phenomenon themselves as well as the power of decoding sensitive information - in sense and in emotion. The images act as thresholds, intercessors of human beings and time, of the experience and knowledge of the situation itself, they allow to establish links: images connect the person who performs it with himself at the time of its execution, as well as make possible a dialogue with those who subsequently contemplate them, additionally, images are able to establish meanings by coexisting with others by falling under the order and classification of the external gaze.

Keywords: *Image; knowledge; sensitive experience; quality of life.*

La simple pregunta

¿Es posible pensar a través de la imagen? ¿Es ella fuente y generadora de conocimiento³ aun cuando esté inscrita en el terreno de lo sensible? este es un aprendizaje que trae el quehacer del arte y del que pueden dar cuenta aquellos que hacen parte de él como agentes activos desde la ejecución o desde la posterior interpretación –sólo posible gracias al misterio de su autonomía, sin que esto implique lo irracional–, ya que han experimentado una detención decidida sobre la singularidad en la que el cuerpo y sus fenómenos tienen un horizonte material. A su vez, el conocimiento médico le ha dado uso a la imagen en los diferentes momentos

de su recorrido histórico, así como en la construcción del discurso científico al servir de representaciones que buscan dar cuenta de la anatomía, diagramas que revelan el funcionamiento sistémico, muestras visibles de un seguimiento de las manifestaciones físicas de la enfermedad, o visualizaciones de datos para la investigación donde la abstracción revela comunes denominadores para la generalización de lo fundamental.

Marcos de una mirada

La calidad de vida al igual que el dolor, ha sido definida también como un constructo multidimensional (1) y ha llevado a la generación de estrategias gráficas que

3 Conocimiento entendido como aquello que cambia y transforma el mundo.

consoliden la generalización de las percepciones subjetivas, tanto positivas como negativas de pacientes con cáncer como parte de su enfermedad misma o a consecuencia de diferentes intervenciones en el manejo de su enfermedad. La medicina basada en la evidencia a través de sus mediciones aplicadas y sus respectivas gráficas se han servido de una práctica discursiva que refiere la experiencia del padecimiento y de la calidad de vida como la traducción de una traducción que ha sido interpretada desde el análisis de patrones y la visualización de datos en diagramas abstractos, extenso desplazamiento que termina por romper el vínculo sensible que establecen las imágenes consigo y con los otros, con lo otro –por ejemplo, la enfermedad. Este uso de la imagen es resultado de construcciones definidas de las percepciones y sensaciones de las funciones emocionales, físicas, cognitivas y sociales propias de una dimensión dependiente del ser humano que lo transita, que siente dolor o resiente en su calidad de vida (paciente) enmarcadas y construidas desde cuestionarios, es decir, se presentan como respuestas a preguntas cerradas bajo una escala de intensidad, evidenciando la mandatoria tarea de la ciencia de buscar la generalización de sus componentes para aplacar de alguna manera aquella variabilidad dada por factores psicosociales, momentos de vida, tipo de situación de salud; particularidades todas del sujeto que se dejan por fuera ya que se hace casi imposible desde la perspectiva de la medicina occidental interpretar el dolor o la calidad de vida del paciente con cáncer si esto no se generaliza. Es así el nivel de complejidad que amerita esta generalización gráfica que se ha requerido del trabajo de más de veinticinco años de expertos dedicados a generar herramientas de recolección de la información por parte de quien padece la dolencia, manuales de interpretación de la información obtenida y estrategias muy complejas para convertir las expresiones del doliente en puntos dentro de una gráfica.

La estandarización a su vez ha sido parte importante de la búsqueda de la medicina occidental, las experien-

cias individuales o lo no reproducible de manera exacta en espacios de lo común ha ido perdiendo validez, en la escala de la ciencia, lo objetivable opera a través del hacer medibles, fijar valor dentro de una escala, establecer estándares, hacer reproducibles aspectos de tal complejidad humana como el dolor y la calidad de vida. La escala visual análoga del dolor (EVA), es otra de las estrategias de estandarización de la medición del dolor en humanos, una de las más ampliamente utilizadas para datarlo, traducción de referencia que conlleva a su vez la dificultad que implica el análisis de los resultados entre individuos, su comparación. Esta escala visual como mecanismo de generalización ha permitido la traducción del también constructo multidimensional que es el dolor experimentado por un individuo en una sencilla línea graduada en cada uno de sus extremos con las opciones posibles de magnitud como: “no dolor” y “el peor dolor posible”. Esto permite entonces que se simplifique un espectro infinito de magnitudes y sensaciones tan individuales en el limitado espacio de una imagen lineal de no más de diez centímetros. Una imagen que además de convertirse en la estrategia de generación de conocimiento a partir de la generalización para quien la interpreta y evalúa, una línea no sinuosa sino constante, una línea que no captura ni la respiración ni el gesto.

Estas escalas tan reduccionistas como incluyentes abren entonces una posibilidad desde su paradójica realización y aplicabilidad ya que dejan el espacio abierto para la conversación y el diálogo con los cuerpos enfermos, sin obviar la referencia del síntoma identificado como patrón y común denominador, cada persona posee una experiencia propia e irremplazable, circunscrita en sus límites físicos, así como en los discursivos.

Los ángulos de la mirada

En el acompañamiento y diálogo con pacientes de cáncer, la imagen podría presentar la experiencia del

cuerpo material y emocional a los ojos del otro (médicos y cuidadores) al cambiar de código, de orden, más no de uso; resignificar la información al servicio del conocimiento apelando a la sensibilidad y a lo inefable (aquello que no se puede decir, pero aún así se sabe). Aun cuando las imágenes puedan enriquecerse por las palabras y los ejercicios discursivos como los presentes en los cuestionarios de calidad de vida, ellas dan cuenta por sí mismas de la experiencia singular del paciente como individuo y constructo multidimensional.

Se hace entonces interesante cuestionarse la posibilidad de ampliar los ángulos para la mirada y así entender desde otras naturalezas documentales que apelen a lo sensible factores como el dolor o los aspectos de la calidad de vida del paciente con cáncer, incorporando imágenes creadas por los pacientes desde sus singularidades sensibles, a través de sus experiencias y dolencias. Relaciones con el comportamiento de lo singular se pueden rastrear en la medicina occidental, por ejemplo, se podría asemejar el *reporte de caso clínico* en la medida en que, tanto en él como en una imagen creada por el paciente, se amplían los canales de percepción y se permite explorar escenarios aislados o escenarios particulares de los constructos del individuo. Así mismo, la *comunicación icónica*, propuesta de mirada dada desde la sociología visual, es la construcción espontánea y deliberada de imágenes e imaginarios que se asume como información, que puede ser usada para comunicar relaciones en la sociedad; así mismo, dicha mirada permite que técnicas de producción y decodificación de imágenes puedan ser aplicadas para investigar empíricamente la organización social, el significado cultural y los procesos psicológicos (2).

En la generación de conocimiento a través de las imágenes creadas por el paciente se contempla la mediación de lo sensible para la construcción del conocimiento de la enfermedad, abriendo espacio a lo particular –ese otro factor, donde la singularidad de lo que se expone, acerca la mirada y sitúa en contexto el

cáncer que al interior del cuerpo se manifiesta; permite explorar en profundidad diferentes dimensiones del cuerpo humano donde la percepción misma de quien lo padece, sin el tamiz de los datos generalizables, abre el espacio para la vinculación con la sensibilidad del médico tratante en tanto espectador que interpreta y es interpelado por la presencia muda de la imagen, que dice, narra, afirma sin necesitar palabra.

Este fenómeno material propio de los seres humanos han dado cuenta de la traza en cuanto al habitar como cuerpo en el tiempo, en el espacio, convocando la experiencia del mundo desde el ser y la materia. Dicha experiencia que bien apela al conocimiento tanto como a la supervivencia, conocimiento entendido en un amplio sentido más allá del dogma, pues atraviesa todos los campos del quehacer; sobrevive en la imagen, a quien la hizo, así como a quien la vio por primera vez. Testimonios son de la presencia, conjuntos de saberes, inscripciones donde la duda emerge, donde la certeza se manifiesta. Gracias a ellas es posible la catarsis de las emociones en el momento de la creación, en ese detenimiento que implica la ejecución, la realización y aparición, en donde la transformación de la materia permite que el cuerpo sea consciente de sí durante ese intervalo de tiempo suspendido y haga conciencia del mundo al mismo tiempo. Más que un dato, la imagen es un acto, ejercicio de la posibilidad en la realidad.

Las imágenes incorporan aquello que quieren decir, sin embargo, el alcance de su impacto y complejidad responde a la mirada externa, de quien la mira y el ángulo desde el cual vuelve sobre ella, se detiene. Detención entendida aquí como una fuerza de corte que, en el marco de referencia visual del conocimiento médico se podría exponer como un *corte transversal*: fuerza que atraviesa para ir de un lado a otro y acercar la mirada sobre sí. Izquierda a derecha, derecha a izquierda, un plano que conlleva detalle y un perímetro que contiene. O bien, un *corte longitudinal*: la fuerza demarca un plano en el que se establecen tensiones con una di-

mencción mayor o por lo menos, hacia algún lugar de enunciación que el conocimiento haya ya ponderado, la imagen en sus usos aplicados y esos vínculos posibles que se expanden.

Quien hace imágenes decide permitirse por un momento ser observador de su gesto, de su cuerpo: decide observarse siendo y así revelar su posición, ese lugar que ocupa en el mundo, ese cuerpo que es el territorio también en el que el dolor se manifiesta. La huella que documenta entonces ese instante de experiencia de la enfermedad quedará para los otros, esos que a su vez podrán tender nuevas capas de significado e interpretación, sin dejar de lado la posibilidad de la comparación con esos que hacen de la subjetividad de la experiencia del dolor y la calidad de vida, un patrón medible, definido. La posición de la mirada, el ángulo de visión, es entonces un componente que permite dar cuenta del estar en situación, aquello que posibilita la construcción de una relación entre las partes, los ángulos son evidencia del cuerpo que habita, ubicación autobiográfica y espacial. Las imágenes también se hacen cuando la mirada llega, cuando con la mirada ajena se encuentran. A través de ellas los seres han dejado

consignada la experiencia de su cuerpo y del momento en que habitaron, luciérnagas del acontecer humano.

“Las imágenes forman parte de eso que los pobres mortales se inventan para registrar sus estremecimientos (de deseo o de temor) y la manera como ellos también se consumen” (3).

Conflictos de interés

La participación de Adriana Bustamante en esta publicación se hace de manera independiente y no representa las opiniones de Novartis de Colombia.

Referencias

1. Quality of Life | EORTC – Quality of Life [Internet]. EORTC – Quality of Life. 2020 [consultado 19 noviembre 2020]. Disponible en: <https://qol.eortc.org/quality-of-life/>
2. Grady J. The Scope of Visual Sociology. *Visual Studies*. 1996;11(2):10-24.
3. Didi-Huberman, G. *Arde La Imagen*. Oaxaca: Ed. Ve; 2012.

Recibido: Noviembre 19, 2020

Aceptado: Noviembre 19, 2020

Correspondencia:

Angelica Zorrilla
angelicamaria.zorrilla@gmail.com

COMPRENSIÓN DEL CÁNCER DESDE LA GENÉTICA

Alejandro Ruiz-Patiño¹

Resumen

El cáncer y la concepción sobre su etiología han acompañado a la humanidad desde muy tempranamente con registros tanto de esta entidad como de sus diferentes teorías de origen. Desde recuentos históricos en papiros hasta disecciones y clases de anatomía las cuales desafiaban la existencia de la bilis negra planteada por Hipócrates las explicaciones de los científicos sobre el origen del cáncer han buscado entender cómo la observación de fenómenos exposicionales, incluso heredofamiliares, se asociaban con el desarrollo de esta enfermedad. Se requeriría de nuevas herramientas como el microscopio para que Rudolph Virchow planteara la teoría celular, y el estudio de cromosomas para que Theodor Boveri planteara los postulados, a comienzos del siglo XX, los cuales nos permitieron entender el cáncer como una enfermedad originada en los genes. El siglo XX estuvo determinado por el nacimiento de cada vez más complejas corrientes tales como la citogenética, la genética molecular y nuevas técnicas como el estudio de asociaciones familiares, la secuenciación y el trabajo con virus inductores tumorales. Fue solamente derivados de estos descubrimientos que se lograron validar los postulados de Boveri en cuanto a la etiología y al comportamiento evolutivo del cáncer. Con el nuevo milenio llegaron otros resultados de grupos colaborativos como el proyecto Genoma Humano y el Atlas del Genoma del Cáncer, que permitieron entender con mayor profundidad los mecanismos moleculares involucrados. Adicionalmente, el desarrollo de terapias blanco dirigidas específicamente contra las alteraciones responsables permitió un cambio drástico frente al pronóstico y manejo, situando al entendimiento del genoma tumoral como un pilar en su tratamiento.

Palabras clave: *Neoplasias; Genómica; Genética; Historia de la Medicina.*

¹ Médico Cirujano, Residente de segundo año de Genética Médica, Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana. Fundación para la Investigación Clínica y aplicada del Cáncer (FICMAC). Grupo de investigación en Oncología Molecular y Biología de Sistemas (FOX-G), Universidad el Bosque. Bogotá, Colombia.

UNDERSTANDING CANCER FROM GENETICS

Abstract

Cancer and the conception of its etiology have accompanied humanity from an early age with records of both this entity and its different theories of origin. From historical accounts in papyri to dissections and anatomy classes which challenged the existence of black bile proposed by Hippocrates, the explanations of scientists about the origin of cancer have sought to understand how the observation of expositional phenomena, even familiar associations, were linked to the development of this disease. New tools such as the microscope would be required for Rudolph Virchow to propose the cellular theory and the study of chromosomes for Theodor Boveri to raise his postulates, at the beginning of the 20th century, which allowed us to understand cancer as a disease originated in the genes. The 20th century was determined by the birth of increasingly complex trends such as cytogenetics, molecular genetics, and new techniques such as the study of family associations, sequencing, and research with tumor-inducing viruses. It was only derived from these discoveries that Boveri's postulates regarding the etiology and evolutionary behavior of cancer were validated. With the new millennium came other results from collaborative groups such as the Human Genome project and The Cancer Genome Atlas, which allowed us to understand the molecular mechanisms involved in greater depth. Additionally, the development of targeted therapies specifically directed against the responsible alterations allowed a drastic change in the prognosis and management, placing the understanding of the tumor genome as a pillar in its treatment.

Keywords: *Neoplasm; Genomics; Genetics; History of Medicine.*

Dentro del estudio del cáncer a lo largo de las épocas, científicos han buscado entender su etiología para plantear su tratamiento y más recientemente, su prevención y detección. Nunca ha sido tan relevante como ahora, la disponibilidad de un vasto y cada día creciente arsenal terapéutico dirigido cada vez más a objetivos moleculares propios de las células tumorales, aumentando la eficacia de los manejos y reduciendo su toxicidad. Para comprender cómo llegamos y a donde nos dirigimos en la lucha contra el cáncer nos remontamos en la historia de la humanidad.

Si bien este conjunto de enfermedades ha sido documentado desde el origen de la civilización, con la pri-

mera evidencia escrita en las colecciones del papiro de Edwin Smith se describían casos de inflamación del seno, interpretado como tumor de esta glándula, pasando por múltiples hallazgos arqueológicos alrededor del mundo, incluyendo casos de osteosarcoma en Italia, Egipto, Sudán, Ecuador y Perú; sabemos que el cáncer siempre ha acompañado a la humanidad (1,2). No fue sino hasta la época de Hipócrates cuando se obtuvieron las primeras hipótesis escritas las cuales han perdurado hasta nuestros días. Fue a través de la medicina helénica que se obtuvo la terminología empleada actualmente. La palabra “*carcinoma*”, de origen griego compara la entidad a un cangrejo que se aferra a los tejidos secundarios. La traducción de esta palabra al latín por parte de Celso dio el uso de “*cáncer*

“y fue complementada por Galeno quien, al emplear la palabra para hinchazón, acuñó el término *“oncos”*. La medicina griega planteaba el origen oncogénico en el desbalance de los humores, los líquidos corporales fundamentales, siendo estos la sangre, la flema, la bilis amarilla y la bilis negra. Interesantemente, era el cáncer categorizado como una enfermedad biliar, en la que un exceso de bilis negra favorecía, a la luz de los médicos, la aparición de tumores incurables, mientras que la bilis amarilla, los tumores curables (3,4). El mantenimiento de las teorías hipocráticas, así como la prohibición de realización de autopsias llevó a que estas hipótesis se perpetuaran hasta la demostración de que la bilis negra no existía, descubrimiento por parte de Andreas Vesalius y otros científicos contemporáneos. En este mismo siglo, Paracelso sugirió una relación de exposición con la oncogénesis. Su estudio de lesiones tumorales en nueve mineros, arrojó evidencia de depósito de azufre y arsénico en la sangre de estos individuos, planteando la primera evidencia de carcinogénesis química. Otras asociaciones exposicionales ganaron tracción incluyendo la hipótesis de Boerhaave en la tumorigénesis ocasionada por virus presentes en el agua y tierra, en adición a posibles etiologías hereditarias al examinar asociaciones familiares. Durante el siglo XVIII se publicaron otras asociaciones que incluían la inhalación de tabaco en polvo con pólipos nasales, el cáncer de seno con factores reproductivos como la paridad, el hollín con el cáncer de testículo, y, finalmente, la exposición de anilinas con el cáncer de vejiga (5).

De las observaciones patológicas macroscópicas, posiblemente, al observar compromiso en dichas estructuras por tumores metastásicos, así como primarios del sistema linfático, Hoffman y Stahl plantearon que la composición de los tumores se daba por linfa. A través de una variación en su pH, densidad, degeneración y fermento de la misma, es lo que constituía la oncogénesis (6). Fue hasta 1838 cuando el patólogo alemán Johannes Peter Müller con ayuda de la microscopía logró demostrar el origen de los tumores en células, las cuales se desarrollaban de elementos gemantes, dando el nombre de la teoría de blastema. Su estudiante, Rudolph Virchow acuñaría con la frase *“Omnis cellula e cellula”* el pilar de la

teoría celular al indicar que solo las células, y, por ende, los tumores, deben provenir de otras células. Como posible etiología, Virchow postuló las bases de la teoría de irritación crónica en donde células durmientes, se activan, dando origen a los tumores. Esta hipótesis la planteó al observar la presencia de macrófagos a nivel de lesiones malignas (7). Empleando las mismas herramientas utilizadas por Virchow, Theodor Heinrich Boveri, en paralelo a Walter Sutton, estableció la teoría de herencia cromosómica, por medio de su trabajo en erizos de mar al demostrar que se requería de la totalidad esperada de los mismos para que estos organismos pudieran tener un desarrollo embrionario satisfactorio. En adición a otros descubrimientos tales como el centrosoma, Boveri describió a cada cromosoma como una estructura única, de contenido exclusivo, sentando precedente en la importancia de la constitución, por lo menos a este punto, citogenética de las especies. Planteado inicialmente como la segregación anómala de los cromosomas a las células hijas, la teoría cromosómica fue expandida en 1914 en su obra titulada: *“Zur Frage der Entstehung Maligner Tumoren”*, conocido en español como *“Sobre la pregunta del desarrollo de tumores malignos”*. En este tratado, Boveri expone la hipótesis de que una combinación particular e incorrecta de cromosomas es la causa del crecimiento anormal de una célula y que esta podría ser heredada a las células hijas. No solo fue esta la primera asociación del material genético con el proceso oncogénico, sino que se hicieron una serie de postulados, que para entender su importancia es mejor mencionarlos.

Entre los postulados se menciona el de la existencia de mecanismos inhibitorios de la célula, capaces de promover la división celular solo cuando un estímulo está presente. Con esta descripción, se planteó la existencia del ciclo celular. Adicionalmente, Boveri habló de dos tipos de cromosomas, ahora entendidos como genes, los cuales corresponden con cromosomas inhibitorios de la división (genes supresores de tumores), así como cromosomas que fomentaban la división celular, los cuales se encontraban permanentemente en

activación (oncogenes). Sobre la progresión tumoral, planteó que las lesiones benignas progresaban a malignas en un proceso de cambio secuencial de aumento de cromosomas estimuladores de la división, asociado con pérdida de los inhibitorios. Por otro lado, propuso además que la predisposición al heredar cromosomas los cuales eran propensos a causar mitosis aberrantes causaban asociaciones familiares, incluso llegando a demarcar síndromes de alta penetrancia dados por homocigocidad al heredar el mismo cromosoma débil de ambos padres. Tomando aproximaciones de hipótesis previas, Boveri menciona la inflamación como un elemento que promueve el crecimiento tumoral, la pérdida de mecanismos de adhesión como elemento promotor de las metástasis y la sensibilidad de las mismas a la radiación ionizante. Si tomamos en cuenta que para ese entonces el concepto de gen no había sido desarrollado, reemplazar cromosoma por gen, resulta increíblemente acertadas (5). Tomaría un buen trascurso del siglo XX para que varios científicos confirmaran estos planteamientos o contribuciones desde la genética al entendimiento del cáncer.

La primera evidencia de, en este caso un verdadero cromosoma anómalo, fue planteada en el año 1960 por Peter Nowell y su estudiante David Hungerford, quienes en un estudio de dos adultos con leucemia mieloide crónica lograron la identificación de un cromosoma anómalo, el cual, de acuerdo con el Comité de Estandarización de Cromosomas, debía recibir el nombre de la ciudad donde fue descrito, acuñando el nombre del Cromosoma Filadelfia (8). Si bien Virchow y Bovari requirieron del microscopio de luz para sus descubrimientos, Nowell y Hungerford basaron sus técnicas en las nuevas soluciones hipotónicas que permitían una adecuada separación de los cromosomas para su identificación individual. Se planteaba para este entonces, debido especialmente a las limitaciones de la técnica para la época, que las alteraciones cromosómicas eran infrecuentes en las neoplasias. Fue solamente después de avances en el laboratorio que se identificaron el incremento de las rupturas cromosómicas en pacientes

con anemia de Fanconi, síndrome de Bloom y Ataxia-Telangiectasia como una asociación con el incremento del riesgo de desarrollo de leucemia mieloide aguda. A finales de la década de los 60, se llegó al consenso de que la mayoría de tumores presentaban alteraciones cromosómicas, las cuales a medida que progresaba la enfermedad, iban ganando complejidad y extensión. A pesar de una década de caracterización de estas entidades, no se lograron identificar alteraciones específicas, al menos hasta este punto en la historia, que definieran una identidad citogenética de un tumor, a excepción del cromosoma Filadelfia. Tardaría hasta la década de los 70, en la que con técnicas de bandeado mejoradas, se identificó éste como una translocación entre los cromosomas 9 y 22. Requeriría finalmente de aproximaciones moleculares para determinar que el gen *homólogo celular del gen v-Abl del virus Abelson de leucemia murina*, también conocido como *ABL*, localizado en el cromosoma 9 y la *proteína de la región de rupturas agrupadas o BCR* del cromosoma 22 constituyen un producto de translocación el cual da origen a una quinasa anómala que estimula a las células mieloides a proliferar (9).

Para 1971 los conceptos de mutación y gen ya eran ampliamente conocidos. Era especialmente el caso del retinoblastoma, un tumor que había sido ampliamente descrito en asociación familiar, especialmente en casos bilaterales. Tomando el cálculo realizado por David Ashley, quien se basó en procesos de carcinogénesis química, para describir que el cáncer cursa con 3 a 7 mutaciones somáticas, las cuales varían en número entre tumores y entre estadios clínicos, Alfred Knudson planteó el modelo del doble golpe como el responsable de la oncogénesis (10). En su estudio realizado en 48 pacientes con retinoblastoma, agrupó los casos en familiares o bilaterales y esporádicos o unilaterales. Tomando un modelamiento basado en una distribución de Poisson, se percató que los casos bilaterales se presentaban más tempranamente que los casos unilaterales en cuanto a la edad del paciente y estos dos grupos, seguían cada uno, una línea semilogarítmica que permitía describir la ocurrencia en tiempo de los casos con relativa exactitud.

Fue entonces que, tomando las tasas de mutación esperada, el comportamiento de las dos curvas correspondía a la ocurrencia esporádica de sola mutación para los casos familiares, al contar con el otro alelo afectado y en los esporádicos con la ocurrencia de dos mutaciones. A este concepto se le conoce como la hipótesis de Knudson y plantea que se requiere de dos mutaciones del mismo gen para dar origen a las neoplasias (11).

Para este entonces se había estipulado esta hipótesis como la piedra angular del desarrollo tumoral; ahora la pregunta estaba en establecer qué o cuáles genes como los responsables. Mediante su trabajo con virus tumorales de ARN, Mike Bishop y Harold Varmus identificaron un conjunto de genes que se encuentran presentes en todas las células y condiciones fisiológicas, y cumplen funciones preestablecidas. Al analizar el virus de Sarcoma de Rous (RSV), descubierto como el agente etiológico de esta neoplasia en especies avia-rias, estos dos investigadores encontraron que un gen presente en este ARN, era capaz de ser incluido en el genoma de la célula infectada y este inducía la producción de una proteína muy similar a la normalmente encontrada en la célula. Esta proteína se conoce como Src y recibe su nombre como acortamiento de la palabra sarcoma (sarc). Sus dos variantes son c-Src (celular), la cual se encuentra normalmente en las células y cumple con una función de señalización de crecimiento, al pertenecer a la familia de las tirosina cinasas y su contraparte, v-Src, está presente en el ARN del RSV y carece del dominio de fosforilación inhibitorio, causando un constante estado de actividad y por ende, favoreciendo el crecimiento descontrolado de la células infectadas (12). El descubrimiento de este fenómeno permitió caracterizar un conjunto de genes, los cuales, bajo un proceso de alteración, ya sea por infección o mutación favorecen la aparición de tumores, derivando el nombre de proto-oncogenes (13). Experimentos de transfección subsecuentes demostraron que alteraciones específicas en estos genes conferían a las células tratadas características similares a células malignas, mientras que estudios de carcinogénicos llevaron a la

observación que estas sustancias favorecían cambios en estos genes e inducían la tumorigénesis (5). Si bien hasta este punto se habían validado varios postulados de Boveri, tales como la existencia de la heredabilidad en la formación de tumores y la existencia de genes que los favorecían, fue mediante los estudios de familias afectadas por ciertos patrones neoplásicos los que permitieron encontrar el siguiente grupo de genes, los supresores tumorales. Si bien Knudson planteó con la hipótesis del doble golpe un posible mecanismo fisiopatológico, se requeriría del rastreo del origen parental de los alelos y el seguimiento de las deleciones y recombinantes somáticas de los tumores para poder hacer un mapeo y clonación del gen. De estos estudios de asociaciones familiares se logró identificar otros genes tales como *APC* en la poliposis adenomatosa familiar y *BRCA1* en el síndrome de tumor de seno y ovario, también conocido como síndrome de King (15-17). El descubrimiento del otro subgrupo de genes involucrados en la formación tumoral corresponde a los genes supresores de tumores. Como su nombre lo sugiere, estos se encargan de inhibir los procesos celulares que llevan al desarrollo de la neoplasia, ya sea induciendo senescencia celular, es decir, bloqueando la capacidad de la misma de dividirse, o incurriendo en la muerte celular por medio de la apoptosis. Se descubrió por medio del estudio del virus vaculizante simiano 40, miembro de la familia de los poliomavirus, el cual tiene la capacidad de inducir tumores en sus huéspedes por medio del antígeno grande T y forma, por medio de esta molécula, un complejo con la proteína p53 la cual permitió identificarla. Inicialmente, se consideraba que la interacción del antígeno T y p53, inducía una ganancia de función, actuando como un oncogen. Estudios subsecuentes en líneas celulares de leucemias revaluó esta hipótesis. Un porcentaje de estas neoplasias cursan con rearrreglos causales de inactivación de este gen, obligando ser una pérdida de función la responsable de este evento inductor y promotor tumoral. Estudios adicionales en una gran variedad de tumores, encontraron pérdidas de heterocigocidad y deleciones de la región (locus) contenedora de este gen, confir-

mando éste como parte del grupo de genes supresores. Fue tal el impacto de este descubrimiento, que no solo contribuyó a la hipótesis de Knudson al asociar las pérdidas funcionales de este gen con una gran cantidad de tumores, sino que también permitió establecer a esta molécula en el centro de los mecanismos por los cuales la célula escapa o bien, se transforma en una entidad maligna. Fue entonces pertinente bautizar al gen *TP53* y a la proteína P53 como “el guardián del genoma” (18-21). Con estos hallazgos, el postulado de Boveri sobre los supresores se da por cumplido.

Interpretar la debilidad cromosómica expuesta en otro postulado puede hacerse de diferentes maneras. Una de las más acertadas y siguiendo la cronología de avances en el campo, sobre el año 1993 se realiza el descubrimiento de la ahora bien conocida inestabilidad de microsatélites. Este término hace referencia a pequeñas secuencias repetitivas las cuales se encuentran localizadas difusamente en el genoma y, en cierta proporción con muy puntuales salvedades, no codifican información génica. Lo que llamaba la atención es que un grupo de neoplasias del colon, especialmente variantes no polipósicas, presentan una excesiva acumulación de mutaciones puntuales en estas secuencias. La consecuencia observada debe corresponder a un evento en el cual se pierden los mecanismos de reparación de estas y por ende este excesivo acúmulo de mutaciones. Fue mediante el descubrimiento del gen *MSH2*, que codifica para una proteína la cual revierte estas alteraciones, lo que permitió caracterizar este fenómeno y mostrarlo como una consecuencia de una pérdida de la función del sistema de reparación de discordancias o como se conoce en inglés, “*mismatch repair*”. Esta debilidad permite que se acumulen una extensa cantidad de mutaciones a lo largo del genoma de la célula deficiente, y, si consideramos que estas alteraciones pueden darse sobre proto-oncogenes y supresores tumorales, tendríamos una vía clara para malignización. Sabiendo que este fenómeno se desprende del déficit de los genes responsables de reparo, se demostró adicionalmente que esto podría darse en asociaciones familiares, dentro de una

herencia bien caracterizada, constitutiva del síndrome de Lynch (22-24).

Otra aproximación se puede tomar en cómo en estas células logran escapar las debilidades presentes en las células normales para perpetuar su existencia y garantizar la supervivencia. Sobre mencionar los mecanismos previamente expuestos, pero es crucial entender que existen procesos que activan, especialmente, los supresores tumorales. Considerando que, si la célula nunca detecta o no logra manifestar un evento genómico catastrófico a un supresor tumoral, se perderá esta acción a pesar de que haya integridad en estos genes. Cada división celular lleva a una pérdida de material genético. Si bien este proceso es contra intuitivo, es inherente al proceso celular. Normalmente, para elongar una hebra de ADN se requiere una reacción química de ligamiento entre un grupo fosfato con un grupo hidroxilo. Esto obliga a que el ADN se replique de 5', posición del anillo de la ribosa que contiene el grupo fosfato, a 3', por ende, localizando en este carbono el grupo hidroxilo. Esto no es problema en la cadena líder o conductora (leading strand en inglés), la cual se sintetiza directamente. Como el ADN es antiparalelo, la cadena complementaria, vista desde la cadena líder se dirige en la dirección opuesta, es decir de 3' a 5'. Con el fin de permitir la replicación, esta síntesis se realiza en pequeños fragmentos, llamados fragmentos de Okazaki, los cuales van en dirección opuesta al tenedor de replicación, pero que mantienen la dirección 5' a 3', lo que lleva a que esta hebra se sintetice más lentamente, recibiendo el nombre de cadena retrasada (“*lagging strand*” en inglés). Como se deben sintetizar estos pequeños fragmentos, se emplean cebadores o “primers” los cuales permiten iniciar las diferentes reacciones que dan origen a estos fragmentos. Dado que estos componentes no hacen parte de la secuencia definitiva, son removidos permitiendo que estos segmentos se unan por elongación y logren una cadena completa. El problema radica ahora con el extremo 5' de la cadena retrasada. Como requería de este cebador inicial, el nucleótido primordial, el cual se orienta con un grupo fosfato hacia el extremo 5', es

la primera base de la nueva cadena. Ahora, este nuevo producto, al remover el primer cebador, no permite que se logre replicar antes de este nucleótido, perdiendo en cada ciclo una cantidad de material genético del tamaño del primer cebador. Para compensar este fenómeno, los cromosomas tienen en sus extremos estructuras conocidas como telómeros, constituidos por secuencias repetitivas, y, aparte de amortiguar las pérdidas de material genético, delimitan cada cromosoma. Al momento que se agota el telómero, la célula interpreta este fenómeno como un daño masivo y activa p53 con el fin de llevar a la muerte celular o a la senescencia, evento el cual la célula no es capaz de continuar con sus ciclos replicativos. Lo interesante de estos eventos es que determinan el ciclo de vida de una célula, incluso organismos completos, han sido eventos descritos en fenómenos de envejecimiento ya sea prematuro o fisiológico (25-28). En cuanto al cáncer, por definición las células parecen ser inmortales, en el sentido de que pueden pasar miles de eventos replicativos y aun así sobrevivir y continuar su proliferación. Con lo expuesto previamente, se podría intuir que estas células cursan con alteraciones en sus supresores tumorales y sin bien hace parte de la respuesta, no constituye la totalidad de la misma. Sobre la década de los 90 se encontró la existencia de una enzima capaz de reparar esta pérdida telomérica, la cual fue bautizada como telomerasa. Esta proteína se encuentra expresada normalmente en algunas células del cuerpo humano, especialmente durante el periodo embrionario y en otros animales, también se encontró como la responsable de la inmortalidad de las células tumorales, confiriendo una herramienta para ofrecer a las células tumorales una ventaja sobre las limitaciones de las células sanas (29-31).

Con este recorrido hemos tocado temas diversos sobre los descubrimientos más importantes dentro de las contribuciones de la genética al cáncer, sin embargo, ninguna revisión de este tema está completa sin mencionar los hallazgos a tasas exponenciales que se lograron en el siglo XXI.

El secuenciar la totalidad del genoma humano siempre estuvo en la mente de muchos pioneros en el campo, sin embargo, solo fue hasta los esfuerzos colaborativos de varios grupos, uno liderado por Francis Collins y representando los intereses públicos del conocimiento abierto de esta secuencia bajo el Consorcio para la Secuenciación del Genoma Humano, y el otro encabezado por John Venter, a cargo de Celera Genomics, con interés de patentar esta información, que se logró obtener las primeras secuencias. La historia de este proyecto y competencia, una especie de carrera espacial hacia las profundidades del genoma, ha sido merecedora de ser recordada por múltiples capítulos, libros y conferencias. Publicados el mismo día en la revista *Nature* los resultados del Consorcio (32) y en *Science* los hallazgos de Celera (33), si bien novedosos, no ofrecieron esa introyección hacia todos los beneficios que se pensaba iban a lograr. Lo que si permitió fue abrir un inmenso campo que sigue creciendo hasta estos días. Hablar del impacto de este emprendimiento es en cierta medida inmensurable, especialmente considerando sus implicaciones a largo plazo y el cómo estas han permeado todos los campos de la medicina. Sin embargo, esta prueba de concepto demostró que, si era posible conocer la información completa de un individuo, era posible conocer esta misma información del cáncer. Sobre el año 2000, incluso antes de que la versión definitiva del genoma humano fuera publicada, Michael Stratton, parte del Wellcome Trust Instituto Sanger, localizado en Inglaterra, inicia una empresa similar con el fin de encontrar las bases moleculares del cáncer. En el año 2005 un proyecto paralelo titulado *El Atlas del Genoma del Cáncer* nace en los Estados Unidos a cargo Centro para Genómica del Cáncer del Instituto Nacional de Salud y el Instituto Nacional para la Investigación del Genoma Humano. Ambos esfuerzos han sido progresivos, incluyendo cada vez más tipos de tumores, entre comunes y raros con el fin de determinar el origen, desarrollo, evolución, pronóstico y posible tratamiento de los mismos (34,35). Los resultados no se hicieron esperar, demostrando un sinfín de alteraciones, algunas comunes entre histologías y otras

únicas entre tipos e incluso entre muestras del mismo origen. Con el paso de los años la información se ha decantado permitiendo esclarecer distintos mecanismos, previamente desconocidos, que nos demuestran el intrincado proceso microevolutivo que lleva a las células a su malignización. Encontrar adicionalmente tratamientos específicos contra estos procesos no es más reciente que los resultados de los genomas tumorales. Desde que se identificó el cromosoma Filadelfia, se había buscado inhibir la quinasa resultante, revirtiendo funcionalmente este proceso oncogénico. En el año 2001, en paralelo a los resultados del genoma humano se publica en el *New England Journal of Medicine* los hallazgos de un estudio clínico que, empleando imatinib, un medicamento de la familia de los inhibidores de tirosina quinasa, lograban control de la leucemia mieloide crónica (36), una aproximación que se continúa empleando, si bien con este y otros nuevos medicamentos del mismo tipo, hasta hoy (37). Nuevos éxitos, incluso superiores a quimioterapia convencional no se hicieron esperar. En el 2002 se demostraba la eficacia del mismo imatinib contra los tumores gastrointestinales estromales (38). Nuevos fármacos como el gefitinib pertenecientes a la misma familia demostraron su eficacia en el tratamiento para carcinoma de pulmón de célula no pequeña. Curiosamente este fármaco no logró inicialmente demostrar el beneficio terapéutico esperado, obteniendo tasas de respuesta limitadas en la población general. No fue sino hasta el estudio de Lynch y colaboradores con el que se lograron identificar mutaciones sensibilizantes en el gen del *EGFR* o receptor del factor de crecimiento epidérmico, siendo la L858R, las deleciones del exón 19 y la L861Q en pacientes respondedores, lo que permitió por primera vez determinar qué pacientes se beneficiaban del tratamiento dirigido con base en el genotipo tumoral (39). El debate sobre cuál fue la primera terapia dirigida está entre el tamoxifeno (1971), fármaco empleado en el tratamiento de cáncer de seno hormonosensible, al ejercer un efecto modulador sobre la señalización estrogénica o el transtuzumab (1992), un anticuerpo monoclonal dirigido contra los receptores Her2 presentes en algunos casos de esta misma histo-

logía, radica qué se considera una terapia dirigida y va un poco más lejos del objetivo de este artículo. Lo que si podemos afirmar es que con la experiencia obtenida en la creación de anticuerpos monoclonales, aparecieron nuevas moléculas tales como el rituximab (anti CD-20, empleado en algunas neoplasias hematológicas) y el cetuximab, empleado contra el cáncer de colon *KRAS* no mutado, por nombrar unos cuantos (40).

El listado de medicamentos aprobados basados en alteraciones genómicas específicas crece cada día para un gran número de tumores, así como la gran ola de resultados de estudios clínicos y preclínicos en curso que se avecinan. Adicionalmente, el conocimiento que nos ha aportado, en este caso la medicina genómica, buscando cada vez ofrecer medicina de precisión, individualizada al tratamiento de la patología molecular de cada paciente, más no de cada enfermedad, ha –incluso– llevado un cambio radical en el cómo se realizan los estudios clínicos y cómo se aprueban los medicamentos. Las translocaciones de *NTRK*, un evento genómico, si bien raro en tumores comunes, pero frecuente en tumores infantiles infrecuentes, constituye el primer caso de éxito. Solamente con la demostración molecular de la presencia de este rearreglo, dos medicamentos, el larotrectinib y el entrectinib fueron aprobados después de demostrar respuestas en cohortes de pacientes con histologías y edades diversas, las cuales en su mayoría solo compartían esta alteración (41,42). Ha sido tanto el impacto de este tipo de alteraciones que incluso ha modificado el cómo se plantean y se realizan los estudios clínicos para determinar el beneficio de estas moléculas, favoreciendo diseños adaptativos de tipo sombrilla y canasta (43).

El futuro, si bien no lo conocemos al menos podemos ver hacia donde nos dirigimos. El perfil genómico tumoral cada vez gana más importancia como los esfuerzos iniciales de secuenciación lo propusieron. De esta manera la genética y la genómica han permitido contribuir a la historia del cáncer con cada vez más intenciones informativas y terapéuticas. El advenimiento de las juntas

o reuniones tumorales genómicas como herramienta de medicina de precisión han venido reuniendo especialistas en oncología clínica, hematología, patología, genética médica, consejería genética, radiología, entre otros; han nacido como la unión de la transdisciplinariedad utilizando el genoma como una piedra Rosetta la cual hace entender al cáncer, una entidad increíblemente compleja y hacerla tal vez un poco más manejable. Los resultados clínicos que se han derivado de estas aproximaciones han demostrado poder ofrecer a la mayoría de pacientes por lo menos un medicamento en base a sus alteraciones genómicas (44-47). Si bien es ahora posiblemente muy temprano para definir el impacto que estas aproximaciones tendrán sobre la oncología en el futuro, se han posicionado como una herramienta viable y con grandes desenlaces a determinar.

En conclusión, entendemos el cáncer como una enfermedad genómica, la cual requirió de los avances en las técnicas y postulados de la genética para ser explorado. Si bien Boveri no planteó en sus postulados a los cromosomas como unos blancos terapéuticos, como Paul Ehrlich plantearía el uso de las balas mágicas para el tratamiento de las infecciones en 1900 (48), podemos ver que estos aportes a la medicina de comienzos del siglo XX se encuentran más vigentes que nunca, pero solamente, décadas después, logramos entender con avances científicos –inimaginables para muchos– lo que los pioneros pudieron observar con técnicas consideradas hoy como rudimentarias.

Referencias

- Halperin EC. Paleo-Oncology: The Role of Ancient Remains in the Study of Cancer. *Perspect Biol Med.* 2004;47 (1):1-14.
- Binder M, Roberts C, Spencer N, Antoine D, Cartwright C. On the Antiquity of Cancer: Evidence for Metastatic Carcinoma in a Young Man from Ancient Nubia (c. 1200BC). *PLoS ONE* 2014;9 (3):e90924.
- Di Lonardo A, Nasi S, Pulciani S. Cancer: we should not forget the past. *J Cancer.* 2015;6 (1):29-39.
- Hajdu SI. A note from history: landmarks in history of cancer, part 1. *Cancere* 2011;117 (5):1097-102.
- Balmain A. Cancer genetics: from Boveri and Mendel to microarrays. *Nat Rev Cancer* 2001;1 (1):77-82.
- Mitrus I, Bryndza E, Sochanik A, Szala S. Evolving models of tumor origin and progression. *Tumor Biole* 2012;33 (4):911-7.
- Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow?. *Lancete* 2001;357 (9255):539-45.
- Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *J Natl Cancer Inse* 1960;25:85-109.
- Nowell PC. Discovery of the Philadelphia chromosome: a personal perspective. *J Clin Invest* 2007;117 (8):2033-5.
- Ashley DJ. The two «hit» and multiple «hit» theories of carcinogenesis. *Br J Cancere* 1969;23 (2):313-28.
- Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USe* 1971;68 (4):820-3.
- Wheeler DL, Iida M, Dunn EF. The role of Src in solid tumors. *The Oncologist* 2009;14 (7):667-78.
- Stehelin D, Varmus HE, Bishop JM, Vogt PK. DNA related to the transforming gene (s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. *Nature* 1976;260 (5547):170-3.
- Cavenee WK, Dryja TP, Phillips RA, Benedict WF, Gorbout R, Gallie L, et al. Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. *Nature* 1983;305 (5937):779-84.
- Pritchard CC. New name for breast-cancer syndrome could help to save lives. *Nature* 2019;571 (7763):27-9.
- Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, Cochran C, Harshman K, Tavtigian S, et al. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science* 1994;266 (5182):120-2.
- Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Celle* 1991;66 (3):589-600.
- Wolf D, Rotter V. Major deletions in the gene encoding the p53 tumor antigen cause lack of p53 expression in HL-60 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82 (3):790-4.
- Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992;358 (6381):15-6.
- Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature* 1979;278 (5701):261-3.
- Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, Hamilton SR, Preisinger AC, Jessup JM, et al. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science* 1989;244 (4901):217-21.
- Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993;363 (6429):558-61.

23. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;260 (5109):816-9.
24. Parsons R, Li GM, Longley MJ, Fang WH, Papadopoulos N, Jen J, et al. Hypermutability and mismatch repair deficiency in RER+ tumor cells. *Celle* 1993;75 (6):1227-36.
25. Jiang H, Ju Z, Rudolph KL. Telomere shortening and ageing. *Z Gerontol Geriatr* 2007;40 (5):314-24.
26. Whitemore K, Vera E, Martínez-Nevado E, Sanpera C, Blasco MA. Telomere shortening rate predicts species life span. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116 (30):15122-7.
27. Shamas MA. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14 (1):28-34.
28. Grach A. Telomere Shortening Mechanisms. En: Stuart D, editor. *The Mechanisms of DNA Replication* [Internet]. InTech; 2013 [consultado 28 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/the-mechanisms-of-dna-replication/telomere-shortening-mechanisms>
29. Nakamura TM, Morin GB, Chapman KB, Weinrich SL, Andrews WH, Lingner J, et al. Telomerase catalytic subunit homologs from fission yeast and human. *Science* 1997;277 (5328):955-9.
30. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 1998;279 (5349):349-52.
31. Meyerson M, Counter CM, Eaton EN, Ellisen LW, Steiner P, Caddle SD, et al. hEST2, the putative human telomerase catalytic subunit gene, is up-regulated in tumor cells and during immortalization. *Celle* 1997;90 (4):785-95.
32. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409 (6822):860-921.
33. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291 (5507):1304-51.
34. Tomczak K, Czerwińska P, Wiznerowicz M. The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge. *Contemp Oncol Poznan Pol.* 2015;19 (1A):A68-77.
35. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature* 2009;458 (7239):719-24.
36. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford M, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344 (14):1031-7.
37. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34 (4):966-84.
38. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347 (7):472-80.
39. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Oki-moto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350 (21):2129-39.
40. Falzone L, Salomone S, Libra M. Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium. *Front Pharmacol.* 2018;9:1300.
41. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020;21 (4):531-40.
42. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago F, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21 (2):271-282.
43. Cardona AF, Arrieta O, Ruiz-Patiño A, Sotelo C, Zamudio-Molano N, Zatarain-Barrón ZL, et al. Precision medicine and its implementation in patients with NTRK fusion genes: perspective from developing countries. *Ther Adv Respir Dis* 2020;14:1753466620938553.
44. van der Velden DL, van Herpen CML, van Laarhoven HWM, Smit EF, Groen HJM, Willems SM, et al. Molecular Tumor Boards: current practice and future needs. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017;28 (12):3070-5.
45. Luchini C, Lawlor RT, Milella M, Scarpa A. Molecular Tumor Boards in Clinical Practice. *Trends Cancer.* 2020;6 (9):738-44.
46. Bryce AH, Egan JB, Borad MJ, Stewart AK, Nowakowski GS, Chanan-Khan A, et al. Experience with precision genomics and tumor board, indicates frequent target identification, but barriers to delivery. *Oncotarget* 2017;8 (16):27145-54.
47. Kato S, Kim KH, Lim HJ, Boichard A, Nikanjam M, Weihe E, et al. Real-world data from a molecular tumor board demonstrates improved outcomes with a precision N-of-One strategy. *Nat Commun* 2020;11 (1):4965.
48. Tan SY, Grimes S. Paul Ehrlich (1854-1915): man with the magic bullet. *Singapore Med J* 2010;51 (11):842-3.

Recibido: Noviembre 29, 2020

Aceptado: Noviembre 29, 2020

Correspondencia:

Alejandro Ruiz-Patiño

Alejandro.ruiz.pat@gmail.com

TRES CERÁMICAS DE LA CULTURA MALAGANA DE INTERÉS EN LA HISTORIA DE LA PALEOPATOLOGÍA EN COLOMBIA. A PROPÓSITO DE LAS MASAS TUMORALES¹

Hugo Armando Sotomayor Tribín²

Estas tres cerámicas pertenecientes a lo que se ha llamado cultura Malagana, tomado del nombre de una hacienda localizada cerca del municipio de Palmira, en las llanuras aluviales y fértiles de la zona plana del Valle del Cauca, en la que se descubrió en 1992 un cementerio indígena con tumbas ricas en ajuares de oro de una sociedad cacical que coexistió, al menos entre el 200 a.C. al 200. d. C., con las sociedades Yotoco del continuo Calima (Ilama-1600 a. C. - 100 a.C., Yotoco 200 a.C.- 1399 d. C. y Sonso 300 a.C.-) (1).

La primera cerámica (**Figura 1**) la constituye una gran pieza que muestra a un hombre con un crecimiento de una masa importante en el lado izquierdo del cuello, que el personaje se toca con su mano ipsilateral y una gran protrusión del ojo derecho.

Esta cerámica plantea tres diagnósticos médicos que formulados por orden de probabilidad son: 1) La Enfermedad de Graves Basedow, caracterizada por la tríada de hipertiroidismo, bocio difuso (aumento de tamaño de glándula tiroides -dos o tres veces su tamaño normal-), exoftalmia y dermatopatía (mixedema). El crecimiento del tiroides a veces se nota más marcado en

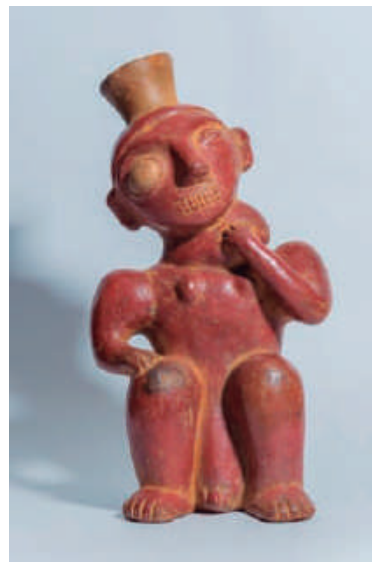


Figura 1. Fotografía tomada por Bruce Robinson Gómez Franco.

un lado que en el otro. Ocurre lo mismo con la orbitopatía, que, aunque lo más frecuente es que afecte por igual a ambos ojos, ella puede afectar un solo lado. La enfermedad recibe el nombre del médico irlandés Robert James Graves por sus descripciones en 1835 y del

1 Se presentan tres cerámicas, de un total de cinco, donadas al Museo de la Academia Nacional de Medicina de Colombia por su director, en el mes de octubre de 2020 y que conformaban parte de su colección personal de paleopatología.

2 Curador del Museo de la Academia Nacional de Medicina de Colombia.

médico alemán Karl Adolph von Basedow por sus informes en 1840. Esta enfermedad es más común en las mujeres de más de 20 años, pero el trastorno puede ocurrir a cualquier edad y también puede afectar a los hombres. 2) Un tumor tiroideo: improbable porque la mayoría son primarios, el 75% son papilares, el 15% foliculares, el 5 % medular, < 5% anaplásico y <1% son ocasionados por sarcomas, linfomas y metástasis. 3) Un tumor ocular con metástasis a tiroides: improbable. De los dos tipos principales de cáncer de ojo que se desarrolla en adultos, el melanoma y el linfoma intraoculares, el primero cuando hace metástasis las hace al hígado, los pulmones y los huesos, y el segundo puede ser parte de uno que se presenta.

La segunda cerámica, (**Figura 2**) también de la cultura Malagana, corresponde a una figura sin caracteres sexuales definidos, que representa a un recipiente con doble vertedera unidas por un asa sobre la cabeza, que muestra el ojo derecho cerrado o ausente.

Esta cerámica comparte con la anterior el hecho de que la patología ocular está en el ojo derecho, al igual que se ve en varias cerámicas de la cultura colombo ecuatoriana Tumaco-La Tolita, señalando con esto la relevancia que el lado derecho tenía en las culturas precolombinas y en general en todas, de considerar ese lado como masculino y de más valor

La tercera cerámica representa a una mujer con una evidente reducción del tamaño de los miembros del hemicuerpo izquierdo, llevándose la mano derecha a la boca abierta y con la cabeza dirigida hacia arriba como en un acto de gritar. (**Figura 3**). La reducción del lado izquierdo del cuerpo recuerda cómo en la producción de la cerámica Tumaco -La Tolita se asocia el lado izquierdo con lo más débil, el femenino, o por donde entran las enfermedades, como el autor tuvo la posibilidad de mostrarlo en un juego de 4 cerámicas, 3 representado el dolor, el dolor con una masa abdominal y a un hombre sobre un caimán -animal

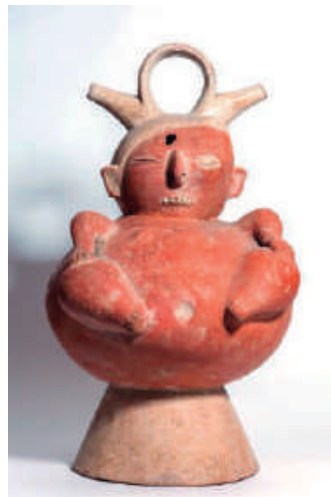


Figura 2. Fotografía tomada por Bruce Robinson Gómez Franco

del inframundo-, todos con la mano izquierda sobre la oreja ipsilateral, y un cuarto sobre un caimán con la jeta cerrada y con el sujeto encima de él, con la cuenca de los ojos vacíos y ambas manos sobre el pecho, expresión de muerte como lo creían otros muchos de la antigüedad como los egipcios, que decían que la vida entra por el lado derecho y salía por el izquierdo. (1,2).



Figura 3. Fotografía tomada por Bruce Robinson Gómez Franco

Referencias

1. Museo del Oro. Bogotá: Banco de la República. 2008.
2. Sotomayor-Tribín, H. Iconografía del dolor, la enfermedad y la muerte en la Cultura precolombina de Tumaco-La Tolita. *Medicina*. 1992;14(4):35-37.
3. Sotomayor-Tribín, H. Pensamiento analógico mítico en la interpretación del arte prehispánico de interés para la arqueomedicina y la paleopatología. *Repertorio de Medicina y Cirugía*. 2016;25(1): 59-71.

Recibido: Noviembre 27, 2020

Aceptado: Noviembre 27, 2020

Correspondencia:

Hugo Armando Sotomayor Tribín
husotri@gmail.com

ÍNDICE DE TEMAS Y AUTORES VOLUMEN 42 NÚMEROS 1-4 (128-131) AÑO 2020

Editoriales

La ruptura del contrato social de la medicina <i>José Félix Patiño Restrepo</i>	6-7
Las pandemias de la historia <i>Alfredo Jácome Roca</i>	140-142
Pandemias, información y medios: COVID-19, un ejemplo a través de la crisis <i>Diana Carolina Sotelo Rodríguez</i>	143-146
La crisis de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) en tiempos de pandemia <i>Luis Leonardo Rojas-Puentes, Andrés Felipe Cardona Zorrilla</i>	147-151
De la investigación en obesidad y COVID-19 <i>Juan Manuel Anaya</i>	381-382
El futuro de la oncología <i>Andrés Felipe Cardona</i>	516-521

Introducción

Rastros visibles del enemigo invisible: las epidemias en la historia <i>María Margarita López, Andrés Felipe Cardona Zorrilla</i>	152-167
Epidemiología de las pandemias <i>Diego Roselli</i>	168-174
Historia del cáncer y el cáncer en la historia <i>María M. López, Andrés F. Cardona</i>	528-562
Precusores de la investigación en cáncer y de la oncología <i>Christian Rolfo, Andrés F. Cardona, Alejandro Ruiz-Patiño</i>	563-580

Artículos de investigación

Calidad de sueño en estudiantes de ciencias de la salud, Universidad de Boyacá (Colombia) <i>Sandra Patricia Corredor Gamba, Alba Yanira Polanía Robayo</i>	8-18
Envenenamientos por escorpiones reportados al Centro de Información y Estudio de Medicamentos y Tóxicos (CIEMTO) de Medellín, Colombia <i>Gabriel J. Restrepo Ch., Sara M. Lastra, Darío H. Gutiérrez, María Alejandra Montoya Giraldo, Andrés Felipe Zuluaga Salazar</i>	19-27

Niveles de actividad física y adiposidad en adultos de hogares colombianos con inseguridad alimentaria <i>Hansel Mora-Ochoa, Olga L. Sarmiento, Silvia A. González, Andrés Alvarado-Segovia, Mariana Arango, Yibby Forero</i>	383-393
Relación entre la obesidad infantil y el tiempo de exposición a pantallas electrónicas <i>Julyeth Fernanda Urbano Arcos, Estefanía Beltrán Gómez</i>	394-402
La carga del cáncer a nivel mundial: patrones para la toma de decisiones <i>Marión Piñeros, Jérôme Vignat, Carolina Wiesner, Isabelle Soerjomataram</i>	640-655

Artículos de reflexión

El análisis de la onda de pulso y el riesgo cardiovascular en individuos normotensos: un ejercicio con el power lab <i>David Fernando Balaguera Quinche, Paula Andrea Balaguera Quinche</i>	28-39
Violencia y medicina sicosomática: el lenguaje del cuerpo <i>Octavio Henao-Orrego</i>	403-412
¿Consulta asistida o equipos interdisciplinarios? Reflexiones frente a la innovación en modelos de prestación <i>Ramón Abel Castaño Yepes</i>	413-424
Inmunidad y vacunación contra la COVID-19 <i>Juan-Manuel Anaya, John M. González, Vivian Villalba-Vizcaino, Pablo Patiño, Camila Rengifo, Carlos Trillos, Luis Fernando Gamboa</i>	522-527

Artículos de revisión

La pandemia de COVID-19 en Colombia: una visión desde la salud pública <i>Hernando Vargas-Uricoechea, Hernando David Vargas Sierra</i>	425-438
Interpretación de la gasometría arterial en la acidosis metabólica <i>Ariel Sosa Remón, Ana Esperanza Jeréz Álvarez, Enrique Alejandro Matos Lastre, Orlando Javier Álvarez Santisteban, Arian Jesús Cuba Naranjo, Carmen Esther Remón Chávez</i>	439-451
Evolución de la genómica tumoral <i>Andrés F. Cardona, Oscar Arrieta, Zyania Lucia Zatarain-Barron, Christian Rolfo, Alejandro Ruiz-Patiño</i> ...	656-674
Perspectiva histórica de la Oncología Gastrointestinal <i>Leonardo Rojas</i>	675-682
Neoplasias del tracto Genitourinario: historia de los grandes avances <i>Martín Angel, Albano Blanco, Federico Losco, Daniel Bustos</i>	683-692
Sarcomas: cambios en la historia <i>Anna Estival</i>	693-706

El tratamiento del melanoma: una perspectiva histórica <i>Pablo Cerezueta-Fuentes, María González-Cao, Antonio Piñero-Madrona, Sebastián Ortiz-Reina, Enrique Espinosa-Arranz, Eva Muñoz-Couselo, José Luis Manzano-Mozo, Iván Márquez-Rodas, Teresa Puértolas-Hernández, Salvador Martín-Algarra, Ainara Soria-Rivas, Alfonso Berrocal-Jaime</i>	707-721
--	---------

Reportes de Caso

Síndrome cerebeloso por criptococosis, una presentación atípica de esta enfermedad <i>Jenny Patricia Muñoz-Lombo, José Mauricio Ocampo Chaparro, Andrés Fernando Echeverry, María Eugenia Casanova Valderrama, Víctor Bravo Padilla</i>	40-45
--	-------

Cartas al editor

Vuelos espaciales: los cambios en las células cardíacas <i>Jhan Sebastián Saavedra-Torres, María Virginia Pinzón Fernández, Luisa Fernanda Zúñiga-Ceró, Gissel Viviana Ruiz Astudillo, Flor de María Muñoz Gallego</i>	452-455
---	---------

Historia de la Medicina

La historia de un subsidio: de la “ración” al “subsidio de pacientes con enfermedad de Hansen” en Colombia <i>Fernando López Díaz</i>	46-58
La plaga antonina <i>Alejandro Ruiz-Patiño</i>	175-181
La plaga de justiniano (541-542) <i>Robin Germán Prieto Ortiz</i>	182-195
La peste negra: el enemigo incorpóreo <i>María Margarita López, Andrés Felipe Cardona Zorrilla</i>	196-210
Viruela: el monstruo moteado <i>Mauricio Lema Medina</i>	211-221
Epidemias en el nuevo mundo: las pestes del siglo XVI <i>Paula Ronderos Gaitán</i>	222-225
El cólera <i>David Vásquez Awad, Luis María Murillo, Antonio Iglesias Gamarra</i>	226-239
La tercera pandemia de peste de 1855 <i>María Claudia Ortega López</i>	240-249
La fiebre amarilla: ¿de dónde venimos y hacia dónde vamos? <i>Zyanya Lucía Zatarain-Barrón, Michell del Carmen Martínez Bañuelos, Andrés Felipe Cardona Zorrilla, Óscar Arrieta</i>	250-259

Tuberculosis: tiempo sin tiempo <i>Oswaldo Borráz Gaona</i>	260-268
La dama española <i>Gloria Arias Nieto</i>	269-282
VIH/SIDA, la pandemia del cambio de milenio <i>Ángela María Ruiz Sternberg, Eduardo Barajas Sandoval</i>	283-297
Siglo XXI: el siglo de las enfermedades causadas por coronavirus, SARS / MERS / COVID-19 <i>Carlos Arturo Álvarez Moreno</i>	298-307
Epilepsia: algunas denominaciones dadas a través de los siglos <i>Leonardo Palacios Sánchez</i>	486-490
Enrique Tejera: microbiólogo responsable, honesto e incansable <i>Luis Eduardo Traviezo Valles</i>	491-498
La Gran “C”. El legado del Radium <i>María M. López, Andrés F. Cardona</i>	581-596
Nacimiento de la quimioterapia <i>Luis H. Camacho</i>	597-614
Historia oral de la oncología clínica en Colombia: entrevistas a los pioneros <i>Mauricio Lema</i>	615-631
Reseña de las instituciones que cambiaron el curso de la historia del cáncer (MDCC, MSKCC, Gustave Rousi, NCI) <i>Diana Carolina Sotelo Rodríguez</i>	632-639
Tres cerámicas de la cultura Malagana de interés en la historia de la paleopatología en Colombia. A propósito de las masas tumorales <i>Hugo Armando Sotomayor Tribín</i>	769-771

Artículos Especiales

Una aproximación a la epidemiología de la Colombia antigua <i>Hugo Sotomayor Tribín</i>	308-327
Plaga gráfica <i>Angélica María C. Zorrilla</i>	328-331
Sellos, monedas y papel moneda: historia impresa de las plagas y pandemias <i>Andrés Yepes Pérez</i>	332-344
La expedición de la vacuna de Salvany en Cartagena de Indias <i>Jaime Bernal Villegas</i>	345-352

La medicina militar en la historia de las pandemias <i>Luis Eduardo Pino Villarreal</i>	353-362
Pensamientos sobre economía de la salud y la pandemia del COVID-19 <i>Juan Guillermo Ariza Lozano</i>	363-369
Paleo-oncología <i>July Rodríguez, Jenny Ávila, Alejandro Ruíz-Patiño, Carolina Sotelo, Melissa Bravo, Maritza Bermúdez, Tatiana Gámez, Carlos Vargas, Jorge Otero, Andrés F. Cardona</i>	722-735
Secuenciación de nueva generación (NGS) y oncología de precisión <i>Gonzalo Recondo</i>	736-753
De las imágenes, El conocimiento <i>Angélica Zorrilla, Adriana Bustamante</i>	754-758
Comprensión del cáncer desde la genética <i>Alejandro Ruíz-Patiño</i>	759-768

De la Academia

Aniversario No. 146 de La Academia Nacional de Medicina de Colombia <i>Herman José Esguerra Villamizar</i>	59-61
Reconocimiento académica ejemplar 2019 académica asociada Beatriz Suárez de Sarmiento <i>Herman José Esguerra Villamizar</i>	62-66
Mural: Homenaje a la Medicina Nacional. Biografía de un mural <i>Fernando Sánchez Torres</i>	67-72
Medicina-médicos a través de la historia de Colombia <i>Herman José Esguerra Villamizar</i>	73-76
Hospitales, educación médica e instituciones de salud durante la colonia y la república en Colombia <i>Michel Faizal Geagea</i>	77-90
Medicina, médicos y cirujanos en tiempos de guerra de tierra arrasada, servidumbre y esclavitud. Una mirada actualizada <i>Hugo Armando Sotomayor Tribín</i>	91-101
Médicos de la independencia <i>Zoilo Cuellar Montoya</i>	102-108
Recomendaciones de la Academia Nacional de Medicina sobre alimentación y nutrición frente a la infección por SARS-CoV2 - COVID-19 <i>Patricia Savino Lloreda, Martha Patricia Rodríguez, Oswaldo Borrás</i>	456-485

Novedad Bibliográfica

La lepra: una enfermedad vigente <i>Martha Inírida Guerrero Guerrero</i>	109-111
Nutrición aplicada en patologías crónicas <i>Centro Latinoamericano de Nutrición</i>	112

Obituarios

Miembro Honorario. Dr. Jose Félix Patiño Restrepo <i>Remberto Burgos de la Espriella</i>	113-114
In Memoriam. José Félix Patiño Restrepo <i>Roberto Esguerra Gutiérrez</i>	115-116
In Memoriam. José Félix Patiño <i>Adolfo de Francisco Zea</i>	117-118
Miembro Honorario. Dr. Jorge García Gómez <i>Juan Manuel García Gómez</i>	119-121
Miembro Honorario. Dr. José María Salazar Bucheli <i>Elmer Escobar Cifuentes</i>	122-123
Miembro Correspondiente Extranjero Dr. Rafael Camerini-Dávalos <i>Alfredo Jácome Roca</i>	124
Miembro Honorario Dr. Stanley J. Dudrick <i>Patricia Savino Lloreda</i>	125-126
Miembro de Número Dr. Álvaro Moncayo Medina (1941-2019) <i>Academia Nacional de Medicina</i>	127
Miembro Correspondiente Carlos Medina Malo (1943-2020) <i>Academia Nacional de Medicina</i>	127
Académico Correspondiente Alberto Betancourt Arango y Académico de Número Gustavo Pradilla Ardila <i>Alfredo Jácome Roca</i>	499-500
Académico Honorario Egon Lichtemberger Salomón y Académico Correspondiente Extranjero Roger Guerra-García <i>Alfredo Jácome Roca</i>	501-502
Académico Correspondiente Hernando Villamizar Flórez <i>Ramiro Calderón</i>	503

MIEMBROS DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE COLOMBIA

Lista de Académicos por orden de Antigüedad

Miembros Honorarios residentes en Bogotá

Manuel Elkin Patarroyo M.	Jaime Arias Ramírez
María T. Forero de Saade	Adolfo de Francisco Zea
Gabriel Riveros Dueñas	Guillermo Sánchez Medina
Alonso Gómez Duque	Fernando Sánchez Torres
Gilberto Rueda Pérez	Jorge Reynolds Pombo

Miembros Honorarios residentes fuera de Bogotá

David Baltimore	Enrique Moreno González
Walter Gilbert	Luis N. Ferreira
Roger Guillemin	Francisco Kerdel Vegas
Eduardo Arciniegas	Pelayo Correa
Rodolfo Llinás Riascos	Eduardo Gaitán Marulanda
Bernard Lown	Robert H. Gifford
Yuri Belenkov	Alvaro Morales Gómez
Evgueni Chazov	Juan Ramón De La Fuente
Edmond José Yunis	Enrique Wolpert
Antonio Fernández de M.	Nubia Muñoz
James C. Stanley	Richard John Roberts

Miembros de Número Residentes en Bogotá

Ernesto Bustamante Zuleta	Marta Lucía Tamayo Fernández
Gabriel Toro González	Eduardo Álvarez Peñalosa
Tito Tulio Roa Roa	Augusto Peñaranda Sanjuán
Galo Llinás Celedón	José D. Cardona Arias
Jaime Escobar Triana	Alfonso Sánchez Medina
Gonzalo López Escobar	César Alberto Jáuregui Reina
Zoilo Cuéllar-Montoya	Hernando Matiz Camacho
Hugo A. Sotomayor Tribín	Manuel G. Uribe Granja
Herman Esquerro Villamizar	Alberto Vanegas Saavedra
Germán Gamarra Hernández	Orlando Pérez Silva
Francisco J. Henao Pérez	Mario Arturo González
Álvaro Rodríguez Gama	Alberto Vélez van Meerbeke
Jaime Fandiño Franky	David Vásquez Awad
Gabriel Carrasquilla G.	Remberto Burgos de la Espriella
Antonio Iglesias	Luis Hernán Eraso Rojas
Ricardo Salazar López	Gustavo Landazábal
José Antonio Lacouture D.	Michel Faizal Geagea

Miembros de Número residentes fuera de Bogotá

Jaime Gómez González	Darío Morón Díaz
Alfredo Jácome-Roca	Jaime Forero Gómez
Roberto Liévano Perdomo	Miguel Orticoechea Aguerre
Humberto Aristizábal Giraldo	Rafael Alarcón Velandia
Luis Rafael Caraballo García	Arnulfo Rodríguez Cornejo
Jaime Eraso López	Hernán Urbina Joiro
Jorge E. Maldonado A.	César Arroyo Eraso
Carlos Cortés Caballero	Eduardo Jaramillo
Manuela Berrocal Revueltas	Juan Daniel Ordoñez Ordoñez

Miembros Correspondientes residentes en Bogotá

Fernando Guzmán Mora	María Claudia Ortega López
Vicente González R.	Adriana Rojas Villarraga
Francisco Javier Leal Q.	Ángela María Ruiz S.
Bernardo Tirado-Plata	Arecio Peñaloza
Ángela González Puche	Luis Eduardo Fandiño Franky
Germán Durán Avendaño	Margaret Ordóñez de Danies
Jaime Alvarado Bestene	Guillermo Ortiz Ruíz
Hernando Abaúnza Orjuela	Gloria Arias Nieto
Diego Andrés Rosselli Cock	Rodolfo Vega Llamas
Ricardo Rueda Sáenz	Jesús Alberto Gómez Palacino
Ramón Abel Castaño Yepes	Oswaldo Borráez Gaona
Eduardo Londoño Schimmer	Hernando Sarasti Obregón
Francisco Núñez León	Fabio Varón Vega
Mario Bernal Ramírez	Alejandro Niño Murcia
Gustavo A. Quintero H.	Luis Fernando Giraldo Cadavid
Luis Eduardo Cavelier C.	Luis Fernando Cifuentes Monje
Camilo Uribe Granja	Germán Forero Bulla
German Riaño Gamboa	Roberto D'Achiardi Rey
Diego Soto Jiménez	Herman Redondo Gómez
Elizabeth García Gómez	Martha Patricia Rodríguez
Pablo Rosselli Cock	Alvaro Casallas Gómez
Alberto Barón Castañeda	Franklin José Espitia de la Hoz
Alberto Gómez Gutiérrez	Andrés Caballero Arteaga
Ernesto J. Otero Leongómez	Horacio Giraldo Estrada
Ariel Iván Ruiz Parra	Jorge Felipe Ramírez León
Ricardo Martín Orjuela	Enrique Ardila Ardila
Carlos Arturo Álvarez Moreno	John Mario González
Miguel Ronderos Dumit	Alejandro Casas Herrera
Luz Helena Sánchez Gómez	Édgar Montoya Ángel
Francisco José Yepes Lujan	Álvaro Adolfo Faccini
Luis Antonio Gómez Cadena	Robin G. Prieto Ortiz
Jairo Reynales Londoño	Luis María Murillo Sarmiento
Juan Manuel Anaya C.	Andrés F. Cardona Zorrilla

Miembros Correspondientes residentes fuera de Bogotá

Carlos F. Corredor Pereira	José Nader Nader
Hugo Calderón Villar	Ricardo García Bernal
Braulio Mejía	Pío Iván Gómez Sánchez
David Bersh Escobar	Zoilo Cuéllar Sáenz
Gustavo Román Campos	Ricardo Cardona Villa
Andrés de Francisco Serpa	Jaime Eduardo Bernal V.
Magdalena Serpa de Cavelier	

Miembros Correspondientes Extranjeros

George M. Halpern	Norman I. Maldonado
Juan José Gagliardino	Jorge Cervantes
José María Paganini	Pablo A. Pulido M.
Jorge Yunis	Marvin José López
Daniel Jácome-Roca	Patricio López Jaramillo
Alejandro Villalobos F.	Mario Paredes Suárez
Francisco José Mardones	Enrique M. Beveraggi
Adolfo Firpo Betancourt	Eduardo Barboza
Joaquín Salcedo Aldrete	José Rodríguez Coura
Julio Ceitlin	Rafael Muci Mendoza
Rolando Calderón Velasco	

Miembros Asociados

Felipe Guhl	Luis Alejandro Barrera A.
Álvaro Muñoz	Patricia Savino Lloreda
Beatriz Suárez de Sarmiento	Miguel de Zubiría Samper
Sonia Echeverri de Pimiento	Germán Velásquez Arango
Elmer Escobar Cifuentes	Helena Groot de Restrepo
Gonzalo Correal Urrego	

CAPÍTULOS DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

CAPÍTULO DEL ATLÁNTICO

Presidente: Julio Mario Llinás

Miembros Activos

Álvaro Peinado Vila
Armando de Hart
Carlos Barrera Guarín
Carlos Corredor Pereira
Carlos López Pinto
Carlos Tache Zambrano
Guillermo Acosta Osio
Jaime Castro Blanco
Jesús Pérez García

Ana María Segura
Julio Posada Moreno
Libardo Diago Guerrero
Teobaldo Coronado
Rubén Darío Camargo Rubio

Miembros Inactivos

Fuad Muvdi Chain
Fuad Rumie Fankini

CAPÍTULO DE CÓRDOBA

Presidente: Álvaro Bustos González

Antonio Jiménez Larrarte
Fernando Larios Díaz
Francisco Rodríguez Yances
Gabriel Milanés Gallo
Heiser Arteaga Pautt
Humberto Manuel González
Jairo Llorente Genes
Jorge Ordosgoitia Santana
Jorge Zapateiro Pérez
José A. Maroso Guzmán

José Luis Buelves B
José Luis Méndez Méndez
José Porto Valiente
Juan Carlos De Giovanni
Lázaro Pérez Estarita
Luciano Lepesqueur Gossain
Rolando Bechara Castilla
Víctor Otero Marrugo
Tatiana Espinosa Espitia

CAPÍTULO DEL HUILA

Presidente: Jimmy E. Numa Rodríguez

Abner Lozano Losada
Alberto E. Trespalacios
Alfredo Hernán Bahamón M.
Ángela Botero Rojas
Antonio Acevedo Ángel
Antonio María Cortés Segura
Camilo Perdomo Perdomo
Edgar Arboleda Correa
Efraím Amaya Vargas
Ernesto Federico Benavidez
Fravio Vargas Tovar
Germán Liévano Rodríguez
Gilberto Astaiza
Giovanny Lastra
Héctor Adolfo Polanía
Héctor Alonso Suárez
Helbert Ariza Herrera

Hernando Piedrahíta
Humberto Trujillo Bustos
Jaime F. Azuero Borrero
Jairo Galindo Monje
Jimmy E. Numa Rodríguez
Joaquín Carrera
Julio César Álvarez Q.
Luis Alberto Amaya
Luis Augusto Puentes M.
Luis Guillermo Cano
María del Pilar Peña
Nelson Alberto Castro T.
Raúl Darío Rodríguez A.
Ricardo Liévano M.
Rodrigo Lara Sánchez
Silvia Madi Buitrago

CAPÍTULO DE NARIÑO

Presidente: Filipo Morán Montenegro

Álvaro de Jesús Villota Viveros
Andrés Ricaurte Sossa
Armando Téllez Ariza
Cástulo Cisneros
César G. Arroyo Eraso
Edgar Villota Ortega
Emma Guerra Nieto
Ernesto Varela Villota
Gerardo Luna Salazar
Germán Velásquez
Guillermo Arturo Patiño Bravo
Héctor López Moncayo

Humberto Dávila Ortiz
Hugo García Valverde
Jaime A. Gavilanes Caicedo
Jaime Eraso López
Jorge Enrique Garzón Mera
Jorge Martínez
José María Corella
Leonardo Matta Rodríguez
Luis Enrique Becerra
Miguel Santacruz Guerrero
Ricardo Guzmán M.
Ulpiano de Jesús Hinestrosa

CAPÍTULO DE NORTE DE SANTANDER

Presidente: Ramiro Calderón Tarazona

Carlos Castro Hernández
Carlos A. Castro Lobo
Carlos Iván Peñaranda Gómez
Ciro A. Jurado Guerrero
Edgar Salgar Villamizar
Fernando Silva Carradini
Hernando A. Villamizar Gómez
Ilse Hartmann de Yañez
Jesús Antonio Chaustre Buitrago
Jorge Uribe Calderón
José Antonio Assaf Elcure
José Eustorgio Colmenares Ossa
José Manuel Pinzón Rojas

Julio Coronel Becerra
Luis Fernando Luzardo Melguizo
Luis Felipe Matamoros Barreto
Luis Fredy Vergel Torrents
Marco O. Fonseca González
Mario Izquierdo Sandoval
Mario Mejía Díaz
Oscar Antonio Parada Parada
Pablo Emilio Ramírez C.
Pedro León Peñaranda Lozano
Rafael Alberto Fandiño Prada
Rafael Darío Rolón Duarte

CAPÍTULO DEL QUINDÍO

Presidente: Roberto Estefan Chehab

Adonirán Correal Barrios
Alexander H. Colorado Q.
Ángela L. Londoño Franco
Arley Gómez López
Aura Sofía Arbeláez Giraldo
David Alberto Ossa Pizano
Diego Gutiérrez Mejía
Edgar Manuel Carvajal Rojas
Edgar Sabogal Ospina
Gregorio Sánchez Vallejo
Guillermo Ernesto José Ramírez C.
Gustavo Román Rodríguez
Hernán Jaramillo Botero
Jaime Sánchez Vallejo
Jairo Alberto Malagón Ortiz
Jairo Humberto Sanabria Vásquez

John Carlos Castaño Osorio
Jorge Enrique Gómez Marín
Juan Carlos Vélez Sáenz
Juan Farid Sánchez López
Luis Eduardo Gómez Sabogal
Marco Alfonso Nieto García
Néstor Ricardo Botía Silva
Omar Botero Patiño
Óscar A. Colonia Gutiérrez
Óscar A. Bonilla Sepúlveda
Patricia Landazuri
Rafael E. López Mogollón
Rafael Fernando Parra Cardona
Silvia Isaza Restrepo
Sol Patricia Castañeda Rubio

CAPÍTULO DE RISARALDA

Presidente: Fabio Salazar Jaramillo

Alberto Franco Vélez
Alberto Orduz Suárez
Álvaro Ardila Otero
Álvaro Arciniégas R.
Carlos Alberto Isaza
Carlos A. Orrego Gómez
Edgar Beltrán Salazar
Eduardo Ramírez Vallejo
Ehumir Téllez Martínez
Héctor Arteaga Pachecho

Jorge Luis Aldana
José Antonio Márquez
Juan Carlos Mesa E.
Juliana Buitrago Jaramillo
Julio E. Sánchez Arbeláez
Luis Alberto Marín Gómez
Luis Fernando Restrepo A.
María Cristina Cardona de M.
Ricardo Mejía Isaza
Rodrigo Posada Trujillo

CAPÍTULO DE SANTANDER

Presidente: Julio César Mantilla Hernández

Arnulfo Rodríguez
Boris Eduardo Vesga Angarita
Carlos Cortés Caballero
Elieth del Socorro Gómez A.
Gabriel Jesús Gutiérrez Giraldo
Gerardo González Vesga
Germán Duarte Hernández
Jaime Forero Gómez
Jesús Solier Insuasty Enríquez
Jorge L. Peña Martínez

José Luis Osma Rueda
Juan Daniel Ordóñez Ordóñez
Juan José Cañas Serrano
Luis Ernesto Téllez Mosquera
Mauricio Duarte Vergara
Miguel Ángel Alarcón
Myriam Serrano Arenas
Patricia Elvira Arria Rada
Ricardo Molina Valencia
Rosendo Castellanos Suárez

CAPÍTULO DEL TOLIMA

Presidente: Rodrigo Rubio Rubio

Edgar Estrada
Fernando Espinosa Tovar
Gentil Gómez Mejía
Jesús María Lozano Rondón
Jorge Morales Serna

José Vicente Rengifo M.
Juan Carlos Rodríguez Pulido
Juan Ruiz Schinitter
Yesid Arciniégas Arango

ACADEMIAS REGIONALES

ACADEMIA DE MEDICINA DE MEDELLÍN Presidente: Rocío Gómez Gallego

Miembros Honorarios

Alberto Mesa Vallejo	Iván Jiménez Guzmán
Ángela Restrepo Moreno	J. Iván Vargas Gómez
Carlos Santiago Uribe Uribe	J. Mario Castrillón Montoya
César Augusto Giraldo Giraldo	Jaime Botero Uribe
Darío Córdoba Palacio	Luis Alberto Correa Cadavid
Fernando Gartner Posada	Luis Germán Arbeláez Madrid
Gonzalo Restrepo Arango	Ramiro Vélez Ochoa
Guillermo Latorre Restrepo	Ramón Córdoba Palacio
Helena Espinosa de Restrepo	Rodrigo Angel Mejía
Hernando Posada González	Tiberio Álvarez Echeverri
Hildebrando Mejía Mesa	Vilma Piedrahíta De Mejía
Hugo Trujillo Soto	Yolanda Torres De Galvis

Miembros de Número

Alejandro Vélez Hoyos	Jorge Fernando Delgado Restrepo
Álvaro Cardona Saldarriaga	Jorge Vasco Posada
Carlos Alberto Gómez Fajardo	Luis Fernando Gómez Uribe
Carlos Arturo Aguirre Muñoz	Marcos Restrepo Isaza
Carlos Lerma Agudelo	Mario Melguizo Bermúdez
Fabio Sánchez Escobar	Oscar Sierra Rodríguez
Germán Campuzano Maya	Pablo Robles Vergara
Giovanni García Martínez	Rocío Gómez Gallego
Humberto Aristizábal Giraldo	Santiago Acevedo Agudelo
Humberto Martínez Urrea	

Miembros Correspondientes

Alberto Bernal Euse	José Luis Ramírez Castro
Andrés Ruiz Linares	José Rodrigo Restrepo González
Carlos José Jaramillo Gómez	Juan Carlos Restrepo Gutiérrez
Darío Alberto Sierra Moreno	Juan Esteban Gutiérrez Cadavid
Esteban Echavarría Escobar	Juan Guillermo Tamayo Maya
Fernando Londoño Posada	Lucas Bojanini Acevedo
Germán Osorio Sandoval	Luis Alfredo Villa López
Hernando Santos Gaviria	Luis Felipe Gómez Isaza
Hernani Santamaría Ortiz	Luis Fernando Arias Restrepo
Jorge Andrés Soto Jiménez	Luis Javier Castro Naranjo
Jorge Hernán Ospina Duque	Nicolás Ignacio Jaramillo Gómez

Miembros Asociados

Elmer Pinilla Galvis	Roberto Gaviria Toro
Flavio Granados Aguirre	

ACADEMIA DE MEDICINA DE CARTAGENA Presidente: Darío Morón Díaz

Miembros Honorarios

Alberto Zabaleta Lombana	Luis Yarzagaray Cogollo
Fernando Sánchez Torres	Jaime Eduardo Bernal Villegas

Miembros de Número

Aiken Betancourth Piñeres	José Abisambra Socarrás Francisco
Álvaro Monterrosa Castro	Juan Montes
Aquiles González D. Filipo	Luis Caraballo Gracia
Benjamín Blanco Martínez	Manuela Berrocal Revueltas
Darío Morón Díaz	Mario Mendoza Orozco
Emilio Juan Bechara	Miguel Ghisays Ganen
Francisco Herrera Sáenz	Pedro Pérez Rosales
Heli Hernández Ayazo	Ramiro Tenorio Tuiran
Hernán Urbina Joiro	Raúl Vargas Moreno
Jaime Barrios Amaya	Uriel Mathieu Fortich

Miembros Correspondientes

Álex González Grau	Henry Vergara Sagbinni
Carlos García del Río	Igor Bonnet Palencia
Edwin Maza Anaya	Libardo Diego Guerrero
Gilberto Suárez González	Nelson Alvis García
Gustavo Méndez Carlos	

ACADEMIA DE MEDICINA DE CALDAS Presidente: José Norman Salazar González

Miembros Honorarios

Gerardo Echeverry García	Javier Guzmán Mejía
Horacio Villegas Villegas	Jorge Vargas Gonima
Jahir Giraldo González	Mario Orozco Hoyos
Jaime Jaramillo A.	Ramiro Sierra Pérez

Miembros de Número

Ana María Matijasevic A	José Fernando Gómez Montes
Andrés I. Chala Galindo	José Fernando Gómez Rendón
Antonio Duque Quintero	José Norman Salazar González
Cecilia Correa De Ramírez C.	Natalia García Restrepo
Felipe Marulanda Mejía	Norman Ramírez Yusti
Guillermo López Guarnizo	Orlando Mejía Rivera
Hernán Calderón M.	Oscar Jaramillo Robledo
Hernán Darío Salazar	Oscar Salazar Gómez
Hernando García Zabala	Rodrigo Cardona Marín
Iván Mauricio Javela Sotelo	Bernardo Ocampo Trujillo
Jorge Raad Aljure	Adriana Del Pilar Arcila Rivero
Jorge Rafael Villamizar Rubio	Carlos Alberto Montoya Marín
José Arnoby Chacón C	

Miembros Correspondientes

Alberto Gómez Giraldo	Jorge Eduardo Duque Parra
Álvaro Vargas Vélez	Juan Manuel Giraldo S.
Bibiana Galindo Ríos	Juan Carlos Marín Marmolejo
Carlos Alfonso Polo Galindez	Julia Inés Mesa Villegas
Carlos Eduardo Gómez Vera	Luis Fernando Gómez Restrepo
Consuelo Cárdenas Z.	Luis Fernando Rendón Villegas
Consuelo González Avendaño	Luisa María Villegas Tizón
Diana María Otálvaro Trejo	Luz Emilia Restrepo Marín
Fabio Mauricio Sánchez Cano	María Isabel Gutiérrez Botero
Gabriel Eduardo Saffón Botero	Mario Figueroa Barrera
Gustavo Reyes Duque	Mauricio Calderón Marulanda
Hermann Rodríguez Hoffmann	Olga Marina Restrepo Jaramillo
Isabel Cristina Franco	Omar Mauricio Castaño Ramírez
Jaime Alberto Restrepo Manotas	Sandra Patricia Montoya
Jimmy Giovani Gómez Gómez	

ACADEMIA DE MEDICINA DEL VALLE DEL CAUCA Presidente: Luis Hernando Moreno

Miembros Honorarios Fundadores

Carlos Alberto Acevedo Vega	Óscar Gutiérrez Rodríguez
Luis María Borrero Higuera	Rodrigo Guerrero Velasco

Miembros Honorarios

Antonio José Montoya Casella	Marco Antonio Reyes Reyes
------------------------------	---------------------------

Miembros de Número

Adolfo León Vera Delgado	Luis Hernando Moreno Macías
Alfredo Rengifo Arce	Libardo Heli Bravo Solarte
César Iván Varela Hernández	Miguel Antonio Escobar Mosquera
Diego Sarmiento Marulanda	Néstor Harry Amorochio Pedraza
Héctor Mario Rengifo Castillo	Víctor Manuel Salamanca Solís
Julián Alberto Herrera Murgueitio	

Miembro Correspondiente

Carlos Hugo Moreno Macías

Miembro Asociado

Ignacio Alberto Concha Eastman

ASOCIACIONES Y SOCIEDADES CIENTÍFICAS AFILIADAS A LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Academia Colombiana de Pediatría y Puericultura

Asociación Colombiana de Cirugía

Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología

Asociación Bogotana de Perinatología

Asociación Colombiana de Alergia, Asma e
Inmunología

Asociación Colombiana de Angiología y Cirugía
Vascular

Asociación Colombiana de Cirugía de la Mano

Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía
Dermatológica

Asociación Colombiana de Endocrinología

Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva

Asociación Colombiana de Gastroenterología

Asociación Colombiana de Gerontología y Geriátría

Asociación Colombiana de Hepatología y
Coloproctología

Asociación Colombiana de Medicina Física y
Rehabilitación

Asociación Colombiana de Medicina Interna

Asociación Colombiana de Medicina Legal y Ciencias
Forenses

Asociación Colombiana de Neurología

Asociación Colombiana de Otorrinolaringología y
Cirugía de Cabeza y Cuello, Maxilofacial y Estética
facial, ACORL

Asociación Colombiana de Parasitología y Medicina
Tropical

Sociedad Colombiana de Psicoanálisis

Asociación Colombiana de Psiquiatría

Asociación Colombiana de Radiología Nacional

Asociación Colombiana de Reumatología y Psiquiatría

Asociación Colombiana de Sociedades Científicas

Asociación Colombiana de Toxicología Clínica

Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor

Corporación Centro Regional de Población – CCRP

Federación Colombiana de Asociaciones de
Obstetricia y Ginecología, FECOLSOG

Federación Colombiana de Asociaciones de
Perinatología FECOPEN

Instituto Colombiano del Sistema Nervioso – Clínica
Monserrat

Sociedad Colombiana de Anestesiología y
Reanimación

Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía
Cardiovascular

Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y
Traumatología

Sociedad Colombiana de Cirugía Pediátrica

Sociedad Colombiana de Cirugía Plástica, Estética,
Maxilofacial y de la Mano

Sociedad Colombiana de Oftalmología

Sociedad Colombiana de Pediatría

Sociedad Colombiana de Urología

Sociedad de Cirugía de Bogotá. Hospital San José

INDICACIONES PARA LOS AUTORES

Política editorial: Enfoque y alcance

La revista Medicina es la publicación científica oficial de la Academia Nacional de Medicina de Colombia. Su principal objetivo consiste divulgar el conocimiento producido por investigadores y grupos de investigación del área de la salud, sobre los diferentes enfoques: básico -biomédico, clínico, epidemiológico y de sistemas de salud; igualmente importante, es en esta revista, dar a conocer el pensamiento, la historia y tradiciones de la Academia Nacional de Medicina y de los académicos que la conforman, a través de la publicación de artículos originales en español e inglés, por lo cual sirve como medio para intercambiar conocimientos entre profesionales de la salud, estudiantes y académicos colombianos o de países hispanoamericanos.

Actualmente la revista Medicina se encuentra indexada en: REDIB de España, DOAJ de Suecia, Sprintknowledge de Rumania, LATINDEX de México, LILACS de Brasil, Ulrich's Periodicals Directory de Estados Unidos, Google Scholar de Estados Unidos, Index Copernicus de Polonia, Imbiomed de México, Hinary de Suiza y OJS.

La publicación es trimestral consistente en un volumen anual con cuatro números: enero-marzo, abril-junio, julio-septiembre y octubre-diciembre. Se publica en formato físico y digital. Los ISSN de la revista son: ISSN 0120-5498 y e-ISSN 2389-8356. Por otra parte, la abreviatura de su título es Med., la cual debe ser usada para la redacción de bibliografías, notas al pie de página, leyendas.

La revista proporciona acceso abierto a su contenido de esta manera contribuye al intercambio global del conocimiento. En este sentido, se autoriza la divulgación impresa y electrónica de los artículos publicados en ella con fines académicos o internos de las instituciones de investigación siempre que se cite la fuente. Está prohibida su reproducción con fines comerciales.

Medicina no cobra ningún valor por el envío o publicación de trabajos. Recibe artículos todos los días del año; no obstante, deben ceñirse estrictamente al cumplimiento de las normas establecidas en las Indicaciones para los autores. La revista se reserva el derecho de hacer modificaciones de forma y estilo al texto original.

Forma y preparación de manuscritos

1. Requisitos generales:

Los trabajos enviados a la revista Medicina se deben ajustar a los Requisitos uniformes para los manuscritos sometidos a revistas biomédicas establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors, disponibles en el sitio web: <https://go.gl/GzWnk8>

El trabajo se debe presentar en un documento Word tamaño carta (21,5 x 27,5 cm), dejando un margen de al menos 2,5 cm en los cuatro bordes, tamaño de letra de 12 puntos con espaciado sencillo y fuente Times New Roman. Las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. Los artículos postulados a la revista se reciben mediante la plataforma Open Journal System del portal de la revista: <http://revistamedicina.net/ojsnm/index.php/Revistamedicina> o a través del correo electrónico revistamedicina@anmdocolombia.org.co de la revista. Se reciben artículos en español e inglés.

En el envío del artículo por el portal OJS se deben realizar los siguientes pasos:

- I. Verificar el cumplimiento de la lista de requisitos que aparece en el paso 1 del envío OJS y al final de este documento.
- II. Cargar el documento.
- III. Incluir todos los metadatos del artículo: autores, filiación, correo electrónico; título, resumen, Palabras clave y referencias.
- IV. Cargar los archivos complementarios (Declaración de originalidad, Acuerdo de cesión de derechos, Declaración de cumplimiento normatividades éticas).

2. Tipos de artículos y estructura general:

Los artículos editados por la revista Medicina responden a las siguientes tipologías:

Investigación original: Artículo que presenta, de manera detallada, los resultados originales de proyectos de investigación. Debe ser un trabajo inédito que aporte nueva información sobre aspectos específicos y contribuya de manera relevante al conocimiento científico. La estructura generalmente utilizada consta de cinco secciones: introducción, materiales y métodos, resultados, discusión y conclusiones.

Artículo breve: Documento breve que presenta resultados originales finales, preliminares o parciales de una investigación científica o tecnológica que, por lo general, requiere de una pronta difusión. La estructura generalmente utilizada consta de cinco secciones: introducción, materiales y métodos, resultados, discusión y conclusiones.

Artículo de revisión: Documento resultado de una investigación terminada donde se analizan, sistematizan e integran los resultados de investigaciones publicadas o no publicadas sobre un tema específico con el fin de dar cuenta de los avances y tendencias de desarrollo en el campo. Se caracteriza por presentar una cuidadosa revisión bibliográfica de la literatura médica de por lo menos 50 referencias.

La revisión debe incluir un resumen con énfasis en el significado de los hallazgos recientes, una introducción al tema señalando hitos pasados y desarrollos presentes, describir la metodología utilizada y exponer una discusión a partir de los hallazgos realizados. La revisión debe incluir un análisis crítico de la literatura y datos propios de los autores. Responde a una estructura flexible.

Artículo de reflexión: Documento que presenta los resultados de una investigación, desde una perspectiva analítica, interpretativa o crítica del autor, sobre un tema específico en el que se recurre a fuentes originales. También se incluyen ensayos y artículos de reflexión sobre temáticas relacionadas con la medicina y el área de la salud. Responde a una estructura flexible.

Reporte de caso: Documento que presenta los resultados de un estudio sobre una situación particular con el fin de dar a conocer las experiencias técnicas y metodológicas consideradas en un caso específico; incluye una revisión breve de la literatura relevante. Junto a su postulación debe anexarse el Formato de cumplimiento de normatividades éticas. Responde a una estructura flexible.

Carta al editor: Texto en formato corto, en el que se publican trabajos experimentales y clínicos, así como puntos de vista sobre el día a día de nuestra profesión, o también posiciones críticas, analíticas e interpretativas sobre los documentos publicados en la Revista. A juicio del Comité Editorial, constituyen un aporte importante a la discusión del tema por parte de la comunidad científica de referencia. Responde a una estructura flexible.

La Academia: Texto en el que se expresa el pensamiento de la academia. Se desarrollan temáticas relacionadas con la Academia Nacional de Medicina de Colombia. Responde a una estructura flexible.

Historia de la medicina: Artículos relacionados con la historia de la medicina que se consideren aportes valiosos para las ciencias, responden a un soporte bibliográfico y argumentativo suficientemente desarrollado. Responde a una estructura flexible.

Novedad bibliográfica: Texto escrito por un experto donde se presenta y analiza de forma resumida el contenido de un libro de interés para los lectores de la revista. Responde a una estructura flexible.

Obituarios: Texto escrito por un profesional del área en homenaje póstumo a un académico. Responde a una estructura flexible.

3. Estructura y organización de los artículos:

3.1. Página inicial:

La primera página del manuscrito debe contener:

- Título del trabajo en español e inglés: debe ser conciso, pero informativos sobre el contenido central de la publicación.
- El o los autores, identificados con sus nombres y apellidos completos. Al término de cada nombre de autor debe ir un número en superíndice para identificar su filiación.
- Filiación de los autores: grados académicos (título de pregrado y último posgrado); nombre de la o las secciones, departamentos, servicios e instituciones a las que perteneció dicho autor durante la ejecución del trabajo; ciudad, país.
- Nombre, dirección, teléfono con los indicativos o códigos correspondientes, ciudad, país y correo electrónico del autor principal o el autor con el que se va a establecer la comunicación durante el proceso.
- Fuente de apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación (beca), equipos, drogas, o todos los anteriores. Se debe declarar toda la ayuda financiera recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no influencia en el diseño del estudio; en la recolección, análisis o interpretación de los datos, y en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito.

3.2. Resumen:

Resumen de no más de 300 palabras de extensión que recoge los propósitos del estudio o investigación, el material y métodos empleados, los resultados principales y las conclusiones más importantes. Debe figurar la versión en español e inglés. Se debe utilizar el modelo de resumen estructurado y no emplear abreviaturas no estandarizadas.

3.3. Palabras clave:

Los autores propondrán entre 3 y 6 Palabras clave, las cuales deben figurar en la lista de los descriptores DeCS, en español, y MeSH, en inglés; accesibles en <http://decs.bvs.br/> y <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>, respectivamente.

3.4. Introducción:

Sintetiza la racionalidad del estudio y expresa el propósito del trabajo. Es recomendable solo citar las referencias bibliográficas que sean estrictamente concernientes al estudio.

3.5. Materiales y Métodos:

Dan cuenta de la selección de los sujetos estudiados: pacientes o animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. En este apartado, se identifican los métodos, instrumentos o aparatos y procedimientos empleados con la precisión adecuada para permitir a otros observadores que reproduzcan sus resultados.

Si se emplearon métodos establecidos de uso frecuente (incluyendo métodos estadísticos) es preferible nombrarlos y citar las referencias respectivas. Cuando los métodos han sido publicados, pero no son bien conocidos se deben proporcionar las referencias y anexar una breve descripción. Si los métodos son nuevos o se aplicaron modificaciones a métodos establecidos deben describirse con precisión, justificando su empleo y enunciando las limitaciones.

Siempre que se hayan realizado experimentos en seres humanos es necesario hacer explícito si los procedimientos respetaron normas éticas acordadas en la Declaración de Helsinki (actualizada en 2013) y si los casos fueron revisados y aprobados por un comité ad hoc de la institución en la cual se efectuó el estudio. Cuando lo soliciten los editores, los autores deberán adjuntar el documento de aprobación respectivo. Los estudios en animales de experimentación se deben acompañar de la aprobación por el respectivo Comité de Ética.

Asimismo es preciso identificar los fármacos y compuestos químicos empleados con su nombre genérico, sus dosis y vías de administración; y a los pacientes mediante números correlativos. En ningún caso el autor debe mencionar las iniciales de los nombres de los pacientes, ni los números de fichas clínicas del hospital. Es preciso señalar el número de pacientes o de observaciones, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación elegido previamente para juzgar los resultados.

3.6. Resultados:

Los resultados deben presentarse siguiendo una secuencia lógica y concordante. Los datos se pueden mostrar en tablas o figuras, pero no simultáneamente en ambas. Se pueden destacar las observaciones importantes en el texto evitando repetir los datos que se presentan en las tablas o figuras. El autor debe evitar mezclar la presentación de los resultados con la discusión, la cual se debe incluir en la sección respectiva.

3.7. Discusión:

Se deben discutir aquellos aspectos nuevos e importantes que aportan el artículo y las conclusiones que se proponen a partir de ellos. Es preciso hacer explícitas las concordancias o discordancias de los hallazgos con las limitaciones comparándolas con otros estudios relevantes. Es pertinente buscar que las conclusiones correspondan con los propósitos del estudio propuestos en la Introducción. Es recomendable evitar formular conclusiones que no estén respaldadas por los hallazgos.

3.8. Conflicto de interés:

Indique si los hay o no.

3.9. Financiación:

Indique si la hubo o no.

3.10. Agradecimientos:

Expresa el agradecimiento a las personas e instituciones que hicieron contribuciones sustanciales al trabajo. Los autores son responsables por la mención de personas o instituciones a quienes los lectores podrían atribuir un apoyo a los resultados del trabajo y sus conclusiones.

3.11. Referencias:

Recoge las referencias en el orden en que se las menciona por primera vez en el texto. Se identifican mediante números arábigos escritos entre paréntesis al final de la frase o párrafo en que se les alude. Las referencias que sean citadas únicamente en las tablas o en las leyendas de las figuras se deben numerar en la secuencia que corresponda a la primera vez que se citen en el texto. No se aceptan referencias no publicadas. Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

El formato de citación es el aceptado por el International Committee of Medical Journal Editor (ICMJE) en los Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (normas Vancouver). Se recomienda incluir los números DOI. Pueden verse ejemplos en el siguiente link: <https://goo.gl/XdCdmS> o en el manual de citación disponible en la página web de la revista.

En el caso de los artículos de revisiones, estos deben tener un mínimo de 50 referencias.

3.12. Tablas:

Cada tabla debe presentarse dentro del documento e inmediatamente después de mencionarla, no al final del documento a manera de apéndice; numérelas en orden consecutivo y asígneles un título que explique su contenido sin necesidad de buscarlo en el texto. Sobre cada columna coloque un encabezamiento corto o abreviado. Para todas las abreviaturas no estándar, y cuando se requiera, use notas aclaratorias y agréguelas al pie de la tabla. El formato de presentación es en borde sencillo y la misma fuente del texto. Se aceptan seis tablas o figuras como máximo. Se recomienda citar en caso que no sea una elaboración propia y si lo es debe figurar explícitamente.

3.13. Figuras:

Se denomina figura cualquier ilustración que no sea tabla (p. ej. gráficos, radiografías, electrocardiogramas, ecografías, fotografías, dibujos, esquemas, etc.). Los gráficos deben ser dibujados por un profesional, o empleando un programa computacional adecuado, pues se deben presentar con una resolución mínima de 300 dpi. Las figuras deben aparecer tanto en el texto, inmediatamente después de ser nombrada, como en un archivo adjunto en blanco y negro cuando sea posible. Las letras, números, flechas o símbolos deben ser claros, nítidos y tener un tamaño suficiente para que sean legibles cuando la figura se reduzca de tamaño en la publicación. Los títulos y leyendas no deben aparecer en la figura, sino que se incluirán debajo de la misma.

Los símbolos, flechas o letras empleadas en las fotografías de preparaciones microscópicas deben tener tamaño y contraste suficientes para distinguirlas de su entorno. Cada figura debe citarse en el texto en orden consecutivo. Si una figura reproduce un material ya publicado se debe señalar la fuente de origen y es preci-

so obtener permiso escrito del autor y del editor para reproducirla en el trabajo. Las fotografías de personas deben cubrir parte(s) de su rostro para proteger su anonimato, de lo contrario el autor debe enviar copia de la carta de autorización para su publicación.

3.14. Unidades de medida:

Es recomendable utilizar unidades correspondientes al sistema métrico decimal y seguir las aceptadas internacionalmente.

4. Formatos: 4.1 Declaración de originalidad; 4.2 Garantías y cesión de derechos; 4.3 Declaración de cumplimiento normatividades éticas; 4.4 Carta remitioria:

Ambos documentos deben ser entregados junto con el original, cualquiera sea su naturaleza: artículo de investigación, caso clínico, artículo de revisión, carta al editor, u otra, proporcionando los datos solicitados, la identificación y firmas a mano de los autores. Estos formatos están disponibles en español e inglés y los puede descargar desde la plataforma de la Revista Medicina o los puede solicitar a través del correo electrónico: revistamedicina@anmdecolombia.org.co

5. Sobre la evaluación por pares:

Los trabajos presentados son sujetos inicialmente a una evaluación por parte de los editores, quienes determinan si cumplen con los requisitos generales para ser sometidos a publicación, señalados en el apartado Indicaciones para los autores. Posteriormente, son revisados por el Comité Editorial de la revista. En todo caso, los artículos deben ser inéditos y no se aceptan traducciones de artículos ya publicados en otras revistas. Una vez certificado el cumplimiento de los requisitos formales, los documentos se someten a evaluación por pares académicos en la modalidad de doble ciego. La nómina de árbitros consultados para el volumen se publica una vez al año en el número final.

Durante el proceso, los editores y el Comité Editorial asigna dos o más pares evaluadores expertos en las temáticas desarrolladas en cada artículo. El plazo máximo para la emisión del concepto por parte de los pares es de 20 días calendario a partir de la aceptación de la solicitud de evaluación. Si la recomendación de los pares al Comité Editorial es no publicar el artículo, el Comité estudia los motivos y puede avalar el concepto o no. En caso de no aceptar el artículo, se notificará a los autores y se les hará envío de los conceptos para su consideración. Para ser aprobado, el artículo deberá contar con mínimo dos conceptos aprobatorios (publicar con cambios, publicar sin modificaciones). En caso de disenso entre dos conceptos, se enviará el material a un par académico extra para tomar una decisión final: aceptar o rechazar. Una vez se cuenta con las dos evaluaciones, se enviarán los conceptos al autor para realizar las adecuaciones a que haya lugar; el autor y el editor gozan de la libertad para aplicar aquellos cambios que consideren relevantes. Una vez recibidas las evaluaciones se contará con un plazo máximo de cinco días calendarios para realizar la corrección del texto.

Una vez recibido el artículo con cambios, será revisado nuevamente por los editores y se le informará al Comité Editorial para su aprobación final. Posteriormente, se envía el artículo al proceso de corrección de estilo y diagramación, tras lo cual, se les compartirá a los autores para su visto bueno. Los autores deberán responder en un plazo no mayor a tres días calendario.

CONTENIDO/CONTENTS

Editorial / Editorial

El futuro de la oncología <i>Andrés F. Cardona</i>	516
--	-----

Artículo de Reflexión / Deeper insight paper

Inmunidad y vacunación contra la COVID-19 <i>Juan-Manuel Anaya, John M. González, Vivian Villalba-Vizcaíno, Pablo Patiño, Camila Rengifo, Carlos Trillos, Luis Fernando Gamboa</i>	522
--	-----

Introducción / Introduction

Historia del cáncer y el cáncer en la historia <i>María M. López, Andrés F. Cardona</i>	528
---	-----

Precursores de la investigación en cáncer y de la oncología <i>Christian Rolfo, Andrés F. Cardona, Alejandro Ruiz-Patiño</i>	563
--	-----

Artículos históricos / Historical items

La Gran “C”. El legado del Radium <i>María M. López, Andrés F. Cardona</i>	581
--	-----

Nacimiento de la quimioterapia <i>Luis H. Camacho</i>	597
---	-----

Historia oral de la oncología clínica en Colombia: entrevistas a los pioneros <i>Mauricio Lema</i>	615
--	-----

Reseña de las instituciones que cambiaron el curso de la historia del cáncer (MDCC, MSKCC, Gustave Rousi, NCI) <i>Diana Carolina Sotelo Rodríguez</i>	632
---	-----

Perspectiva del diagnóstico y tratamiento del cáncer / Cancer diagnosis and treatment perspective

La carga del cáncer a nivel mundial: patrones para la toma de decisiones <i>Marión Piñeros, Jérôme Vignat, Carolina Wiesner, Isabelle Soerjomataram</i>	640
---	-----

Evolución de la genómica tumoral <i>Andrés F. Cardona, Oscar Arrieta, Zyanía Lucía Zatarain-Barron, Christian Rolfo, Alejandro Ruiz-Patiño</i>	656
--	-----

Perspectiva histórica de la Oncología Gastrointestinal <i>Leonardo Rojas</i>	675
--	-----

Neoplasias del tracto Genitourinario: historia de los grandes avances <i>Martín Angel, Albano Blanco, Federico Losco, Daniel Bustos</i>	683
---	-----

Sarcomas: cambios en la historia <i>Anna Estival</i>	693
--	-----

El tratamiento del melanoma: una perspectiva histórica <i>Pablo Cerezueta-Fuentes, María González-Cao, Antonio Piñero-Madróna, Sebastián Ortiz-Reina, Enrique Espinosa-Arranz, Eva Muñoz-Couselo, José Luis Manzano-Mozo, Iván Márquez-Rodas, Teresa Puértolas-Hernández, Salvador Martín-Algarra, Ainara Soria-Rivas, Alfonso Berrocal-Jaime</i>	707
---	-----

Artículos especiales / Special items

Paleo-oncología <i>Jully Rodríguez, Jenny Ávila, Alejandro Ruiz-Patiño, Carolina Sotelo, Melissa Bravo, Maritza Bermúdez, Tatiana Gámez, Carlos Vargas, Jorge Otero, Andrés F. Cardona</i>	722
--	-----

Secuenciación de nueva generación (NGS) y oncología de precisión <i>Gonzalo Recondo</i>	736
---	-----

De las imágenes, El conocimiento <i>Angélica Zorrilla, Adriana Bustamante</i>	754
---	-----

Comprensión del cáncer desde la genética <i>Alejandro Ruiz-Patiño</i>	759
---	-----

MUSEO DE HISTORIA DE LA MEDICINA

Tres cerámicas de la cultura Malagana de interés en la historia de la paleopatología en Colombia. A propósito de las masas tumorales <i>Por Acad. Dr. Hugo Armando Sotomayor Tribín</i>	769
---	-----

Índice de temas y autores 2020	772
---	-----