

MEDICINA

Vol. 43 No. 1 (132)

www.revistamedicina.net

Enero-Marzo 2021

HISTORIA DEL CÁNCER Y EL CÁNCER EN LA HISTORIA



**ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE COLOMBIA**

www.anmdecolombia.org.co

**EDICIÓN ESPECIAL
PARTE 2**

MEDICINA

ISSN: 0120- 5498 • e-ISSN 2389- 8356

Volumen 43 No. 1 (132) Enero - Marzo de 2021

Revista científica arbitrada de la Academia Nacional de Medicina de Colombia

Fundada como Revista Médica en 1873

715 ediciones, 583 de 1873 a 1967; edición No. 132 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	Luis Alejandro Barrera Avellaneda, PhD Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá
Carlos Corredor Pereira, PhD Universidad Simón Bolívar, Cúcuta	Nancy Gore Saravia, PhD CIDEIM, Cali
Edmond J. Yunis, MD Universidad de Harvard, Boston	Nubia Muñoz, MD Agencia Internacional para Investigación en Cáncer (IARC), Lyon, Francia
Jorge Reynolds-Pombo, Ing. Elect Fundación Abood Shaio, Bogotá	Rodolfo Llinás, MD, PhD Universidad de Nueva York
Martha D. Mendoza Fernández Coordinación editorial	Jenny Milena Machetá Rico Gestión editorial

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

www.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)

Biblioteca:

biblioteca@anmdecolombia.org.co

Museo de Historia de la Medicina:

museo@anmdecolombia.org.co

Impresión

Imagen Editorial

PBX: (571) 8055892

Bogotá, Marzo 2021

JUNTA DIRECTIVA

2018-2021

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

2018-2021

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

Los contenidos publicados en esta revista son responsabilidad exclusiva de los autores.

CONTENIDO/CONTENTS

Editorial / Editorial

La historia del cáncer y el cáncer en la historia

History of cancer and cancer in history

Virginia Abello 6

Introducción / Introduction

Personalidades históricas de la radioterapia

Historical personalities of radiotherapy

Álvaro Muñoz 11

Personalidades históricas de la cirugía oncológica

Historical Personalities in Surgical Oncology

Carlos García-Lozano, Álvaro Sanabria 18

Artículos históricos / Historical Articles

Herencia de la II Guerra Mundial al estudio del cáncer

Legacy of World War II to the Study of Cancer

Luis Eduardo Pino..... 27

Historia de la oncología médica en el Perú

History of medical oncology in Peru

Carlos Vallejos Sologuren, Henry Gómez Moreno, Luis Mas López 34

Hacia una lectura crítica y comprensiva de la historia del Instituto Nacional de Cancerología

Towards a critical and comprehensive reading of the history of the National Cancer Institute

Manuel Vega Vargas, Carolina Wiesner Ceballos, Néstor Miranda Canal..... 42

Centros Integrales de Atención: Una perspectiva para el futuro de la atención del cáncer en Colombia

Comprehensive Care Centers: a perspective for the future of cancer care in Colombia

Yuli Licet León-Vanegas, Alejandro Jaramillo-Noguera, Silvia Riveros-García..... 56

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

Epidemiología del Cáncer en Colombia: Una transición que debemos conocer

Cancer epidemiology in Colombia: a transition we should know

Gustavo Hernández 64

De la Inmunohistoquímica o la “Revolución Marrón” al desarrollo de la biopsia líquida en patología tumoral From Immunohistochemistry or the “Brown Revolution” to the development of liquid biopsy in tumor pathology <i>Luisa Ricaurte-Archila, María del Pilar Archila-Gomez, Orlando Ricaurte-Guerrero</i>	74
Cáncer de seno: De la cirugía y el tamoxifen a la terapia dirigida en pacientes con tumores HER2 positivo y luminales Breast cancer: from surgery and tamoxifen to targeted therapy in patients with HER2 positive and luminal tumors <i>Hernán Carranza</i>	96
Historia del cáncer de pulmón: Desde Doll y Hill hasta las terapias de precisión History of Lung Cancer: From Doll and Hill to Precision Therapies <i>Oscar Arrieta, Andrés F. Cardona, Zyanía Lucia Zatarain-Barron, Christian Rolfo, Camila Ordoñez, Alejandro Ruiz-Patiño, Rafael Rosell</i>	107
Cáncer de cabeza y cuello: Una perspectiva histórica Head and Neck Cancer: A Historical Perspective <i>Juan Esteban García-Robledo</i>	140
Melanoma: más allá de la historia Melanoma: beyond history <i>Sergio Andrés Mejía Espinosa, Maycos Leandro Zapata Muñoz</i>	152
Historia del tratamiento de las neoplasias hematolinfoides desde la quimioterapia al trasplante y terapia celular History of the treatment of hematolymphoid neoplasms from chemotherapy to transplantation and cell therapy <i>Beatriz Wills-Sanín, Alexandra Gómez-Arteaga</i>	160
Artículos especiales / Special Articles	
La revolución de la inmunoterapia: Inhibidores de puntos de control inmune para el cáncer de pulmón de células no pequeñas The Immunotherapy Revolution: Immune Checkpoint Inhibitors for Non-Small Cell Lung Cancer <i>Jordi Remon</i>	176
Historia de los receptores hormonales y de la terapia hormonal en cáncer de mama History of hormone receptors and hormone therapy in breast cancer <i>Laura Margarita Bolaño-Guerra, Diana L. Rodríguez-Orihuela, Enrique Soto-Pérez-de-Celis, Yanin Chávarri-Guerra</i>	189
Perspectiva actual de la cirugía oncológica Current perspective of oncological surgery <i>Gabriel Herrera</i>	208

Historia de la nutrición y el cáncer desde Hipócrates hasta el siglo XIX History of Nutrition and Cancer from Hippocrates to the 19th Century <i>Patricia Savino</i>	214
 DE LA ACADEMIA / FROM DE ACADEMY	
Opera Prima: José Félix Patiño Restrepo, el más grande humanista de nuestro país Opera Prima: José Félix Patiño Restrepo, the greatest humanist from our country <i>Ana Paola Ríos, Andrés M. Acevedo, Samuel David Barbosa, Vanessa Collazos</i> <i>Homenaje de sus estudiantes al Dr. José Félix Patiño a un año de su fallecimiento</i>	233
Miembros de la Academia Nacional de Medicina Members of the National Academy of Medicine	236
Miembros de los Capítulos de la Academia Nacional de Medicina Members of the Chapters of the National Academy of Medicine	237
Miembros de las Academias Regionales de Medicina Members of the Regional Academies of Medicine	238
Asociaciones y Sociedades Científicas afiliadas a la Academia Nacional de Medicina Scientific Associations and Societies affiliated with the National Academy of Medicine	239
Indicaciones para los autores Instructions to authors	240

LA HISTORIA DEL CÁNCER Y EL CÁNCER EN LA HISTORIA

Virginia Abello¹

“La enfermedad es el lado oscuro de la vida, una ciudadanía más onerosa. Cualquiera que nace tiene ciudadanía doble, en el reino de los sanos y en el reino de los enfermos. Aunque todos preferimos usar solo el pasaporte bueno, tarde o temprano cada uno de nosotros, al menos en el último suspiro, estaremos obligados a identificarnos como ciudadanos de ese otro sitio.”

Susan Sotang (1)

La historia del cáncer y en general la historia de la enfermedad, es la forma más certera de historia de la humanidad, la que no se puede ocultar, manipular ni evitar. Los seres humanos somos los únicos animales del mundo que podemos manipular y cambiar el entorno. Eso es lo que nos hace distintos a los otros habitantes del planeta, que solo pueden padecer nuestros desastres, pero la enfermedad y en particular el cáncer es una partida que nunca podremos ganar definitivamente. Pase lo que pase, la sabia naturaleza se encargará de que quepamos en este pequeño espacio de universo; no podemos vivir en el planeta para siempre o no cabríamos ni siquiera en la inmensidad del cosmos. Tenemos que hacer apoptosis como nuestras células, de alguna manera; el cáncer es tal vez, la más cruel de todas las formas de hacerlo,

aquella que brutalmente reemplaza todas las demás que a través de la historia de la humanidad hemos logrado esquivar.

A pesar de la mejoría en la supervivencia del cáncer – que menciona el Dr. Cardona en su artículo que abre la edición anterior de la revista Medicina– en países de ingresos altos el enemigo sigue ahí para la mayoría del planeta, sin muchos cambios en la mortalidad. También el cáncer ha sido un retrato de las desgracias de la humanidad a través del tiempo; más que nunca, ahora que la mejoría de los desenlaces es altamente dependiente de tecnologías cada vez más costosas.

Una de las más grandes tragedias de nuestro tiempo es el crecimiento de la inequidad: a medida que el mundo avanza en todos los campos, las brechas crecen en vez de disminuir y la salud no es una excepción; basta con ver las cifras de la OMS sobre las principales causas de muerte en el mundo. En los países de altos ingresos, sus ciudadanos mueren de infartos, Alzheimer y accidentes cerebro vasculares, el cáncer de colon y recto aparece en el séptimo lugar; mientras tanto, en los países de bajos ingresos siguen estando dentro de las primeras diez causas de muerte las condiciones neonatales, las infecciones respiratorias bajas, la diarrea, la malaria, la tuberculosis, la cirrosis, el SIDA y se asoma tímidamente la diabetes, sin

1 Departamento de Hematología, Clínica del Country, Bogotá, Colombia. Presidente de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO). Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá, Colombia.

ninguna evidencia del cáncer (2). Estamos hablando del 2019, no del siglo XIX. Estas cifras demuestran que el cáncer irá compensando las muertes por otras causas que vamos logrando evitar. Además, estos datos delinean dos mundos, el de los que logran evitar las muertes prevenibles y el de los que no. La humanidad no ha encontrado una manera de acercarnos. El futuro de nuestra salud, más que nunca, es altamente dependiente del lugar donde nacimos y el puesto que ocupamos en ese lugar. Si contraemos cáncer, nuestros desenlaces dependerán de decisiones muchas veces caprichosas de quienes lo hacen por nosotros; quienes deben destinar recursos para cuidarnos suelen tener otras prioridades. En la medida en que cuidarnos se vuelve más costoso, algunos seremos mucho más vulnerables que otros.

La humanidad ha pasado de la época en que se creía que Hipócrates acuñó el término “karkinoma” carcinoma y la teoría humoral a la era de las terapias dirigidas, terapia celular y la inmunoterapia, entre otras (3). Los artículos de este número y el anterior ilustran en forma hermosa la historia de la enfermedad y los protagonistas de estos cambios, pasando por la radioterapia (4), la quimioterapia (5) y demás tratamientos del cáncer. Científicos de toda índole y sus historias personales, están detrás de los avances de los que dispone hoy la humanidad.

Disculparán los lectores mi sesgo natural a la hematología, pero no puedo dejar de mencionar la historia de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) como paradigma de lo que ha sucedido en la historia del cáncer. El tratamiento de neoplasias hematológicas ha liderado del desarrollo de muchas terapias contra el cáncer. La mostaza nitrogenada, que se descubrió por accidente después de la Segunda Guerra Mundial (5), se utilizó inicialmente en pacientes con linfoma de Hodgkin y leucemias linfoides. El Metotrexate y la Adriamicina se usaron inicialmente en las leucemias de los niños (6). El Imatinib fue desarrollado para tra-

tar la LMC y se convirtió en un paradigma del objetivo de pasar de las terapias genéricamente destructivas (quimioterapia o radioterapia) a las terapias dirigidas a los eventos patogénicos moleculares en cáncer. Lograrlo requiere entender el mecanismo mismo que desencadena la enfermedad, por lo tanto, el desarrollo de estas nuevas terapias reta como nunca a volcarse a las ciencias básicas. En el caso de la LMC, después de siglos de oscurantismo, dos personajes que trabajaban en Filadelfia, Peter Nowell y David Hungerford, en 1960 describieron una anomalía cromosómica que se repetía en forma consistente en todos los pacientes con el padecimiento. Fue esta la primera vez que la genética se ligó específicamente con una enfermedad neoplásica y fueron ellos los primeros que sugirieron una relación causa-efecto entre genética y cáncer (7). Este hallazgo abrió la puerta para que 13 años después, “la matriarca de la genética del cáncer moderna” (8), Janet Rowley, demostrara que ese “Cromosoma Filadelfia” correspondía a un intercambio de material genético entre el cromosoma 22 y el cromosoma 9, descubrimiento que fue inicialmente recibido con escepticismo; ella misma solía decir: “Me convertí en una especie de misionera, predicando que las anomalías cromosómicas eran importantes y que los hematólogos deberían prestarles atención”. Esta mujer, que además crió cuatro hijos, llevaba parte de su trabajo a casa, donde sobre la mesa del comedor extendía los cromosomas recortados de fotos que tomaba con el microscopio fluorescente de los cariotipos de pacientes con leucemia, mientras cuidaba sus hijos (9). Al localizar oncogenes en un sitio específico en los cromosomas se pudo reconocer que el c-ABL que se encuentra normalmente en el cromosoma 9, se transloca al cromosoma 22 en los pacientes con LMC. A este hallazgo siguió la descripción de los mecanismos moleculares de acción del gen de fusión BCR-ABL y la identificación de las vías de señalización afectadas por la actividad tirosin-kinasa del gen; por último, terminó en el desarrollo del Imatinib (ST1571) por Brian Druker a finales

de los años 90, en el cual intervinieron muchos otros investigadores (6). El Imatinib cambió para siempre la historia de la LMC y el cáncer, hasta el punto que hoy es una enfermedad crónica, con expectativa de vida similar a la de la población general, siempre y cuando el paciente tenga acceso a la medicación (10). La prevalencia de la enfermedad aumenta en la medida en que las personas con diagnóstico de LMC mueren menos, por lo que se estima que para 2027 habrá 20.000 personas adicionales viviendo con LMC, lo que se traduce por otra parte en un reto en términos de costo para los sistemas de salud del mundo (11). De hecho, los tres medicamentos más utilizados para su tratamiento (Imatinib, Nilotinib y Dasatinib), hacen parte de los 35 medicamentos que concentran el 80% del gasto en tratamiento de cáncer en el mundo (12). Traigo a colación este cuento, no solo por mi claro sesgo personal (incluye la hematología, una mujer además madre y la LMC), sino porque resalta algunos puntos sin los cuales no se puede analizar la historia del cáncer:

- La historia del cáncer es también la historia personal de cada uno de quienes han dedicado su vida a investigarlo y tratarlo, además de la de quienes lo han sufrido. No se pueden desligar sus biografías de lo que sucedió con el cáncer en el mundo y tampoco en Colombia. Las entrevistas del Dr. Lema en el número anterior de esta revista así lo deja en claro (13).
- El papel de las mujeres en la historia de cáncer es innegable; Marie Curie desde luego es la primera que viene a la mente, una polaca, impresionante para su época, madre de dos hijas (Irene e Eve), que junto a su esposo Pierre fue pionera en el estudio de la radioactividad y murió precisamente por esa causa muchos años después de él. Pero son muchas otras; Jane Cooke pionera de la quimioterapia, Jimmie Holland la madre de la psicooncología, Elisabeth Blackburn Premio Nobel de Medicina, quien descubrió la telomerasa, Gertrude

Elion quien desarrolló el primer tratamiento para leucemia, Shirley Nolan quien por amor a su hijo Anthony, fundó el primer registro de donantes no familiares en el mundo; desde luego Janet Rowley y tantas otras famosas y anónimas que lidiaron con la exclusión, el machismo que solía reinar en la medicina, la ciencia y el peso de sus propias vidas privadas.

- La historia del cáncer no es solo la de los medicamentos y los médicos; es la de la anatomía, fisiología, patología, genética, química, física, psicología y tantas otras disciplinas sin las cuales no hubiéramos llegado a donde estamos.
- Por último, el costo de la tecnología para tratar el cáncer se hace cada día más grande, amenazando echar por tierra mucho de lo alcanzado para una gran parte del mundo que no puede pagarlo. Un estudio de IQVIA mostró que el gasto en cáncer aumentó de US\$96 billones a US\$133 billones entre 2013 y 2017. Estos gastos se concentran en un puñado de medicamentos novedosos; la mitad inferior de los medicamentos aprobados (ordenados por precio), representan solo el 2% del gasto total; 35 medicamentos concentran el 80% del gasto. Para 2017, el crecimiento del gasto en bloqueadores del PD1/PD-L1 contribuyó en una quinta parte del aumento del costo en cáncer en Estados Unidos. La inmunoterapia también contribuyó al aumento significativo del gasto en medicamentos oncológicos, y que decir del surgimiento y comercialización de la estrategia de células CAR-T que en su versión comercial cuesta US\$475.000 por paciente.

Como lo mencioné al principio, la inequidad empeora en la medida en que los tratamientos se hacen más costosos, dividiendo al mundo entre quienes pueden y no pueden acceder a ellos. Sin ir muy lejos y volviendo al tema de las neoplasias hematológicas en Colombia, nuestros propios datos nos permiten demostrar el impacto que tienen las barreras de acceso

al tratamiento en los desenlaces en cáncer. Sería muy largo analizar las causas de estas diferencias, que son muchas, pero es evidente que el costo del tratamiento juega un papel considerable. En el caso del Mieloma, con otros grupos de Latinoamérica, se mostró cómo hay una diferencia en los desenlaces en los pacientes entre el sistema público y privado en la región (15). En Colombia, solo el ISS (Índice Pronóstico Internacional) al diagnóstico y el acceso a trasplante autólogo se relacionaron con la supervivencia global a 5 años. Solo un vergonzoso 30% de los pacientes que deberían recibir trasplante de consolidación en primera línea lo hicieron (16).

En LMC los únicos factores pronósticos significativamente relacionados con la supervivencia libre de progresión (SLP), fueron el SOKAL (media SLP: 57 meses en riesgo bajo e intermedio vs. 39 en alto riesgo; $p=0,012$) y el tipo de aseguramiento (media SLP 70 meses para el contributivo vs. 57,7 para el subsidiado; $p=0,003$).

Globalmente es imperioso buscar una solución que haga real la mejoría de la supervivencia en cáncer para la mayoría de la población. Como hematóloga y científica me siento emocionada y agradecida de vivir en una época en que nunca –como antes– podemos soñar con ganarle a la naturaleza la lucha contra la muerte por cáncer, en un número cada vez más grande de pacientes afortunados. Creo que muchos de nosotros nos sentimos como niños en juguetería al leer las maravillas que ha traído consigo esta nueva era de la terapia dirigida, celular e inmunoterapia. Como habitante del mundo, me siento avergonzada con ese otro mundo, no muy lejos de mi casa, que todavía se muere de diarrea, mientras yo formulo medicamentos que cuestan millones de pesos cada mes u ordeno un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Es un imperativo moral encontrar una solución a la creciente inequidad de acceso a estas nuevas terapias, esa discusión puede ser objeto de otra revista entera.

Referencias

1. Mukherjee S. El emperador de todas las enfermedades. Una biografía de cáncer. Editorial Scribner. 2011
2. Las primeras 10 causas de muerte. [Internet] OMS. 2021 [consultado 21 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
3. López, M y Cardona, A. Historia del cáncer y el cáncer en la historia. Med. 2020;42(4):528-562.
4. López, M y Cardona. La gran "C". el legado del radium. Med. 2020;42(4):581-596.
5. Camacho, LH. Nacimiento de la quimioterapia. Med. 2020;42(4):597-614.
6. Druker, B. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. Blood. 2008;112(3):4808-4817.
7. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. Science. 1960;132:1497.
8. Duker B. Janet Rowley (1925–2013): Geneticist who discovered that broken chromosomes cause cancer. Nature. 2014;505(7484): 484.
9. Janet Rowley, cancer genetics pioneer, 1925-2013. [Internet] Chicago News. 2021 [consultado 21 marzo 2021]. Disponible en: <https://news.uchicago.edu/story/janet-rowley-cancer-genetics-pioneer-1925-2013>.
10. Bower, H, Björkholm, M, Dickman P, Höglund M, Lambert P, Andersson T. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. J Clin Oncol. 2016;34(24):2851-2857
11. Tadwalkar, S. The global incidence and prevalence of chronic myeloid leukemia over the next ten years (2017-2027).[Internet]. Longdom. 2021 [consultado 21 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.longdom.org/proceedings/the-global-incidence-and-prevalence-of-chronic-myeloid-leukemia-over-the-next-ten-years-20172027-38327.html>.
12. Global Oncology Trends 2018 [Internet]. Iqvia.com. 2018 [consultado 21 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2018>.
13. Lema, M. Historia oral de la oncología clínica en Colombia: entrevistas a los pioneros. Med. 2020;42(4):615-631.
14. Peña, C. Schutz N, Bove V, Villano F, Osorio R, Chandra M et al. Unequal Outcomes in Transplant Eligible Patients with Multiple Myeloma in Latin America: Differences between Public and Private Centers. Blood. 2019;134(Supplement 1):5497

15. Abello, V, Sossa C, Idrobo H, Quintero G, Mantilla W, Galvez K et al. Multiple Myeloma Multicenter Registry in Colombia: The Impact of Autologous Stem Transplantation on Overall and Disease-Free Survival. *Blood*. 2020;136 (Supplement 1):47–48.
16. Polo V, Melo C, Peña A, Solano M, Gómez R, Quintero G et al. CML-319 Impact of Insurance Differences in Outcomes in Colombian Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20:S240-S241.

Recibido: Marzo 24,2021

Aceptado: Marzo 25,2021

Correspondencia:

Virginia Abello
virginia.abello@gmail.com

PERSONALIDADES HISTÓRICAS DE LA RADIOTERAPIA

Álvaro Muñoz¹

Resumen

La radioterapia (RT) es una modalidad de tratamiento basada en el uso de rayos de alta energía o sustancias radiactivas para las células tumorales con el fin de detener su crecimiento y división. La RT, utilizada sola o en asociación con diferentes tratamientos, ha sido una herramienta útil para tratar el cáncer durante más de 100 años. Además, hoy en día, es una importante herramienta terapéutica para el control de diferentes neoplasias. Se estima que alrededor de dos tercios de todos los pacientes con cáncer recibirán RT como tratamiento único o como parte de un protocolo terapéutico más complejo. Antes de la llegada de los haces de partículas ionizantes, la medicina tenía pocas opciones para tratar algunas enfermedades malignas y benignas. El escenario cambió rápidamente después del descubrimiento de los rayos X en 1895 por Wilhelm Conrad Röntgen. Antes de comprender las propiedades físicas de los rayos X y sus efectos biológicos, un año después de su descubrimiento, Emil Herman Grubbe utilizó los rayos X para tratar a una paciente con cáncer de mama. Ese mismo año, Antoine Henri Becquerel comenzó a estudiar el fenómeno de la radiactividad y a profundizar en las fuentes naturales de radiación. En 1898, María Sklodowska-Curie y su esposo Pierre Curie descubrieron el radio como fuente de radiación. Solo tres años después, Becquerel y Curie informaron sobre los efectos fisiológicos del radio. Desde entonces, hemos introducido sofisticados tratamientos sistematizados que permiten el desarrollo de dispositivos para la administración conformacional de la radioterapia - 3D (radioterapia estereotáctica) que permite tratar de manera más eficaz y segura los pacientes. El nuevo milenio vio la afirmación de la radioterapia estereotáctica, especialmente para el tratamiento de metástasis, y la introducción de la RT adaptativa (ART), una forma particular de radioterapia guiada por imágenes (IGRT), que consiste en replanificar y en ocasiones optimizar la técnica de tratamiento, cuando sea clínicamente relevante. Esta revisión muestra una breve descripción histórica de la radioterapia a través de sus personalidades.

Palabras clave: *radioterapia; evolución histórica; opción terapéutica; cáncer.*

¹ Departamento de Radioterapia, Instituto de Cáncer Carlos Ardila Lülle – ICCAL, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

HISTORICAL PERSONALITIES OF RADIOTHERAPY

Abstract

Radiotherapy (RT) is a treatment modality based on high energy rays or radioactive substances to damage tumoral cells and halt their growth and division. RT, used alone or in association with different treatments, has been a useful tool for treating cancer for more than 100 years. Also, today, it is an important therapeutic tool for the treatment of different kinds of cancer. It is estimated that about two-thirds of all cancer patients will receive RT as a unique treatment or as a part of the more complex therapeutic protocol. Before the advent of ionizing particle beams, medicine had few options for treating some malignant and benign diseases. The scenario rapidly changed after the discovery of X-rays in 1895 by Wilhelm Conrad Röntgen. Before understanding the physical properties of X-rays and their biological effects, one year later their discovery, X-rays were used by Emil Herman Grubbe to treat a patient with breast cancer. In the same year, Antoine Henri Becquerel started to study the phenomenon of radioactivity and to research natural sources of radiation. In 1898, Maria Skłodowska-Curie and her husband Pierre Curie discovered radium as a source of radiations. Only three years later, Becquerel and Curie reported on the physiologic effects of radium rays. Since then, we have introduced a more sophisticated computer allowing the development of a 3D conformal radiotherapeutic device (Stereotactic radiation therapy) to treat in more efficacy and safer ways the patients. The new millennium saw the affirmation of the Stereotactic radiation therapy, especially for the treatment of metastatic tumors, and the introduction of the adaptive RT (ART), a particular form of image-guided radiotherapy (IGRT), that consent of replanning and sometimes optimizing the treatment technique, during radiotherapy when clinically relevant. This review shows a brief historical overview of radiotherapy through their personalities.

Key words: *Radiotherapy; historical evolution; therapeutic option; cancer.*

Personalidades históricas de la radioterapia

Antes de la llegada de la terapia con rayos de partículas ionizantes, la medicina tenía pocas opciones para tratar algunas enfermedades, tanto malignas como benignas. Este escenario cambió rápidamente después de su increíble descubrimiento en 1895 por Wilhelm Conrad Röntgen, un ingeniero mecánico y físico alemán

de la Universidad de Wurzburg. El 8 de noviembre de 1895, al encontrarse trabajando en un tubo de rayos catódicos, produjo radiación electromagnética en las longitudes de onda correspondiente a los actualmente llamados rayos X. Se cree que el investigador, mientras experimentaba con los rayos catódicos, observó la misteriosa luminiscencia de un papel pintado con una sustancia fluorescente sensible a la luz. El papel se encontraba a cierta distancia de un tubo de descarga de gas con el que estaba trabajando y, aun después de

haber cubierto el tubo con cartón, la fluorescencia no disminuyó (1,2).

Roentgen reconoció de inmediato que se había topado con algo totalmente nuevo, por lo que se dedicó a investigar las propiedades de estos rayos. Ya en ese momento, se estableció que los rayos podían penetrar casi todo, incluso la mano de su esposa. Este descubrimiento hizo de Roentgen el primer ganador del Premio Nobel de Física, en 1901 (3).

Ese mismo año, Antoine Henri Becquerel, un físico francés, comenzó a estudiar otras formas de producir los rayos X, llamados rayos Roentgen en la época, sin necesidad de emplear rayos catódicos. En el curso de estos experimentos, en 1896 descubrió una nueva propiedad de la materia que posteriormente se denominó “radiactividad natural”. Este fenómeno se produjo durante su investigación sobre la fluorescencia. Al colocar sales de uranio sobre una placa fotográfica en una zona oscura, comprobó que estas emitían una radiación capaz de atravesar papeles negros y otras sustancias opacas a la luz ordinaria. Con esto demostró que esa radiación, a diferencia de la fosforescencia, no dependía de una fuente externa de energía, sino que parecía surgir espontáneamente del uranio en sí. Por estas investigaciones, compartió en 1903 el Premio Nobel de Física con el matrimonio Curie (4-6).

Esta pareja, Maria Skłodowska-Curie y su esposo Pierre Curie descubrieron el radio como fuente de radiaciones en 1898. Marie Curie fue una científica polaca nacionalizada francesa, fue la primera persona en recibir dos premios Nobel en distintas especialidades (Física y Química) y la primera mujer en ocupar el puesto de profesora en la Universidad de París. Marie Curie fue quien acuñó el término radiactividad, y describió las técnicas para el aislamiento de isótopos radiactivos, descubriendo además dos elementos (el Polonio y el Radio). Bajo su dirección, se llevaron a cabo los primeros estudios en el tratamiento de tumores con isótopos

radiactivos. Fundó el Instituto Curie en París y en Varsovia, que se mantienen entre los principales centros de investigación médica en la actualidad. Durante la Primera Guerra Mundial, se crearon los centros radiológicos para uso militar. Entre 1898 y 1902, los Curie publicaron de manera conjunta o por separado un total de 32 trabajos científicos, entre ellos el que anunciaba que cuando el ser humano se expone al radio, las células enfermas y formadoras de tumores eran destruidas más rápido que las células sanas. Marie Curie murió en 1934 a los 66 años, en el sanatorio Sancellemoz en Passy, debido a una anemia aplásica causada por la exposición a la radiación de tubos de ensayo con radio que guardaba en sus bolsillos y en la construcción de unidades móviles de rayos X (6).

Probablemente ningún otro avance en el campo de la física tuvo un impacto tan rápido en la medicina. Tan solo un año después del descubrimiento de los rayos X, ya se habían escrito un total de 49 libros y folletos y 1.044 ensayos sobre aspectos científicos y posibles aplicaciones de los rayos.

Es interesante anotar que las aplicaciones médicas se dieron mucho antes de comprender las propiedades físicas de los rayos X y sus efectos biológicos. Probablemente el primer uso terapéutico en pacientes oncológicos se dio tan solo un año después de su descubrimiento, en aplicaciones llevadas a cabo por Emil Herman Grubbe (médico americano, nacido en Chicago, 1875-1960), quien ensambló en 1896 una máquina de rayos X para tratar a una paciente con cáncer de mama recurrente. Pese a que Grubbe se atribuyó el primer uso de los rayos X en el tratamiento del cáncer, y defendió toda su vida esta afirmación, este no es un tema exento de polémica, al punto de que es el dermatólogo Leopold Freund (1868-1943), nacido en Viena, a quien se considera el fundador de la Radioterapia, pues fue el primero en publicar un reporte del uso de la radioterapia con rayos X, en el año 1897 (7). La paciente fue una niña con un gran lunar que abarcaba el

cuello y la espalda. Durante 10 días, la paciente recibió dos horas de radiaciones diarias, produciendo la cura de la lesión, pero desafortunadamente al poco tiempo le aparecieron serias lesiones cutáneas, como enrojecimiento, inflamación y ampollas, y eventualmente una gran úlcera con necrosis central (8).

Durante la primera mitad del siglo XX el uso de las radiaciones ionizantes como modalidad terapéutica fue acometido por médicos provenientes de 3 vertientes:

1. Los radiólogos generalistas.
2. Los braquiterapistas.
3. Los primeros oncólogos radioterapeutas.

Los radiólogos generalistas correspondían al grupo de médicos cuya práctica combinaba el uso de las radiaciones ionizantes para aplicaciones diagnósticas y terapéuticas, pues la práctica de la época lo permitía y los dispositivos empleados para los dos usos eran a menudo los mismos. Estos médicos empleaban ampliamente la fluoroscopia, primero para localizar la lesión a tratar, y una vez identificada, para realizar el tratamiento. La práctica de estos médicos no se limitaba al tratamiento de tumores, también realizaban tratamientos de toda suerte de procesos inflamatorios tanto cutáneos como articulares. Quizás el más destacado de los radiólogos generalistas fue Francis Williams (1852-1936), quien publicó en 1901 un texto titulado “Los rayos Roentgen en medicina y cirugía: en cuanto ayuda diagnóstica y como agente terapéutico”, en el que demostró casos de curación de carcinomas basocelulares de párpados, carcinomas escamocelulares de labio inferior, y notó la respuesta de la enfermedad de Hodgkin a las radiaciones ionizantes (9,10).

En cuanto a los braquiterapistas de la época, lo más común era que fueran cirujanos de formación (aunque los había de otras vertientes, como el propio Williams). Estos médicos empleaban Radio o Radón, conseguido en principio en Francia, para tratamientos

locales, ya fuera mediante aplicaciones por contacto, por ejemplo sobre lesiones cutáneas, aplicaciones intersticiales, como en la mama para tratar lesiones inoperables, o aplicaciones intracavitarias, por ejemplo, a nivel intravaginal para cáncer de cérvix. Uno de estos braquiterapistas fue Robert Abbé (1851-1928) quien desarrolló el método de carga posterior (8). El doctor Abbé, cirujano nacido en Nueva York, colocaba aplicadores de goma en sus pacientes sometidos a tiroidectomías para posteriormente cargarlos con tubos de Radio y así mejorar el control de los márgenes de sus resecciones. Durante este periodo diversos grupos de braquiterapistas en el Instituto Nacional de Radio en París, en el Instituto Holt de Radio, en Manchester, y en Estocolmo realizaron importantes avances en el manejo del cáncer de cérvix, consiguiendo curaciones con braquiterapia en pacientes con tumores en estadios tempranos (9).

Finalmente, para principios del siglo XX el tratamiento de los tumores ya había cautivado a varios médicos que habían hecho de esta la totalidad de su práctica: los primeros oncólogos radioterapeutas. Entre este notable grupo vale la pena destacar a los doctores Henri Coutard (1876-1950) y Albert Soiland (1873-1946). El primero fue un médico francés, veterano de la Primera Guerra Mundial, donde conoció al director del Instituto Nacional de Radio de la Universidad de París, el doctor Claude Regaud. En 1919 llegó a trabajar a dicha institución cautivado por los trabajos de Regaud sobre varios animales que demostraban que una dosis alta única de radiaciones ionizantes, con Radio o rayos X, producía radiodermatitis húmeda, pero no alteraba la espermatogénesis. Coutard intentó como solución a este problema administrar dosis menores durante el curso de varios días, encontrando que mediante esta técnica no se presentaba radiodermatitis húmeda y la espermatogénesis quedaba inhibida definitivamente. Ante estos resultados decidió aplicar la técnica en los pacientes que le consultaban por casos inoperables de carcinoma de laringe y orofaringe, demostrando la

curación de varios de ellos mediante este tratamiento fraccionado. Estos hallazgos rápidamente se tornaron una práctica común, dando origen a la radioterapia fraccionada y a lo que se conoce como el fraccionamiento convencional (11-13).

El segundo, el doctor Soiland, fue un médico norteamericano de origen noruego, quien advocó por el uso de radioterapia como tratamiento adyuvante en las pacientes con cáncer de mama, y quien también reportó su uso en el tratamiento de carcinomas de cavidad oral, cérvix y próstata. Así mismo, intentó la radioterapia intraoperatoria en 1923. No obstante, su aporte más importante fue el primer uso de rayos X de supervoltaje. En 1930 Soiland convenció a los físicos Robert Millikan y Charles Lauritsen, del Instituto Tecnológico de California, de que le permitieran realizar tratamientos con su generador de rayos X de investigación capaz de alcanzar un voltaje de 750 kV (los rayos X utilizados para los tratamientos usuales de la época se producían con un voltaje de entre 100-250 kV). El uso de estos rayos X de alta energía, y por lo tanto más penetrantes, permitía entregar dosis más altas en profundidad, pues los efectos sobre la piel eran menores. Utilizando este equipo el doctor Soiland trató en octubre de 1930 un paciente con un carcinoma de recto inoperable, el cual se encontraba vivo y asintomático a los 2 años y había recuperado 10 kg de peso (14).

Los tratamientos con radioterapia estaban limitados en estas primeras décadas del siglo XX por la respuesta cutánea ocasionada por los rayos X de baja energía utilizados en ese momento. Pese a que se utilizaban varios puntos de ingreso, a menudo los pacientes presentaban respuestas cutáneas severas que limitaban la dosis que se podía entregar en profundidad. El doctor Soiland era el único médico para la fecha que podía darse el lujo de tratar tumores profundos con dosis altas, pues no había disponibilidad clínica de equipos que produjeran rayos X de energías superiores a 500 kV (15).

Construyendo sobre lo reportado por Soiland, los doctores Franz Buschke (1902-1983) y Simeon Cantlil (1908-1959), del Instituto de Tumores del Hospital Sueco de Seattle, emprendieron la tarea de evaluar mediante las técnicas aprendidas directamente de Coutard en Francia la diferencia entre los tratamientos con ortovoltaje y supervoltaje, presentando una importante monografía en 1950 titulada "Roentgen-terapia con supervoltaje", que habría de marcar una época en la radioterapia (16). A partir de sus observaciones tempranas de que la radioterapia con rayos X producidos con voltajes superiores, y en consecuencia más penetrantes, podía ayudar a superar la limitante de dosis impuesta por las reacciones cutáneas, varios oncólogos radioterapeutas se lanzaron a buscar la forma de administrar tratamientos con energías cada vez mayores, llegando al megavoltaje. Uno de ellos, el doctor Gilbert Fletcher (1911-1992), nacido en Francia, de padre americano y madre francesa, y educado en Francia y Bélgica, decidió trabajar a su llegada al Centro de Cáncer MD Anderson en 1949 con el físico inglés Leonard Grimmett, y juntos diseñaron la primera unidad de teleterapia con Cobalto-60, aprobada por la Comisión de Energía Atómica de los Estados Unidos en 1950 y establecida como la principal unidad de teleterapia del MD Anderson a partir de 1954 (17-18). Utilizando este equipo, el doctor Fletcher y su grupo de trabajo realizaron múltiples estudios durante las próximas dos décadas, que habrían de revolucionar la práctica de la radiooncología en el mundo. Los resultados fueron especialmente sorprendentes en los pacientes con tumores del tracto gastrointestinal y en pacientes con cáncer de cérvix en estadios más avanzados que los abordados hasta la fecha por la braquiterapia. Esta unidad se expandiría rápidamente por el mundo facilitando el acceso a tratamientos de megavoltaje.

En paralelo con estos descubrimientos, otro aún más revolucionario y que llega hasta nuestros días, se estaba gestando en la costa oeste de los Estados Unidos: el acelerador lineal de uso clínico. Allí, el doctor Henry

Kaplan (1918-1984) se vinculó a la escuela de medicina de la Universidad de Stanford en 1948, donde empezó a trabajar de la mano del grupo de investigación del físico William Hansen (1909-1949), que entre 1938 y 1947 había desarrollado varios dispositivos de microondas, entre ellos el klystron, utilizado como amplificador de frecuencias de radio, y fundamental para el funcionamiento de los aceleradores lineales usados en la actualidad. Otros miembros del grupo incluyeron a los físicos Edward Ginzton (1915-1998) y los hermanos Russell (1898-1959) y Sigurd Varian (1901-1961). Este grupo desarrolló el primer acelerador lineal de uso clínico en Estados Unidos, el cual fue puesto en práctica en Stanford en 1955, con la capacidad de producir rayos X de 5 MV. Adicionalmente crearon la compañía Varian Associates en 1948, una de las primeras empresas de alta tecnología de lo que ahora se conoce como Silicon Valley, y una de las principales empresas desarrolladoras de aceleradores lineales en la actualidad. Utilizando este nuevo equipo, el doctor Kaplan pudo tratar un niño de 7 meses con retinoblastoma, el cual sobrevivió hasta la vida adulta. Es de notar que, aunque este grupo es responsable de la popularización del uso clínico de los aceleradores lineales, el primer acelerador lineal instalado en un hospital fue el instalado en el Hospital Hammersmith en Londres, en 1953 (2,17,18).

El paso del ortovoltaje al megavoltaje supuso una revolución en la radioterapia. Como resultado de esta transición fue posible entregar dosis a profundidad mucho más altas de las entregadas hasta la fecha. La primera implicación de este cambio fue la necesidad de establecer un patrón de medida para la dosis, pues anteriormente se empleaba la máxima cantidad de radiación posible, limitada tan solo por los efectos cutáneos. Con estos nuevos rayos X de alta energía, los efectos cutáneos eran a menudo despreciables, por lo que sin una unidad de dosis, empezó a presentarse el problema de entregar dosis insuficientes o exageradas en los tejidos profundos. La consecuencia

lógica fue la aparición de efectos secundarios hasta ahora inexplorados: mielitis, cardiopatías, neumonitis, fibrosis pulmonar, alteraciones gastrointestinales, entre otros. Esta situación empezó a resolverse con la introducción de conceptos para evaluar la dosis como la noción de cálculo a un punto fijo en profundidad o distribuciones de dosis medidas en rads. Así mismo, la radioterapia de megavoltaje permitió abordar tumores previamente intratables con radioterapia, fue así como se empezaron a tratar con éxito pacientes con cáncer de pulmón, esófago, vejiga, recto y próstata. En poco tiempo un porcentaje importante de los pacientes con tumores de próstata inoperables empezaron a ser curados utilizando radioterapia, para el asombro de la comunidad de urólogos. Así mismo, se utilizaron tratamientos de megavoltaje (17) aplicados a campos amplios, pensando en la enfermedad subclínica, en pacientes con enfermedad de Hodgkin, un concepto propuesto y aplicado con gran éxito y curación de pacientes en estadios tempranos por la doctora Vera Peters (1911-1993) en el Hospital Princess Margaret, en Toronto, y ratificado y defendido por el doctor Kaplan. Siguiendo estos avances se comprobó la efectividad de la radioterapia como adyuvancia en las pacientes con cáncer de mama y en los pacientes con cáncer de pulmón.

Otro progreso importante en la radioterapia se logró a fines de la década de 1990 cuando la introducción de una computadora más sofisticada permitió el desarrollo de un dispositivo de radioterapia conformal en 3 dimensiones (3DCRT), y posteriormente de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), capaces de tratar de manera más eficaz y segura a los pacientes, disminuyendo ostensiblemente las morbilidades observadas y mejorando el control tumoral. El nuevo milenio vio la afirmación de la radioterapia estereotáctica, especialmente para el tratamiento de tumores metastásicos, y la introducción de la radioterapia adaptativa (ART), una forma especial de radioterapia guiada por imágenes (IGRT), que consiente de la replanificación

durante el curso del tratamiento con radioterapia para ajustarse a los cambios en el volumen tumoral. Infortunadamente la extensión de este texto no permite describir en profundidad algunos de estos desarrollos recientes que han transformado radicalmente la forma en que la radioterapia es administrada y percibida por los pacientes, y que la han hecho cada vez más importante en el abanico de opciones terapéuticas en los pacientes con cáncer, tanto en estadios tempranos como tardíos de la enfermedad. Algunos de estos desarrollos están ocurriendo en estos momentos, y sin dudas habrán de suponer una revolución comparable a la presenciada en el paso del ortovoltaje al megavoltaje, entre estos vale la pena mencionar la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT), la inmunoradioterapia, el hipofraccionamiento en general, el uso de técnicas superiores para monitorizar el movimiento de los volúmenes a tratar y el creciente uso de nuevas modalidades imagenológicas en la planeación de los tratamientos, incluyendo el uso de imágenes funcionales como el PET-TAC. Como se vio, la historia de la radioterapia es la historia de una fascinante simbiosis entre medicina y física que continúa hasta la actualidad, para beneficio de millones de pacientes todos los años (14-16).

Referencias

1. Gagliardi R, Wilson FJ. A History of the Radiological Sciences: Oncology. [Internet]. Arrs.org. 2020 [consultado 11 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.arrs.org/ARRSLIVE/HRS>
2. Jonathan D, Tward JD, Christopher J, Anker CJ et al. Radiation Therapy and Skin Cancer. InTeched. 2012:207-246.
3. Jacobs CD. Henry Kaplan and the story of Hodgkin's disease. Stanford General Books, 2010.
4. Almond PR. Cobalt Blues: The Story of Leonard Grimmett, the Man Behind the First Cobalt-60 Unit in the USA. Springer. 2013.
5. Bush U. Wilhelm Conrad Roentgen. El descubrimiento de los rayos x y la creación de una nueva profesión médica. Revista Argentina de Radiología. 2016;80(4):298-307.
6. Rontgen WC. Über eine neue Art von Strahlen. Vorläufige Mitteilung. Sitzung: Sitzungsberichte der physikalisch-medizinischen Gesellschaft zu Würzburg. 1985;(30):132-141.
7. Grubbe EH. Priority in the therapeutic use of X-rays. Radiology 1933;21:156-162.
8. Becquerel AH, Curie P. Action physiologique des rayons de radium. Compt. Rend. Acad. Sci. 1901;132:1289-1291.
9. Lawrence EO, Livingston MS. The production of high speed light ions without the use of high voltages. Phys. Rev. 1932;40:19-35.
10. Lederman M. The early history of radiotherapy 1895-1939. Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1981;7:639-648.
11. Coutard H. Principles of X-ray therapy of malignant disease. Lancet. 1934;2:1-12.
12. Taylor L. S. History of the International Commission on Radiological Protection (ICRP) Health Phys. 1958;1:97-104.
13. Thoraues R. A. A study of ionization method for measuring the intensity and absorption of roentgen rays and of the efficiency of different filters used in therapy. Acta Radiol. 1932;15:1-86.
14. Courant ED. Early Milestones in the Evolution of Accelerators. In: Chao AW, editor. Reviews of Accelerator Science and Technology. Singapore: World Scientific. 2008;1:1-5.
15. Boone MLM, Lawrence JH, Connor WG, et al. Introduction to the use of protons and heavy ions in radiation therapy: historical perspective. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1977;3:65-69.
16. Fry D W, Harvie RB, Mullett L et al. A travelling-wave linear accelerator for 4-MeV electrons. Nature. 1948;162:859-861.

Recibido: Octubre 10, 2020

Aceptado: Diciembre 02, 2020

Correspondencia:

Álvaro Muñoz

alvaromunozp@hotmail.com

PERSONALIDADES HISTÓRICAS DE LA CIRUGÍA ONCOLÓGICA

Carlos García-Lozano MD¹, Álvaro Sanabria²

Resumen

Desde tiempos remotos el cáncer ha acompañado a nuestra especie, y los procedimientos de resección quirúrgica fueron los primeros propuestos para su control. La comprensión de la historia del cáncer permite entender el papel de la cirugía como herramienta de tratamiento. Los principales avances quirúrgicos ocurrieron durante el siglo XIX con el advenimiento de la anestesia y la antisepsia, lo que permitió realizar cirugías más complejas y radicales hasta llevar la cirugía al límite de la anatomía con la super-radicalidad del siglo XX. Actualmente, con la medicina basada en la evidencia y la integración con otras especialidades como la radioterapia y la oncología clínica, se ha logrado un sinergismo que ofrece al paciente una mayor supervivencia con menor morbilidad y mejor calidad de vida. Destacamos la vida de cuatro cirujanos y sus aportes a la cirugía del cáncer en diferentes épocas.

Palabras clave: *Historia de la medicina; cirugía general; oncología quirúrgica; personajes.*

HISTORICAL PERSONALITIES IN SURGICAL ONCOLOGY

Abstract

Since ancient times cancer has accompanied our species, and surgical resection procedures were the first proposed for its control. Understanding the history of cancer allows us to understand the role of surgery as a treatment tool. The main surgical advances occurred during the nineteenth century with the advent of anesthesia and antisepsis, which allowed more complex and radical surgeries to be performed until surgery was taken to the limit of anatomy with the super-radicality of the twentieth century. Currently, with evidence-based medicine and integration with other specialties such as radiotherapy and clinical oncology, a synergism has been achieved that offers the patient greater survival with less morbidity and better quality of life. We highlight the lives of four surgeons and their contributions to cancer surgery at different times.

Keywords: *History of medicine; general surgery; surgical oncology; famous persons.*

1. MD, Cirujano de Cabeza y Cuello. IPS Universitaria Clínica León XIII. Medellín, Colombia. Centro de Excelencia en Enfermedades de Cabeza y Cuello CEXCA, Medellín, Colombia.
2. MD, MSc, PhD, FACS. Cirujano de Cabeza y Cuello. IPS Universitaria Clínica León XIII. Medellín, Colombia. Centro de Excelencia en Enfermedades de Cabeza y Cuello CEXCA, Medellín, Colombia. Profesor titular. Departamento de Cirugía. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Cirujano de Cabeza y Cuello. Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

Introducción

La cirugía ha sido una opción de tratamiento para las enfermedades tumorales desde tiempos remotos. Se tienen registros del tratamiento quirúrgico de los tumores malignos en el papiro de Smith y el papiro de Evans en Egipto (1). No obstante, en el periodo clásico, los griegos hicieron muy pocos avances e incluso recomendaron no intervenir las enfermedades neoplásicas malignas, las cuales consideraban incurables. (1,2)

Durante el renacimiento y con los avances anatómicos de Andrea Vesalio, se mejoró el entendimiento de la anatomía humana y se llevaron a cabo intervenciones quirúrgicas para extirpar lesiones adquiridas, pero básicamente estas se limitaban a tumores pequeños y superficiales. Ambroise Paré, destacado cirujano del siglo XVI sostenía que sólo se debía intentar la resección quirúrgica del tumor si este se podía resear completamente (3).

Las cavidades internas como el peritoneo y la cavidad torácica eran santuarios inviolables para los cirujanos, y salvo contadas excepciones, quien incurría en su intervención quirúrgica era considerado un asesino. Debido a la dificultad para acceder a los órganos internos, sus afecciones eran tratadas con sustancias ingeridas o sangrías, lo que dio origen al nombre de medicina “*interna*” para referirse al estudio y tratamiento de las enfermedades de estos órganos (4-6).

Para el siglo XVIII, con la invención del microscopio, se abrió camino a una nueva rama en la que se podía visualizar la estructura celular de los tumores y la evaluación de los tejidos resecados (7). También se comprobaron asociaciones ocupacionales con el cáncer, al notar la alta frecuencia de cáncer de escroto en los niños deshollinadores en Inglaterra (8).

Los cambios fundamentales en el campo de la cirugía se presentaron en la mitad del siglo XIX con el desarrollo

de la anestesia (1846) y posteriormente con la introducción de la antisepsia (1867), lo que abrió la posibilidad de realizar intervenciones de lesiones neoplásicas en localizaciones antes impenetrables (1,9,10). Además, con la comprensión de los patrones de diseminación linfática nació la cirugía radical, el concepto de la cirugía en bloque y los vaciamientos linfáticos con William Halsted como principal exponente (6,9-13).

Ya en el siglo XX, el perfeccionamiento de los hospitales, el descubrimiento de los antibióticos y el uso amplio de las transfusiones sanguíneas permitió una mayor tolerabilidad del paciente a los grandes procedimientos y se idearon cirugías súper-radicales con la promesa de la cura definitiva del cáncer. Con estas grandes resecciones, en muchos casos la única opción o al menos la más confiable conocida hasta el momento, aumentó también la morbilidad sin una disminución significativa en la mortalidad (1).

A pesar del descubrimiento de los Rayos X desde 1895 y su uso en medicina al ver que favorecía la disminución de algunos tumores, no fue sino hasta mediados del siglo XX que su perfeccionamiento (radioterapia) permitió mayor confiabilidad en el manejo del cáncer (14). Desde la década de los 50 se inició la carrera para descubrir formas alternativas al tratamiento quirúrgico con Farber como pionero en el tratamiento de las leucemias y linfomas. Con la comprensión de los aspectos celulares y genéticos del cáncer, las estrategias de tratamiento con fármacos (quimioterapia) han venido en constante crecimiento. Muchos de estos nuevos fármacos se descubrieron por casualidad probando químicos y sus combinaciones en el laboratorio y luego en los pacientes. Sin embargo, muchas de estas sustancias no solo representaban un tóxico para las células tumorales sino también para las células sanas afectando su división celular. El desarrollo de la metodología de los ensayos clínicos controlados aleatorios, facilitó una forma racional y científica de sustentar una conducta terapéutica, poniendo en una balanza el riesgo

contra el beneficio (15-17). Debido a que los cirujanos habían dominado el tratamiento del cáncer durante siglos, se mantuvo una férrea resistencia a estas nuevas alternativas farmacológicas.

La aparición de la cirugía reconstructiva, desarrollada para tratar las mutilaciones de las guerras, fue adaptada a la cirugía oncológica, lo que permitió practicar resecciones tumorales mayores. La cirugía radical multiorgánica acompañada de reconstrucciones complejas se convirtió en el orgullo de la cirugía.

Desde entonces, la batalla contra el cáncer se dividió en dos bandos: los tumores sólidos que eran exclusividad de los cirujanos y los tumores no sólidos que eran potestad de los quimioterapeutas (aún no se llamaban oncólogos). Finalmente, en la segunda mitad del siglo XX, un cirujano (Bernard Fisher) se reveló contra la super-radicalidad de la mastectomía, introdujo los ensayos clínicos a la cirugía y combinó los dos tipos de tratamiento, lo que reconcilió los caminos que se habían ido separando (18). Esto dio lugar al manejo multidisciplinario e interdisciplinario del cáncer y permitió avanzar en estrategias de tratamiento quirúrgico que guardan un mejor equilibrio entre la morbilidad y la mejora de la calidad de vida, tales como la conservación de órgano, las cirugías funcionales y los abordajes de mínima invasión.

Actualmente comprendemos que el trabajo en equipo entre la cirugía oncológica, la radioterapia como tratamiento locorregional y la oncología clínica como tratamiento sistémico, ha tenido un impacto positivo en la supervivencia de la mayoría de los tumores malignos (19).

Con este somero contexto histórico, queremos resaltar cuatro personajes que influyeron en los avances de la cirugía del cáncer que tenemos hoy en día y que contribuyeron en diferentes épocas: Billroth, Halsted, Martin y Fisher.

Christian Albert Theodor Billroth (1829-1896)

Billroth nació en la isla de Rügen, Prusia. Su padre, un ministro luterano, falleció cuando Theodor tenía 5 años, lo que produjo que se mudara con su abuelo materno a Greifswald, Alemania. Considerado mal estudiante por sus dificultades del habla, en matemáticas y ciencias, requirió de un tutor para graduarse de la secundaria. Sin embargo, era un amante de la música y un gran pianista. Su madre lo alentó a estudiar medicina, básicamente por razones económicas y para alejarlo de la vida bohemia (20,21).

Inició sus estudios en la universidad de Greifswald, de la mano de Wilhelm Baum, y posteriormente estableció amistad con George Meissner y el fisiólogo Rudolph Wagner. Pasó un tiempo en Trieste (Italia) estudiando las terminaciones nerviosas de la anguila y regresó para terminar sus estudios en la Universidad de Berlín donde se graduó en 1852, siendo algunos de sus profesores el cirujano Von Lagenbeck, el neurólogo Romberg y el patólogo Rokitsky (20). Intentó practicar la medicina privada sin éxito y en 1853 fue nombrado asistente de Von Lagenbeck en la universidad de Berlín. Allí amplió sus estudios de anatomía patológica y se postuló como jefe de patología, pero perdió el concurso con Rudolf Virchow (21). En 1860 fue nombrado profesor de cirugía en Zúrich y allí introdujo las auditorías y la necesidad de publicar los resultados tanto buenos como malos, aplicó la estadística a la cirugía y diseñó los informes de morbilidad, pues recalca que *“los cirujanos que no pueden informar sus resultados con honestidad son como charlatanes”* (20,22). Durante su estancia en Suiza, también estudió las infecciones de la herida quirúrgica, combinó la anatomía patológica con la microbiología (nombró el género de los *Streptococcus* y estudió el efecto antimicrobiano del hongo *penicillium*) (21,23). Adicionalmente, escribió artículos de crítica musical e hizo una amistad de por vida con el músico Johannes Brahms (20,22).

En 1867 fue nombrado jefe de cirugía y director de la clínica quirúrgica de Viena. Allí desarrolló sus logros más importantes, como la primera laringectomía en 1873 (24,25) y junto con su alumno y asistente Von Czerny, avanzaron en la técnica de la esofagectomía que Czerny realizaría por primera vez en humanos seis años después (22). En 1870 se enlistó como voluntario en la guerra franco-prusiana para ampliar su experiencia en la cirugía de guerra y evaluó y mejoró los cuidados de enfermería. Pasó a la historia al realizar con éxito la primera antrectomía con anastomosis del estómago al duodeno (Billroth I), disminuyendo la diferencia de calibres al cerrar parcialmente el estómago con puntos de seda (no de catgut, como se hacía hasta ese momento). Posteriormente planteó una cirugía en dos etapas para un paciente muy débil, la primera con una gastroentero anastomosis para nutrirlo y posteriormente, la resección definitiva del tumor. Posteriormente, acortó el procedimiento a un solo tiempo quirúrgico, cerrando los bordes duodenal y gástrico, lo que constituyó la cirugía Billroth II (22). También introdujo mejoras en la educación quirúrgica con periodos de estudio más largos (21). Entre sus alumnos se destacan Czerny, Kocher, Bassini, Mikulickz, Halsted, Guusenbauer, entre otros. En 1887 sufrió una neumonía con daño pulmonar permanente que sumado a insuficiencia cardíaca fue mermando su salud y murió en 1864 a la edad de 65 años. Sus restos permanecen en Viena (22).

William S. Halsted (1852-1922)

Halsted constituye uno de los personajes más famosos y destacados dentro de la historia de la cirugía con su contribución al diseño de las residencias quirúrgicas y en especial por el desarrollo de la cirugía del cáncer de mama con la mastectomía radical. Muchas de estas ideas no fueron de su autoría, pero sí las perfeccionó y las aplicó en el desarrollo de su técnica quirúrgica.

Nacido en Nueva York como hijo de un empresario textil, su llegada a la cirugía fue casi accidental, más

por evadir su futura vida como empresario textil que por amor a la medicina. Se interesó precozmente por la anatomía y luego por la cirugía y asumió con pasión y determinación sus estudios, lo que le permitió aprobar su examen para un internado en el Hospital Bellevue en Nueva York. Complementó sus estudios en Europa con grandes exponentes de todas las ramas de la medicina, pasando por Berlín, Halle, Zúrich y Londres, lo que le facilitó la introducción de las técnicas quirúrgicas de Billroth para cáncer abdominal, entre otras (26).

En la década de 1880, a su regreso a Nueva York, inició una carrera destacada como profesor y cirujano audaz, inventivo y osado. Adoptó las técnicas europeas de antisepsia con ácido carbólico de Lister. Durante este periodo labró su fama de intrépido, de donde vienen anécdotas famosas como cuando fue llamado para atender a su hermana quien sufría hemorragias posparto y realizó una transfusión de su propia sangre (en esa época no se conocían aún los grupos sanguíneos) o como cuando fue llamado a valorar a su madre que padecía dolores abdominales y fiebre, y a quien le practicó la primera colestostomía realizada en Estados Unidos, en la mesa de la cocina de su casa (26).

Después de haber conocido en 1884 sobre la primera cirugía ocular sin dolor utilizando gotas de un nuevo anestésico local, la cocaína, Halsted probó este nuevo compuesto junto con un grupo de sus estudiantes, inyectándose para evaluar la posibilidad de anestesia regional. Pronto descubrió los efectos de infatigabilidad y estimulación que potenciaban su personalidad hipomaniaca, eliminando el cansancio o la necesidad de dormir. Con su uso crónico, sucumbió ante los efectos secundarios de este fármaco y cayó en la adicción, lo que lo obligó a internarse voluntariamente en el sanatorio Butler de Providence, donde se trataba la adicción con morfina. Al año siguiente, su amigo y reconocido patólogo William Welch, lo convocó para ir a trabajar a Baltimore en el nuevo hospital Johns

Hopkins, donde inicialmente fue propuesto como jefe de cirugía ambulatoria. En 1890 Welch y William Osler lo propusieron como jefe de cirugía. Para cuando se abrió la escuela de medicina de Johns Hopkins en 1893, Halsted fue el primer maestro de cirugía y fue aquí donde desarrolló sus conceptos sobre el uso de la cirugía en el cáncer de mama (26).

Desde su estancia en Alemania, pudo observar a Volkmann realizar cirugías más cuidadosas y extensas para el cáncer de mama, aunque era frecuente la recurrencia meses o años después. Charles Moore de Londres, frustrado por estos mismos hallazgos, comenzó a documentar las resecciones y los sitios de recurrencia, y encontró un patrón en el cual el tumor reaparecía en relación con los márgenes de resección originales y propuso ampliar y reseca más tejido. Concluyó que se requería extirpar toda la mama y que los cirujanos conservadores incurrierían en una “bondad errónea” a fin de evitar una cirugía más amplia y desfigurante (27). Halsted conocía estos trabajos que evidenciaban un patrón de diseminación progresivo y centrífugo que comenzaba en el órgano afectado y se extendía a los músculos pectorales, los ganglios axilares y desde allí hacia el hígado, los pulmones y los huesos. Así, concretó la idea que el cirujano debe interrumpir esa extensión centrífuga y cortar ampliamente todos los tejidos que se interpongan en esta propagación, una cirugía amplia que permitiera extraer el cáncer de “raíz” de donde nace el término cirugía radical. *Entre más cortaba el cirujano, más curaba*. Halsted perfeccionó una técnica de mastectomía radical en bloque que reseca la mama, los músculos pectorales y los ganglios axilares, con modificaciones técnicas como la minuciosidad en el tratamiento de los tejidos, la hemostasia exhaustiva, la reapproximación por planos y el cambio de suturas de catgut por seda. Con esto logró aumentar la supervivencia por cáncer de mama de 13 a 40%, todo un logro para su época (13,26,28,29).

Estos mismos aspectos meticulosos y perfeccionistas propios de su personalidad dieron forma a la nacen-

te cirugía americana y cambiaron para siempre la filosofía de las residencias quirúrgicas, en las que la infatigabilidad, la abnegación y la dedicación sobrehumana se constituían en los nuevos valores de un cirujano (26,27). Discípulos de Halsted como Harvey Cushing, John Finney, George Heuer y Joseph Bloodgood continuaron su legado en muchas escuelas de cirugía en Estados Unidos, llevando los principios de Halsted a otras ramas nacientes de la cirugía, donde la radicalidad se convertía en el dogma y el criterio de operabilidad dependía de si la lesión era resecable independiente de las posibilidades de curación a largo plazo (26,30).

Otra famosa contribución fueron los guantes de goma. Para aliviar la dermatitis de las manos que sufría Caroline Hampton (su instrumentadora principal y posteriormente su esposa) debido a la excesiva limpieza para sus cirugías, Halsted encargó a la compañía Goodyear unos guantes de goma a su medida. Estos eran usados únicamente por los instrumentadores, pues los cirujanos argumentaban que ellos disminuían la sensibilidad del tacto. Su uso fue popularizado por McBurney y Bloodgood cuando demostraron la disminución de las infecciones en cirugías de hernia (31). Halsted murió en 1922 luego de padecer coledocolitiasis y colangitis, fallece a causa de neumonía postoperatoria a los 69 años.

Hayes Martin (1892-1977)

Hijo de inmigrantes suecos, nació en Dayton (Iowa). Su padre murió de cáncer de estómago cuando tenía 10 años y su madre murió 5 meses después, quedando huérfano a cargo de su tía. Estudió medicina en la Universidad de Iowa, bajo la tutela del Dr. Campbell Palmer Howard, discípulo de Sir William Osler en Johns Hopkins (32). Cuando estaba en su último año de medicina, estalló la Primera Guerra Mundial y se enlistó en la armada. Fue enviado a una base naval aérea en Francia y fue nombrado comandante por un breve

periodo. Regresó a Estados Unidos en 1919 e ingresó a la residencia en el Hospital Bellevue en Nueva York. Estuvo en el *Memorial Hospital* hasta 1923 para aprender de cáncer y volvió al Bellevue donde terminó su formación en cirugía dos años después (32-34). Aquí gestó su principal contribución al cáncer. En un paciente que había sido operado previamente por un tumor de escroto y quien acudió con una masa en el pulmón, Martin argumentó, en contra de la opinión generalizada, que se trataba de un segundo primario puesto que la lesión era única. Tiempo después fue llamado para declarar la muerte de un paciente en el servicio de urgencias, que resultó ser el mismo de la discusión. Con el ánimo de confirmar su opinión, puso cortinas alrededor, tomó una aguja y una jeringa grande y dirigió la aguja donde creía que estaba la masa pulmonar hasta sentir algo firme, recolectó la muestra y la envió a patología. Diez días después, Simmers, el jefe de patología, le confirmó el diagnóstico *post mortem* de carcinoma escamoso. Martin le explicó su técnica, a la cual Simmers respondió con incredulidad. De esta forma, Simmers pasó a ser el primer patólogo en leer con éxito una biopsia por aspiración de un tumor sólido, pero se opuso a ella durante toda su vida. (32).

Martin volvió al *Memorial*, liderado por el Dr. James Ewing, patólogo, quien participaba en muchas decisiones clínicas y promocionaba el tratamiento de varios tumores con radioterapia. En esta época la radioterapia externa estaba en su etapa primitiva y se usaban principalmente semillas de radio y radón en los cánceres de cabeza y cuello. Allí convenció a Ewing sobre la utilidad de la biopsia por aspiración luego de demostrar el diagnóstico de tumor epidermoide en un paciente con una masa en el cuello. La primera publicación sobre la biopsia aspirativa se hizo en *Annals of Surgery* en 1930 (35-37). En 1934 fue nombrado jefe del servicio de cabeza y cuello. Después de la Segunda Guerra Mundial, con los avances en anestesia, transfusiones sanguíneas y antibióticos, y desilusionado por los resultados con el radio, Martin enfocó su tratamiento hacia la cirugía

agresiva del cáncer de cabeza y cuello y creó el concepto de Cirujano de Cabeza y Cuello. Retomó el vaciamiento radical de cuello, descrito por George Crile en 1906 con resección en bloque de los ganglios del cuello junto con el músculo esternocleidomastoideo, la vena yugular interna y el nervio espinal, en similitud con lo realizado por Halsted en la mama (34,38). Para 1950, se habían realizado 190 vaciamientos en el *Memorial*, iniciando una nueva era en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello con cirugías radicales. Sus principales publicaciones incluyen “*Cancer of the head and neck*” en JAMA 1948 (39), “*Neck Dissection*” en Cancer 1951 (40) y “*Radical Neck Dissection*” en Clinical Symposia en 1961 (41), artículos que se reimprimieron hasta 20 años después de su fecha de publicación original. En 1957 publicó su libro “*Cirugía de los tumores de cabeza y cuello*”, que se convierte en el estándar para los interesados en cirugía de esta área (32,42).

Martin estableció la máxima que un crecimiento asimétrico de uno varios ganglios del cuello en un adulto, casi siempre es maligna y secundaria a una lesión en la cavidad oral o la faringe. También señaló el peligro de la extirpación imprudente de un ganglio linfático para el diagnóstico, (43) pues invariablemente disminuye la posibilidad de cura (32). Entre sus contribuciones se encuentran la pinza de disección de Martin, una pinza con finos dientes para tracción de los tejidos, la fundación de la Sociedad de Cirujanos de Cabeza y Cuello y de la sociedad James Ewing, actualmente conocida como la Sociedad de Cirugía Oncológica (32). Permaneció como jefe del servicio de cabeza y cuello en el Memorial hasta su retiro en 1957 y murió en 1977 por complicaciones respiratorias luego de varios accidentes cerebrovasculares.

Bernard Fisher (1918-2019)

La teoría Halstediana de diseminación centrífuga en la que es prioridad del cirujano cortar el camino al tumor con cirugías cada vez más agresivas, mantuvo

vigente el concepto de radicalidad a super-radicalidad y ultra-radicalidad (resección de músculo pectoral, ganglios axilares y supraclaviculares, mediastinales y hasta la pared torácica en cáncer de mama) durante más de la mitad del siglo XX. El cáncer, aun en su fase inicial, era un enemigo tan fuerte que se requería una cirugía tan radical como la anatomía lo permitiera y se popularizaron frases como “entre más se corta, más se cura” o “si lo puedes cortar, lo puedes curar”.

Fisher nació en Pittsburgh en 1918. Se formó como médico y como cirujano en la universidad de Pittsburgh, donde inició sus investigaciones en trasplantes y regeneración hepática. Fisher comenzó a notar, al igual que otros investigadores como Geoffrey Keynes de Londres y George Barney Crile (hijo de George Crile, quien describió inicialmente el vaciamiento radical de cuello), que, a pesar de estas cirugías radicales, los tumores recurrían a distancia y dejaban pacientes con una gran mutilación y con cáncer (44). Hasta este momento Keynes había descrito la posibilidad de una cirugía menos agresiva combinada con radiación posterior y con resultados similares a la mastectomía radical, lo cual fue repudiado por la mayoría de cirujanos en Estados Unidos y a la que llamaban despectivamente “lumpectomía”. Crile Jr., contradijo la lógica Halstediana argumentando que, si el tumor estaba confinado a un solo sitio, era posible su curación con cirugía y radiación local, pero que la resección de otras estructuras u órganos no aportaría beneficios. Además, si el cáncer ya se había propagado más allá del seno, la cirugía entonces era inútil y una cirugía más agresiva solo era más agresivamente inútil. Crile Jr. propuso una cirugía más localizada que llamó “*mastectomía simple*” y pronto observó que sus resultados eran similares a la lumpectomía más radiación y sin diferencias con la mastectomía radical.

Fisher había descrito en modelos animales la presencia de células tumorales en sangre y cúmulos de mi-

crometástasis en sitios tan distantes como el hígado o los huesos, aún en fases tumorales muy localizadas y sin invasión previa de los ganglios. Así, el cáncer no se movía de manera centrífuga en espirales ordenadas y su propagación era más errática e impredecible. Fisher se convenció tempranamente que la mastectomía radical carecía de racionalidad biológica, pero la ortodoxia de los cirujanos de la época y la resistencia a cambiar, impidieron realizar un ensayo clínico que permitiera una cirugía menos radical (45). Hasta ese momento nunca se había retado la “*cirugía radical*”. En 1967, Fisher llegó a la presidencia del Proyecto Nacional de Cirugía Adyuvante de Mama e Intestino (NSABP), un grupo de hospitales académicos encargado de realizar ensayos sobre el cáncer de mama, e inició el estudio NSABP-04 con tres brazos aleatorios (mastectomía radical, mastectomía simple y cirugía seguida de radiación). Dadas las barreras para el reclutamiento por parte de los cirujanos americanos, hubo necesidad de incluir también pacientes en Canadá. Los resultados de este estudio, no demostraron diferencias significativas en relación a supervivencia, recidiva o metástasis a distancia, lo que inició el derrumbe de la cirugía radical y la teoría centrífuga, y dio paso al concepto de cáncer como enfermedad sistémica con manifestaciones locales (29,46-48).

Los avances en quimioterapia para el tratamiento del cáncer avanzado y el descubrimiento del efecto de los receptores estrogénicos llevaron al desarrollo de la adyuvancia posterior a la cirugía. De nuevo la resistencia entre los cirujanos estadounidenses obligó a desarrollar un estudio en Milán, Italia, con Bonadonna y Veronesi (un oncólogo y un cirujano), que demostró que la adyuvancia había impedido recidivas en aproximadamente una de cada seis mujeres (44,45). En 1977, Fisher realizó en un ensayo con tamoxifeno adyuvante en pacientes con receptores estrógenos positivos y enfermedad limitada a los ganglios, que demostró la disminución de la recurrencia en cerca del 50% (47,48).

Fisher se convirtió así en un revolucionario de la cirugía oncológica en el cáncer de mama, y reformuló el concepto de orientar las decisiones terapéuticas quirúrgicas con base en la experimentación científica y en la evidencia. Rompió la tradición quirúrgica con frases como “*el médico por venerable que sea, debe aceptar que el hecho de que la experiencia, aunque sea voluminosa, no puede utilizarse como un indicador de validez científica*” y acuñó la célebre frase basada en el billete de un dólar “*In God we trust*” dijo: “*En Dios confiamos, todos los demás deben traer referencias*” (evidencia) (44,45). Fisher murió en Pittsburgh en 2019 a la edad de 101 años.

Desde la década de los ochenta, se cambió entonces el paradigma de la exclusividad del cirujano para el manejo del cáncer local o locorregional, comenzó la era de la multidisciplinariedad y, luego de modular las disputas, de la transdisciplinariedad en el tratamiento más humanizado e hipocrático del cáncer. A medida que aprendemos sobre él, y de la mano de la evidencia, se avanza hacia el mejor tratamiento posible de nuestros pacientes.

Referencias

1. Lawrence W. History of surgical oncology. En: Norton J, Barie P, Bollinger R, Chang A, Lowry S, Mulvihill S et al., editors. Surgery: Basic Science and Clinical Evidence. 2a ed. Springer; 2008. p.1889-900.
2. Hajdu SI. A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1. Cancer. 2011;117(5):1097-102.
3. Hajdu SI. A note from history: Landmarks in history of cancer, part 2. Cancer. 2011;117(12):2811-20.
4. Reyes H. ¿Qué es Medicina Interna? What is Internal Medicine? Rev Méd Chile. 2006;134:1338-44.
5. de la Blanchardière A, Le Dinh T. Histoire de la médecine interne. La Rev Med interne. 1994;15(10):690-3.
6. García MG, Ortega AB, Lucero B, Sánchez S. Cirugía oncológica: evolución histórica y estado actual. Gac Med Mex. 2011;147:551-60.
7. Fechner RE. A brief history of head and neck pathology. Mod Pathol. 2002;15(3):221-8.
8. Herr HW. Percivall pott, the environment and cancer. BJU Int. 2011;108(4):479-81.
9. Lawrence W, Lopez MJ. Radical surgery for cancer: A historical perspective. Surg Oncol Clin N Am. 2005;14(3 SPEC. ISS.):441-6.
10. Lopez MJ. The evolution of radical cancer surgery. Surg Oncol Clin N Am. 2005;14(3):xiii-xv.
11. Inchingolo F, Santacroce L, Ballini A, Topi S, Dipalma G, Haxhirexha K et al. Oral cancer: A historical review. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(9):3168.
12. Natarajan S, Taneja C, Cady B. Evolution of lymphadenectomy in surgical oncology. Surg Oncol Clin N Am. 2005;14(3):447-59.
13. Hajdu SI. A note from history: Landmarks in history of cancer, part 4. Cancer. 2012;118(20):4914-28.
14. Lederman M. The early history of radiotherapy: 1895-1939. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1981;7(5):639-48.
15. Galmarini D, Galmarini CM, Galmarini FC. Cancer chemotherapy: A critical analysis of its 60 years of history. Crit Rev Oncol Hematol. 2012;84(2):181-99.
16. Keating P, Cambrosio A. Cancer clinical trials: The emergence and development of a new style of practice. Bull Hist Med. 2007;81(1):197-223.
17. DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. Cancer Res. 2008;68(21):8643-53.
18. Ekmektzoglou KA, Xanthos T, German V, Zografos GC. Breast cancer: From the earliest times through to the end of the 20th century. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009;145(1):3-8.
19. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(1):7-34.
20. López-Valdés J, Méndez PJ, Albert C, Billroth T. Theodor Billroth: más de un siglo de su grandeza artística. Gac Med Mex 2014;150(2):189-94.
21. Favara DM. Theodor Billroth: A surgeon for the 21st century. Am Surg. 2014;80(12):1192-5.
22. Busman DC. Theodor Billroth 1829 -1894. Acta Chir Belg. 2006;106(6):743-52.
23. Majno G, Joris I. Billroth and Penicillium. Clin Infect Dis. 1979;1(5):880-4.
24. Stell PM. The first laryngectomy. J Laryngol Otol. 1975;89(4):353-8.
25. Stell PM. The First Laryngectomy for Carcinoma. Arch Otolaryngol. 1973;98(5):293.
26. Osborne MP. William Stewart Halsted: his life and contributions to surgery. Lancet Oncol. 2007;8(3):256-65.
27. Mukherjee S. El emperador de todos los males. Una biografía del cáncer. 2ª ed.. Barcelona: Debate; 2014.
28. Jones C, Lancaster R. Evolution of Operative Technique for Mastectomy. Surg Clin North Am. 2018;98(4):835-44.
29. Cotlar AM, Dubose JJ, Rose DM. History of surgery for breast cancer: Radical to the sublime. Curr Surg. 2003;60(3):329-37.
30. Wright JR. The radicalization of breast cancer surgery: Joseph Colt Bloodgood's role in William Stewart Halsted's legacy. Bull Hist Med. 2018;92(1):141-71.

31. Lee KP. Caroline Hampton Halsted and the origin of surgical gloves. *J Med Biogr.* 2020;28(1):64–6.
32. Helsper JT. Dr. Hayes Martin: surgeon, leader, teacher, and founder of our society. *Am J Surg.* 1989;158(4):278–82.
33. Shah JP. The making of a specialty. *Am J Surg.* 1998;176(5):398–403.
34. MacComb WS. Introduction to the Hayes Martin Memorial Lecture. A biographical treatise of Dr. Hayes E. Martin. *Am J Surg.* 1978;136(4):414.
35. Martin HE, Ellis EB. Biopsy by Needle Puncture and Aspiration. *Ann Surg.* 1930;92:169–81.
36. Frable WJ. Fine-needle aspiration biopsy: a review. *Hum Pathol.* 1983;14(1):9–28.
37. Diamantis A, Magiorkinis E, Koutselini H. Fine-needle aspiration (FNA) biopsy: Historical aspects. *Folia Histochem Cytobiol.* 2009;47(2):191–7.
38. Patel KN, Shah JP. Neck dissection: Past, present, future. *Surg Oncol Clin N Am.* 2005;14(3):461–77.
39. MARTIN H. Cancer of the head and neck. *J Am Med Assoc.* 1948;137(16):1366–1376.
40. Martin H, Del Valle B, Ehrlich H, Cahan WG. Neck dissection. *Cancer.* 1951 May;4(3):441–99.
41. Martin H. Radical neck dissection. *Clin Symp.* 1961;13:103–20.
42. Myers EN, Gastman BR. Neck Dissection: An Operation in Evolution: Hayes Martin Lecture. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2003;129(1):14–25.
43. Baker HW. Needle aspiration biopsy (Hayes E. Martin). *CA Cancer J Clin.* 1986;36(2):69–70.
44. Mukherjee S. El Emperador de Todos los Males. Una Biografía del Cáncer. 2ª ed.. Barcelona: Debate; 2014.45.
45. Travis K. Bernard Fisher reflects on a half-century's worth of breast cancer research. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1636–7.
46. Sahli ZT, Smith PW, Umbricht CB, Zeiger MA. Preoperative molecular markers in thyroid nodules. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:179.
47. Wolmark N. Bernard Fisher, 1918–2019. *J Clin Oncol.* 2020 Apr 14;38(16):1751–6.
48. Fisher B, Redmond CK, Fisher ER. Evolution of knowledge related to breast cancer heterogeneity: a 25-year retrospective. *J Clin Oncol.* 2008 May;26(13):2068–71.

Recibido: Noviembre 08, 2020
Aceptado: Noviembre 09, 2020

Correspondencia:
Álvaro Sanabria
alvarosanabria@gmail.com

HERENCIA DE LA II GUERRA MUNDIAL AL ESTUDIO DEL CÁNCER

Luis Eduardo Pino Villarreal¹

Resumen

La Segunda Guerra Mundial fue uno de los eventos que transformó el mapa geopolítico mundial, pero sus repercusiones –más allá del componente humano– permearon también a la ciencia médica incluyendo a la oncología. El periodo de posguerra dejó ver no solamente una transición epidemiológica facilitada por los cambios societarios derivados del conflicto, sino también un nuevo modelo de estudio de la carcinogénesis ambiental. La investigación biomédica sufrió una importante transformación pasando de un enfoque exclusivamente académico a uno industrial, orientado al desarrollo de productos. Con este nuevo escenario se escaló la producción científica, se desarrollaron importantes tecnologías incluyendo agentes de quimioterapia y aparecieron centros integrados de excelencia para la atención del cáncer especialmente en los Estados Unidos. Todo esto enmarcado en nuevos ecosistemas de innovación y desarrollo soportados por mayores flujos de capital para la actividad científica.

Palabras clave: *Segunda Guerra Mundial; investigación biomédica; cáncer; carcinógenos ambientales; oncología; quimioterapia; mostazas nitrogenadas; antifolatos.*

LEGACY OF WORLD WAR II TO THE STUDY OF CANCER

Abstract

The Second World War was one of the events that transformed the global geopolitical map but its repercussions beyond the human component also permeated through medical science, including Oncology. The postwar period revealed not only an epidemiological transition facilitated by the societal changes derived from the conflict, but also a new model for studying environmental carcinogenesis. Biomedical research underwent a major transformation from an exclusively academic approach to an industrial one, oriented to product development. With this new scenario, scientific production increased, important technologies were developed including chemotherapy agents and important cancer centers were created, mainly in the United States. All this framed in new ecosystems of innovation and development supported by greater flows of capital for scientific activity.

Keywords: *Second World War; Biomedical Research; Cancer; Environmental Carcinogens; Oncology; Chemotherapy; Nitrogen Mustards; Antifolates.*

¹ M.D. MSc. MBA. Fundación Santafé de Bogotá, Instituto de Cáncer Carlos Ardila Lülle, Universidad de los Andes, Facultad de Medicina.

La Segunda Guerra Mundial inició a las 4:45 de la mañana del 1 de septiembre de 1939 con la invasión de Alemania a Polonia. El prisionero polaco Franz Honiok asesinado por los nazis y posteriormente arrojado en la estación de radio alemana en Gleiwitz, justo en la frontera, fue además de la primera víctima de la guerra, el comodín que usaron los alemanes para invadir a Polonia creando la excusa de una falsa invasión. (1)

Esta fue una guerra cruenta basada en la ambición sin límites de tres países: Alemania, Japón e Italia. Les costó la vida a 55 millones de personas, muchas de ellas en las más denigrantes e inhumanas condiciones. Esta nefasta historia concluyó 6 años después, el 14 de septiembre de 1945 con la rendición de Japón, pero su estela de muerte y tragedia ha perdurado hasta nuestros días.

Al pensar en la guerra, las imágenes son horrorizantes, inclusive al pensar en la ciencia dentro de la guerra el panorama es aterrador, los experimentos humanos escritos por “investigadores” nazis como Josef Mengele en Auschwitz llevaron a replantearnos todo el código ético de la humanidad, pero es increíble saber que aún en medio de la guerra hubo activistas nazis que lideraron campañas antitabaquismo, leyes restrictivas frente al uso de asbestos y pesticidas carcinogénicos o que las panaderías nazis debían por ley producir pan de grano entero y saludable (2).

La humanidad es impredecible y aún en medio de la oscura tragedia algunas antorchas pueden iluminar la esperanza.

Esta pequeña revisión versará sobre lo que no debería escribirse nunca, esa tragedia llamada guerra, pero no lo hará sobre los detalles de esta, quizás la más famosa de todas, tampoco se centrará sobre el fascismo y la ciencia. En las siguientes líneas trataremos sobre los cambios más relevantes en la ciencia del cáncer durante y después de este nefasto evento.

Se ha dividido el tema en tres partes. Inicialmente se tratarán los efectos de la posguerra, específicamente sobre la epidemiología del cáncer y sus nuevos enfoques; posteriormente, se relacionarán los cambios en la investigación científica y en la terapéutica oncológica de la posguerra y, finalmente, se comentarán algunas acciones desarrolladas en cáncer durante el periodo de la guerra, específicamente en el lado alemán, a esta parte final la he llamado la ironía nazi.

1. Epidemiología del cáncer en la posguerra

En la base de datos Pubmed® hay un registro de 8.789 publicaciones médicas asociadas con el término “*segunda guerra mundial*” desde 1945 (n=11) hasta la fecha de escritura del presente texto (09/11/2020 n=271). El título del primer artículo publicado por la revista de la Escuela de Medicina de Chicago no pudo ser más elocuente: “Las quemaduras en la Segunda Guerra Mundial” (3). De estos artículos solo 522 se relacionan con cáncer (0,16%) (datos consultados por el autor en PubmedMetrics). Sin embargo y como veremos a continuación, el efecto de la guerra fue muy importante para el marco actual de la investigación oncológica y va mucho más allá de lo que se haya escrito sobre ella en forma directa.

En general los cambios de la posguerra en cuanto a la epidemiología del cáncer se ven en dos grandes aspectos, el primero en cuanto a la dinámica de la enfermedad en los expuestos, y el segundo en cuanto al tipo de investigación epidemiológica del cáncer derivado de la misma.

1.1. Cambios en las tendencias epidemiológicas del cáncer en la posguerra

Después de la guerra se evidenció un cambio en las tendencias epidemiológicas de cáncer para todos los “expuestos” a la misma. Existen varios estudios en países

de diferentes bandos que comprueban una mayor incidencia de neoplasias consideradas del mundo occidental, especialmente cáncer colorectal, de mama y de próstata. De igual forma están descritos cambios en enfermedades con factores directos exposicionales durante la guerra como las leucemias infantiles (no las relacionadas con la exposición radioactiva) y el cáncer de piel.

Este aumento en la incidencia de un gran número de neoplasias después de la guerra, confronta a los científicos respecto a su origen. Si bien el envejecimiento poblacional y el progreso en el diagnóstico de la enfermedad pueden explicar en parte este comportamiento, al menos en los países occidentales, algunos atribuyen estos cambios principalmente a factores ambientales y exposicionales, principalmente al incremento en el tabaquismo y el consumo de licor, así como a cambios en los hábitos de vida dados por la obesidad especialmente (4).

En Japón, por ejemplo, durante los años previos a la guerra, el cáncer de estómago era una de las principales causas de mortalidad, con una menor frecuencia de cáncer colorectal, pancreático, de mama y de próstata. En el periodo de la posguerra la tasa de mortalidad cruda por cáncer colorrectal tuvo un importante incremento llegando en 1992 a ser inclusive mayor a la de Estados Unidos. Durante los años 70's los hábitos dietarios de los japoneses cambiaron, especialmente por un mayor consumo de proteína y grasa animal derivados del ganado vacuno y aves de corral. Otro factor importante asociado a estilos de vida fue el aumento en el tabaquismo, que alcanzó su pico en 1966 para los dos géneros, lo cual determinó un aumento de casos de cáncer de pulmón para los años 90's (5).

La incidencia de cáncer en los judíos sobrevivientes al holocausto nazi también sufrió modificaciones en la era pre y posguerra. Keinan-Boker *et al* realizaron un análisis retrospectivo en una cohorte de judíos israelitas nacidos en Europa entre 1920 y 1945, comparado con aquellos inmigrantes o nacidos después

de la guerra y antes de 1989. Los resultados mostraron un aumento estadísticamente significativo en el riesgo para todos los tipos de cáncer, especialmente cáncer de mama (RR 1,3) y cáncer colorrectal (RR 1,31 a 1,93) en el grupo de los expuestos a la guerra y para ambos sexos (RR global para cáncer fue de 1,17 a 3,5). Esta tendencia fue mayor para los nacidos entre 1940 - 1945. El estudio deja abierta la hipótesis relacionada con un mayor riesgo de cáncer en personas expuestas tempranamente a hambrunas y estrés prolongado (6).

En Estados Unidos la mayor industria durante la guerra fue la construcción de barcos. Los astilleros navales estaban ubicados principalmente en áreas del océano Atlántico, El golfo y algunas zonas del pacífico, con casi 1,7 millones de empleados para diciembre de 1943. Esto colocó a muchos individuos ante múltiples riesgos exposicionales principalmente asbestos. Blot, Fraumeni y Morris realizaron un análisis sobre la mortalidad asociada a cáncer para 49 Estados que tenían actividad industrial de este tipo. Se encontró una mayor mortalidad asociada a cáncer de pulmón y laringe, especialmente entre varones caucásicos, llegando a ser hasta 30% superiores a las tasas de mortalidad nacionales (7,8). En menor proporción las tasas de mortalidad también fueron mayores para cáncer orofaríngeo y esófago-gástrico. Las neoplasias restantes tuvieron un comportamiento similar al promedio estadounidense (7).

Otros tumores menos frecuentes como las leucemias infantiles se han visto asociados con áreas de fabricación de municiones y artillería en Inglaterra, y cáncer de piel asociado a la exposición solar en los militares ubicados en el teatro de guerra del pacífico vs. los asignados al teatro europeo (9,10).

Es claro que el cambio en el perfil industrial y el encuentro entre diferentes culturas durante la guerra hizo cambios multidimensionales que tuvieron un impacto

en las dinámicas del cáncer para todos los expuestos al conflicto. Sin embargo, muy difícil establecer relaciones causales fuertes al respecto, pero sin duda genera hipótesis interesantes.

1.2. El modelo epidemiológico de la posguerra

No solo las tendencias epidemiológicas del cáncer sufrieron cambios después de la guerra, el enfoque mismo de la epidemiología del cáncer tuvo transformaciones posteriores, específicamente en la manera en que empezaron a analizarse las relaciones entre las causas exógenas y el cáncer. Es decir, el concepto de factores de riesgo nació inmediatamente después de la guerra.

Wilhelm Hueper fue el pionero en este campo con su libro *“Occupational Tumors and Allied Diseases”* publicado en 1942. Hueper empezó su trabajo hacia 1920 cuando la epidemiología del cáncer se restringía a una de tipo biológico exclusivamente. Después de la compilación de su trabajo en el libro mencionado, Hueper fue asignado como el primer director de la sección de cáncer ambiental en el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos (NCI) durante el periodo 1948 a 1964. En esos años se dedicó a criticar los métodos clásicos de investigación epidemiológica como los de casos y controles o los estudios prospectivos para el análisis de los factores de riesgo oncogénicos e intentó crear nuevos abordajes para la investigación ambiental del cáncer (11).

Los trabajos de Hueper terminaron desviando la investigación del cáncer asociado con factores de riesgo ambiental de la epidemiología clásica al laboratorio. Su equipo fue el primero en demostrar en modelos animales (perros) la relación del carcinógeno beta niftilamina con el cáncer de vejiga (12). Los trabajos de Hueper y otras situaciones mencionadas más adelante permitieron un incremento muy importante en los fondos destinados a la investigación en cáncer y facilita-

ron las transformaciones institucionales que iniciaron el camino para el gran ecosistema científico actual en oncología. Para tener una dimensión del cambio, los recursos para investigación destinados en 1937 para el NCI fueron de 400.000 a 600.000 dólares anuales, mientras que aumentaron a casi dos millones de dólares para el año 1947. El presupuesto anual para el NCI correspondiente al año 2020 es de 297 millones de dólares (13).

2. Cambios en la investigación biomédica en la posguerra

2.1. Del modelo académico al industrial

Como se ha mencionado previamente la investigación en cáncer especialmente en los Estados Unidos aumentó dramáticamente desde 1940, pasando de cifras anuales menores a un millón de dólares a 14 millones para el año 1951. Pero no solamente el cambio se dio en los recursos financieros, sino también en el modelo mismo de investigación biomédica.

Antes de la guerra el método de investigación se movía en dos rutas principales: La investigación experimental y la clínica. La primera ruta se centraba en 14 laboratorios universitarios cuyo foco era la naturaleza bioquímica del cáncer, estudios de susceptibilidad genética y en carcinogenicidad química. La segunda ruta se encontraba en centros de investigación clínica y obviamente su foco era la terapéutica y los métodos de diagnóstico. No había comunicación clara entre una y otra ruta. Los estudios de epidemiología ambiental no se realizaban (hasta la aparición de Hueper) como tampoco los que conocemos hoy de variabilidad biológica entre el tejido normal y el tejido tumoral que ha llevado a lo que hoy conocemos como oncología de precisión.

Los investigadores en general eran patrocinados por sus propias instituciones y por algunas organizaciones

privadas filantrópicas, esto daba una suma nacional menor a un millón de dólares. En agosto de 1937 este contexto sufrió una primera transformación con la creación del NCI. Con la llegada del NCI muchas voces líderes dentro del sector industrial norteamericano empezaron a movilizar la idea de trasladar prácticas propias de la investigación industrial a la investigación en cáncer para potenciar los recursos y los resultados, pero entonces llegó la Segunda Guerra Mundial.

La incursión de Estados Unidos en la guerra dejó temporalmente esta discusión en el refrigerador, sin embargo, a medida que la victoria de los aliados parecía más real, se renovó la atención en el futuro de la investigación oncológica. El senador Claude Pepper en 1944 hizo un llamado desde el congreso para lograr una inyección masiva de capital a la investigación científica, lo cual se alineó con el importante impulso que venía desde 1941 por parte del comité de Desarrollo e Investigación Científica (OSDR), liderado entonces por las Fuerzas Armadas y que venía patrocinando proyectos científicos a gran escala, dentro de los cuales el descubrimiento de la penicilina era uno de sus mejores ejemplos. Otro de sus proyectos de igual impacto, pero posiblemente menos memorable, fue el proyecto Manhattan que dio origen a la bomba atómica.

Todo el proceso liderado por estos comités y por el propio Howard Florey en 1941 llevó a la implementación de la innovación industrial en la investigación, lo que permitió la producción masiva de la penicilina. Este éxito generó entonces la “receta” que el ecosistema de investigación en cáncer de Estados Unidos quiso adoptar desde 1945 para pasar del empirismo pregue-rra al pragmatismo de la posguerra. Seguramente otro panorama se hubiera visto si los aliados no hubieran salido victoriosos.

Este cambio de modelo de investigación desde uno de base académica de pequeña escala y unidisciplinario a otro industrial, de gran escala, coordinado, interdis-

ciplinario y orientado a misión y productos supuso grandes retos para instituciones e investigadores. Sin embargo, aunque el flujo de recursos financieros propuesto por Pepper se dio, hubo también una transformación de todo el ecosistema oncológico con el auge de instituciones clínicas que se aliaron con universidades en este nuevo marco. Quizás los dos ejemplos más importantes fueron el Instituto Sloan-Kettering en Manhattan y el Instituto para la Investigación en Cáncer de Filadelfia. El surgimiento de instituciones como las mencionadas llevó entre otras a cuadruplicar las publicaciones médicas en cáncer entre 1947 y 1951 (14).

2.2. La quimioterapia y la guerra

Antes de 1940 la historia de la quimioterapia como tratamiento antineoplásico estaba llena de fracasos y mala reputación, de hecho, en el reporte de 1937 hecho por el Comité Asesor Nacional de Cáncer solo hubo una referencia marginal a este tratamiento (14).

En 1942 Louis Goodman y Alfred Gilman fueron “reclutados” por el Departamento de Defensa de los Estados Unidos para analizar el valor terapéutico potencial de algunos agentes químicos que estaban siendo evaluados como parte de la guerra química. En mayo de ese año los investigadores convencieron al cirujano Gustav Lindskog de tratar a un paciente con linfoma no Hodgkin con mostazas nitrogenadas. Esta propuesta se basó en la evidencia del daño al tejido linfóide documentado en las autopsias de soldados americanos expuestos a estos gases durante la primera guerra mundial. El paciente tuvo una respuesta parcial de corta duración, pero el verdadero valor de la propuesta de Goodman y Gilman estuvo en la prueba de evidencia de utilidad y en el descubrimiento de la reacción alquilante con la formación de un producto intermedio (anillo de etilenimonio), el cual generaba puentes covalentes con el ADN en las bases de purina y por tanto, la acción antitumoral mediante la activación de

apoptosis de estos agentes. Sin embargo y como había sido analizado por sus autores, los agentes alquilantes lograban respuestas parciales, pero de muy corta duración, este tema sería posteriormente mejorado con los protocolos de combinación que hoy utilizamos en las neoplasias hematolinfoides (15,16).

Muy poco tiempo después de la guerra, en el año 1948, Sydney Farber, un patólogo en el Instituto de Cáncer Danna Farber de la Universidad de Harvard, investigaba el papel del ácido fólico en niños con leucemias agudas. Lucy Wills, once años antes, había descubierto esta vitamina y posteriormente la había relacionado con la proliferación clonal en este grupo de enfermedades (16).

El grupo de Farber en colaboración con Harriet Kille y el laboratorio Lederle desarrollaron los análogos del folato aminopterina, posteriormente ametopterina (metotrexato) que luego fueron administrados por el mismo Farber a niños con leucemia linfoblástica aguda, logrando demostrar remisiones parciales por primera vez (17).

A partir de 1955 la investigación en quimioterapia tuvo una gran expansión. De hecho, apareció la primera revista especializada en el tema (*Current Research in Cancer Chemotherapy*) y el NCI estableció en 1954 el primer programa cooperativo nacional para investigación en este campo (14).

No podemos decir simplemente que gracias a la segunda guerra mundial avanzó la quimioterapia, pero sin duda, un mejor y rápido conocimiento de los medicamentos de síntesis química con potencial toxicidad pero además con efecto tumoricida, fue uno de los pilares para enfocar el uso de estos mismos agentes con fines diferentes a la guerra química. La Segunda Guerra Mundial sin duda supuso una movilización científica que permitió la expansión de la biomedicina, superando progresivamente en investigación a enfer-

medades infecciosas como la tuberculosis y a todas las demás en nuestros días (17).

Es increíble que hoy, más de setenta años después, los agentes alquilantes y los antifolatos sigan siendo parte de las terapias antineoplásicas, no solo en leucemias y linfomas sino también en tumores sólidos como el coriocarcinoma, tumores óseos y cáncer de ovario entre otros.

Alrededor de las tendencias de la posguerra, como el cambio de modelo de investigación en cáncer y los desarrollos como la quimioterapia o los estudios de laboratorio para carcinogenicidad ambiental, otros países aliados como el Reino Unido y Francia enfocaron también sus ecosistemas biomédicos en los años siguientes a la guerra en forma centralizada con relevancia en salud pública e investigación industrial (18,19).

3. La ironía nazi

A las 3:30 de la mañana del 22 de junio de 1941 las fuerzas armadas alemanas invadieron a la Unión Soviética a lo largo de un frente de casi 3.500 km. Iniciaba entonces la mayor y más sangrienta campaña militar de la historia. Esta aventura terminaría con millones de muertos en las afueras de Stalingrado, gracias al penoso invierno ruso.

Unas horas antes de la invasión, Hitler y su famoso ministro Goebbels mantuvieron una larga conversación. Los dos trabajaron en el mensaje de anuncio de la operación, lamentaron la traición de Rudolf Hess, uno de los futuros sucesores de Hitler, quien semanas antes había huido a Inglaterra para tratar de lograr un acuerdo con Churchill, pero además hablaron de un tema sobre el que pocos hubiéramos adivinado. Hitler y Goebbels discutieron sobre los avances más recientes en la investigación sobre cáncer en Alemania, específicamente sobre el trabajo de Hans Auler en Berlín. Poco se sabe sobre los detalles de la conversación, pero

son al menos sorprendentes el tema, los personajes y el momento (2).

En medio de la guerra, en 1944, el famoso cirujano e investigador alemán Karl Heinrich Bauer, comparó preocupado el uso continuado del colorante sintético carcinogénico llamado “mantequilla amarilla” con un experimento humano a escala masiva. Alemania tenía previo a la guerra una importante tradición de investigación en cáncer ocupacional e inclusive una legislación importante al respecto, especialmente en leyes antibabaco. En 1926, Alemania fue el primer país en compensar económicamente a los mineros del uranio que habían desarrollado cáncer de pulmón. De igual forma fue de los primeros en descubrir la asociación entre cáncer y otros agentes como asbestos o naftilamina (20). Por obvias razones, la industria nazi se enfocó en municiones y equipos para la guerra durante el conflicto, y adicionalmente se ejecutaron estudios –que no podemos llamar científicos– enfocados al mantenimiento de la superioridad racial por parte de los famosos médicos nazis. Es claro que había dos guerras en Alemania, una se peleaba contra los aliados en el frente europeo y la liderada ambición; la otra era una interior con fines mucho más altruistas. El primer enemigo hoy ya no existe, pero el segundo aún nos acompaña y se sigue llamando cáncer.

Referencias

1. Lightbody B. The Second World War Ambitions to Nemesis: Taylor and Francis Group; 2004.
2. Proctor R. The Nazi War on Cancer Princeton: Princeton University Press; 2000.
3. Polskin L. Burns of World War II. *Chic Med Sch Q*. 1945; 7:15-9.
4. Irigaray PeA. Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: An overview. *Biomed Pharmacother*. 2007; 61(10):640-58.
5. Nishi M. Lifestyle and Cancer after the Second World War in Japan. *Journal of Tumor [Internet]*. 2014 [consultado 9 noviembre 2020]; 8(2). Disponible en: <http://www.ghrnet.org/index.php/JT/article/view/805>
6. Keinan-Boker L, Vin-Raviv N, Liphshitz I, Linn S, Bar-chana M. Cancer Incidence in Israeli Jewish Survivors of World War II. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(21):1489-500.
7. Blot W, Fraumeni J, Morris L. Cancer Mortality in US Counties with Shipyard Industries During World War II. *Environmental Research*. 1979.
8. Blot WeA. Lung Cancer after Employment in Shipyards During World War II. *N Engl J Med*. 1978;299(12):620-4.
9. Kinlen L. Childhood Leukemia and Ordnance factories in west Cumbria during the Second World War. *Br J Cancer*. 2006;95(1):102-6.
10. Ramani M, Bennett R. High prevalence of skin cancer in World War II servicemen stationed in the Pacific theater. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28(5 pt1):733-7.
11. Sellers C. Discovering Environmental Cancer: Wilhelm Hueper, Post World War II Epidemiology and the Vanishing Clinician's Eye. *Am J Public Health*. 1997;87(11):1824-35.
12. Hueper W, Wiley F, Wolfe H, Ranta K, Leminig M, Blood F. Experimental production of bladder tumors in dogs by administration of Beta-naphthylamine. *J Indust Hyg Toxicol*. 1938;20:113-133.
13. Comprehensive Cancer Information [Internet]. National cancer institute. 2020 [consultado 9 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov>.
14. Bud R. Strategy in American Cancer Research after World War II. *Soc Stud Sci*. 1978; 8(4):425-59.
15. Sudhakar A. History of cancer, ancient and modern treatment methods. *J Cancer Sci Ther*. 2009;1(2):1-4.
16. Chabner B, Roberts T. Timeline: Chemotherapy and the war in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(1):65-72.
17. Gaudillière J. Cancer and Science: The hundred years war. *J Hist Biol*. 1998;31(2):279-88.
18. Valier H, Timmermann C. Clinical Trials and the Reorganization of Medical Research in post-Second World War Britain. *Med Hist*. 2008;52(4):493-510.
19. Berlivet L. Between Expertise and Biomedicine: Public Health Research in France after the Second World War. *Med Hist*. 2008;52(4):471-92.
20. Deichmann U. Germany's forgotten war. *Nature*. 1999;401:425-426.

Recibido: Noviembre 19, 2020

Aceptado: Noviembre 27, 2020

Correspondencia:

Luis Eduardo Pino Villarreal
docpino2@gmail.com

HISTORIA DE LA ONCOLOGÍA MÉDICA EN EL PERÚ

Carlos Vallejos Sologuren¹, Henry Gómez Moreno^{1,2}, Luis Mas López^{1,2}

Resumen

La oncología médica inicia en el Perú con la creación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 1939. Desde esa fecha a la actualidad ha sido centro formador de médicos oncólogos que de manera paulatina han ido ocupando el liderazgo del manejo de la oncología en el país. El doctor Andres Solidoro Santisteban fundó las bases de la oncología médica en el Perú. El doctor Carlos Vallejos Sologuren, gran impulsor de la desconcentración y descentralización de los servicios oncológicos, y propulsor de la incorporación de la especialidad a los grupos cooperativos de investigación mundial, fue el primer presidente de la Sociedad Peruana de Oncología Médica. La oncología médica es una especialidad con un prestigio en investigación, desarrollo e innovación, que gracias a sus médicos ha logrado un espacio trascendental en el desarrollo de la medicina peruana.

Palabras clave: *Oncología; historia; Perú; quimioterapia; educación médica; especialidad.*

HISTORY OF MEDICAL ONCOLOGY IN PERU

Abstract

The Medical oncology began in Peru with the creation of the National Institute of Neoplastic Diseases in 1939. From that date to the present it has been a training center for medical oncologists who have gradually have been occupying the leadership of the management of oncology in the country. The doctor Andres Solidoro Santisteban founded the medical oncology in Peru and the doctor Carlos Vallejos Sologuren, a great promoter of the deconcentration and decentralization of oncology services, and the incorporation of the specialty into cooperative research groups, was the first president of the Peruvian Society of Medical Oncology. In Peru medical oncology is a specialty with a prestige in research, development and innovation, that has achieved a transcendental space in the development of Peruvian medicine.

Keywords: *Oncology; history; chemotherapy; medical education; specialty.*

¹ Departamento de Oncología Médica Oncosalud, AUNA, Lima, Perú.

² Dirección Ejecutiva de Oncología Médica. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú.

Inicios de la oncología médica en el Perú

La cancerología empezó a desarrollarse en el Perú con la creación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en el año 1939. La oncología médica no era una especialidad dentro de la medicina y surge en el país a inicios de la década del 60 con una fuerte influencia de la oncología médica norteamericana, pues los primeros cancerólogos peruanos de esos tiempos retornaron de dicho país, donde fueron enviados para recibir entrenamiento en esta especialidad.

La historia del tratamiento del cáncer en el Perú está íntimamente ligada a la historia del INEN, primera institución de salud pública creada en el año 1939 para que se dedique al tratamiento de las enfermedades neoplásicas. Denominado inicialmente como Instituto Nacional del Cáncer (1).

El primer antecedente de una unidad de atención para cáncer data del año 1935. El presidente Oscar R. Benavides promulga la Ley N° 7985 que creó el impuesto al hielo y a los aparatos refrigeradores eléctricos, y el producto de lo obtenido fue destinado a la instalación y sostenimiento del Departamento de Ginecología y Cáncer de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Marcos, que funcionaba en el Hospital Arzobispo Loayza (2).

El 11 de mayo de 1939 se promulgó la Ley N° 8892 que estableció la creación del Instituto Nacional del Cáncer, cuyas actividades se orientaron a la prevención, asistencia especializada y social en sus consultorios externos y de hospitalización, así como centro de estudios y enseñanza superior universitaria en cáncer. El 13 de mayo de 1939 se colocó la primera piedra donde se construiría este hospital. El 4 de diciembre de 1939 se inauguró de manera oficial el Instituto Nacional del Cáncer, iniciándose de este modo el camino de la ciencia oncológica en el Perú, bajo la dirección del destacado médico ginecólogo Dr. Constantino J.

Carvallo y la primera paciente fue admitida al instituto el 01 de marzo de 1940 (3).

El 1° de enero de 1952, el hospital recibió oficialmente el nombre de Instituto Nacional de Radioterapia, siendo dirigido por el Dr. Oscar Soto Ahano, eminente radiólogo peruano. Así se mantuvo hasta cuando llegó el Dr. Eduardo Cáceres Graziani a dirigir las riendas del instituto, impulsándolo hacia la modernidad e innovación científica y tecnológica permanente. Bajo su conducción y con la participación de otros célebres médicos cancerólogos, el INEN experimentó un importante proceso de reorganización orientado hacia la modernidad y la innovación permanente y con el perfil de un establecimiento asistencial especializado, con un funcionamiento dinámico y eficiente.

Su trayectoria profesional y su personalidad le valieron para aplicar su liderazgo. Como parte de sus primeras medidas, dialogó con sus colegas para darles a conocer los lineamientos y el nuevo sistema de trabajo en la institución donde solo se atenderían los casos de cáncer con una jornada laboral acorde a la especialidad. Hubo médicos que optaron por retirarse, pero con los que se quedaron, y junto a los médicos jóvenes que convocó, empezaron a construir el camino de la cancerología en el Perú (1).

Su propuesta de trabajo implicaba una revolución integral. Por esa razón dispuso el cambio de nombre como Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, a partir del 19 de mayo de 1952, mediante un Decreto Supremo promulgado por el Gobierno del presidente Manuel A. Odría, dando origen a las siglas INEN con la cual se le identifica hasta el presente. El Dr. Eduardo Cáceres empezó a seleccionar médicos de la especialidad clínica, quirúrgica y de radioterapia para crear la especialidad médica de la cancerología en el Perú. A partir de 1952 en el INEN se reorganizaron los servicios médicos por departamentos según las regiones anatómicas, lo que significó una revolución en el sistema de atención médica en los hospitales públicos. De-

bemos tener en cuenta que el INEN se organizó con la conformación de un equipo de destacados especialistas que trabajaban en el Departamento de Ginecología del Hospital Arzobispo Loayza, y los convocados tenían la misión y perspectiva profesional de hacer historia contribuyendo con sus conocimientos a la formación de una nueva especialidad médica (1).

El Departamento de Medicina fue uno de los diez departamentos médicos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, así organizado por su director el Dr. Eduardo Cáceres Graziani el año 1952, encargado del estudio y atención de las neoplasias médicas o neoplasias sistémicas. Las leucemias y linfomas así como el cáncer metastásico eran simplemente enfermedades incurables, eran neoplasias huérfanas de tratamiento específico y con limitado o nulo manejo de soporte (4).

Originalmente el Departamento de Medicina estaba conformado por el Dr. Ricardo Sáenz, médico internista, encargado de la jefatura, quien a lo largo de su gestión tuvo la difícil tarea de implementar e iniciar las primeras acciones de atención en la especialidad; Dr. Orlando Orlandini, Pediatra. El Dr. Carlos Monge Cassinelli, nefrólogo, quien dedicó su actividad médica y científica al campo biomédico, con especial énfasis en la biología andina. El Dr. Javier Correa Miller, endocrinólogo con gran trayectoria y humanista por excelencia, consideran que es el “Padre de la endocrinología moderna en el Perú” (5). El Dr. Ricardo Subiría Carrillo, quien se entrenó en la especialidad de cardiología en el antiguo Hospital Dos de Mayo de Lima.

En el año 1957, ingresó a la Residencia Médica del INEN el Dr. Andrés Solidoro Santisteban, quien en virtud de sus méritos académicos y profesionales fue enviado por las autoridades del INEN a un período de entrenamiento en el Memorial Sloan Kettering de Nueva York en los Estados Unidos. A su retorno, se incorporó como médico staff del Departamento de Medicina, del cual llegaría a ser el jefe. Es el fundador de las bases de la oncología médica en el país (6).

Es de recalcar que la formación académica de los médicos que sentaron la base de la oncología peruana tuvo como mentores a los doctores David Karnofsky del MSKCC, Gordon Zubrod del NCI, Freireich y Emile Frei del MDACC. En la actualidad la Dirección General de Medicina es responsabilidad de la Dra. Silvia Neciosup Delgado, joven médica, destacada profesional, representante brillante de la nueva generación de médicos oncólogos formada en el INEN; en la Dirección Ejecutiva de Oncología médica dirige el Dr. Henry Gómez Moreno, destacado investigador de producción científica prolija que ha impreso en el departamento el impulso al desarrollo de la investigación y publicación científica.

Educación

La creación del INEN dio origen a la formación médica especializada de manera científica, escolarizada y ordenada, con la creación del primer Residentado Médico en el Perú. Los egresados de las escuelas de medicina postulaban para una de las plazas para médico residente en el INEN, pasando por una rigurosa selección que consistía en una prueba escrita y entrevista personal, e inclusive, se requerían dos cartas de presentación de dos reconocidos médicos que avalaran su capacidad. Se implementó un sistema de selección piramidal a través del cual solo pasaban a las siguientes etapas los mejores alumnos.

La historia de este sistema –según el Anecdotario del INEN– empezó con el entrenamiento de 16 médicos que recién habían egresado de las aulas universitarias, a quienes se les denominó Internos, y tenían la tarea de rotar durante ese año por los diferentes servicios asistenciales del hospital como parte de su entrenamiento especializado. Al final de este período, los jefes de departamentos los evaluaron y quedaron 8, en un estricto cuadro de méritos por puntaje, pasando así al segundo año con la denominación de Asistente de residente. Aplicando el mismo sistema evaluativo, en esta fase solo quedaron 4 médicos que fueron contratados para continuar con el tercero y último año de entrenamiento.

La primera promoción de médicos residentes que egresaron del INEN en 1955 estuvo integrada por los médicos especialistas: Fernando Delgado Romero, Saúl Dávila, Jorge Barra Cornejo y un médico de apellido Chávez. Con este sistema se da inicio al desarrollo de la ciencia oncológica en el Perú, inicialmente llamado cancerología, con un sistema pionero para la formación por especialidades y entrenamiento en posgrado.

Uno de los integrantes de la primera promoción de médicos residentes fue el Dr. Fernando Delgado Moreno, quien en el libro “Anecdotario” del INEN (Raúl Velarde G. y Félix Lem A. 2ª Edición. Lima, 2016) comenta que por esos años las historias clínicas no registraban “los datos elementales, razón por la cual no sirvieron para realizar un estudio estadístico ni de otra índole” (7).

En la especialidad de medicina, el primer residente de la especialidad fue el Dr. Jacobo Brenner, quien migró del país, la Dra. Teresa Pasco Ramírez fue la primera mujer residente ingresando en 1954, luego le siguió el Dr. Leonardo Adachi Sasaki (1956), médico trujillano, quien tras graduarse se fue a trabajar al Hospital Edgardo Rebagliatti Martins del antiguo Seguro Social del Empleado (hoy EsSalud), fundador del actual Departamento de Oncología y Radioterapia del mencionado nosocomio (8).

En el año 1974, la Seguridad Social (actual EsSalud) crea el Servicio de Quimioterapia Oncológica, cambió de nombre a Servicio de Oncología Médica, mediante Resolución Suprema N° 248-74-TR, del 16 de septiembre de dicho año (8). El fundador y primer Jefe del Servicio fue el Dr. Leonardo Adachi Sasaki, con el valioso apoyo del Dr. Luis Riva Gonzales médico asistente. En el 1998 se ejecuta una reorganización funcional de los servicios médicos en el referido hospital, y este servicio pasó a denominarse Departamento de Oncología Médica.

En 1978, en virtud de una responsabilidad otorgada desde el Poder Ejecutivo, se puso en marcha el primer servicio de oncología médica en el Hospital Central Militar en Lima, se encargó la conducción del citado servicio al Dr.

Carlos Johnson, especialista en radioterapia, formando equipo con el Dr. Rómulo Cárdenas Agramonte, oncólogo médico egresado del INEN. Por esa misma época se instaura un servicio similar en el Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú, simultáneamente el Dr. Ernesto Moran Rodríguez implementa un servicio de oncología médica en el Hospital Naval, siendo luego reemplazado por el Dr. Fernando Calderón Higginson, exresidente del INEN. Con esa misma visión descentralista se implementó el servicio oncológico en el Hospital de la Sanidad de la Policía Nacional, que estuvo a cargo del Dr. Jorge Núñez Romero, exmédico residente del INEN, en ese mismo contexto se implementaron servicios de oncología en otras capitales del país como en Arequipa con el Dr. Pozo, en Trujillo con el Dr. José Loyola y Chiclayo con el Dr. Luis Mas (8).

En la actualidad tenemos institutos especializados denominados Instituto Regionales de Enfermedades Neoplásicas (IREN) en Trujillo, norte del país; Arequipa en el sur, Huancayo, centro y Loreto en la amazonia. Existen departamentos o servicios de oncología médica en la seguridad social y MINSA que cubre la atención de oncología médica en todo el territorio nacional.

En virtud de los desafíos como ente rector de la lucha contra el cáncer en el país y competencias en el campo docente, en 1965 el INEN firmó convenios con la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Universidad Nacional Federico Villarreal y Universidad de San Martín de Porres, para que estas casas superiores de estudio desarrollaran actividades formativas universitarias y de entrenamiento en pre y posgrado dentro de sus instalaciones. Desde el año 2010, la Universidad de San Martín de Porres incorporó el curso de oncología médica como parte de su programa educativo de formación universitaria.

La formación de oncólogos médicos inicialmente se daba en el Departamento de Medicina del INEN, de sus inicios hasta la actualidad han egresado más de 100 médicos residentes y se encuentran laborando a lo



Figura 1. Distribucion en las regiones de institutos especializados, departamentos o servicios de oncología médica del Ministerio de Salud y EsSalud, centros de formación de especilistas en oncología médica.



Figura 2. Primer trabajo de investigación realizado por oncología médica en el Perú.

largo y ancho del país. La formación de especialistas en la actualidad se da en Lima y provincias, como se ve en el mapa descriptivo.

Reconocimiento de la especialidad

En la década de los 80 el Colegio Médico del Perú la incorpora en sus estructuras creando el Registro Nacional de Especialistas en Oncología Médica. De esta manera quedó en desuso la denominación de quimioterapeuta siendo reemplazada por la de oncólogo médico, dentro de cuya labor se incluyó como una de sus diversas actividades –pero no la más importante– la administración de quimioterapia a los pacientes con cáncer.

Los oncólogos médicos nos reunimos el 20 de noviembre de 1995 en una asamblea, en la que acordamos unirnos como una sociedad científica para dar vida a la especialidad. Esto se gestionó cuando el Dr. Carlos Vallejos a cargo de la División de Medicina, funda la Sociedad Peruana de Oncología Médica (SPOM) reconocida como una sociedad principal, categoría máxima que otorga el Colegio Médico del Perú a organizaciones científicas de este campo de la medicina. El 20 de diciembre de 1997, mediante la Resolución N° 1233-CN-97, el Consejo Nacional del Colegio Médico del Perú aprobó la inscripción de la Sociedad Peruana de Oncología Médica (SPOM), mediante la cual se le otorgó el reconocimiento oficial a nuestra especialidad en el Perú como una de las tres ramas de la oncología. Consecuentemente, a partir de aquel tiempo se empezó con la actual denominación científica de oncólogos médicos. En virtud de sus aportes a la ciencia tiene el respaldo académico de prestigiosas universidades que cuentan con facultades de medicina humana debidamente acreditadas según la normatividad vigente. Su fecha de fundación oficial como sociedad científica del Colegio Médico del Perú quedó registrada el 8 de julio de 1997. Goza de mucho prestigio por su alta especialización y alta categorización. Solo admiten a médicos que ejercen la especialidad y mantiene vínculos académicos y científicos con las el ECOG, SWOG y ASCO

de los Estados Unidos; ESMO, EORTC, BIG en Europa; UICC, SLACOM, FLASCA y otros.

La participación de los oncólogos médicos en el fortalecimiento de la sociedad académica ha sido bastante prolija, han participado en la fundación y dirección de la Sociedad Peruana de Cancerología, fundada el 18 de octubre de 1958, han sido presidentes de esta prestigiosa institución los doctores Andrés Solidoro Santisteban, Carlos Vallejos Sologuren, Segundo Valdivia, Henry Gómez Moreno y Luis Mas López. Seguidamente fue constituida la Sociedad Peruana de Mastología el 3 de julio de 1973, con la Resolución CMP-CN-0061-80 del Consejo Nacional del Colegio Médico del Perú, del 20 de agosto de 1980, se reconoce oficialmente a la Sociedad Peruana de Mastología y se le inscribe en el Registro Nacional de Sociedades Científicas del Colegio Médico del Perú. Han presidido esta los doctores Segundo Valdivia, Henry Gómez, Luis Mas y Silvia Neciosup.

Otras asociaciones médicas de importancia en el desarrollo y crecimiento de la especialidad son la Asociación de Médicos Exresidentes en Oncología Médica de Essalud (AMERON), fundada en mayo del 2014, impulsada por médicos oncólogos formados en la Seguridad Social, con una nutrida actividad académica, alentada por el empuje del Dr. Braddy Beltran Garate.

Investigación

A la luz de los hechos, puede afirmarse que el año 1961 quedará registrado como el año del nacimiento oficial de la oncología médica en el Perú (6) cuando los doctores Andrés Solidoro y César Guzmán publican en el Acta Cancerológica 2:69-80, 1961, el primer trabajo relacionado al uso de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer, titulado “Evaluación clínica de la ciclofosfamida en el tratamiento de las neoplasias malignas avanzadas” (9). En 1966 se publica el trabajo titulado “Effects of cyclophosphamide (NSC-26271) in 127 patients with malignant lymphoma”. Esta investigación

expone el trabajo iniciado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas desde el año 1959 (10).

En el año 1974 la oncología médica peruana obtuvo la membresía del South West Oncology Group (SWOG); participó por tres años como miembro de tan importante grupo norteamericano.

En el Perú existe un buen nivel de productividad en investigación. En marzo del año 2005 se constituyó el Grupo de Estudios Cooperativos Oncológicos del Perú (GECO Perú), para desarrollar investigación en las ciencias básicas, en el campo de la epidemiología, investigación traslacional y ensayos clínicos, teniendo como finalidad aportar a los nuevos descubrimientos y estándares en el manejo especializado de las enfermedades tumorales. Mantiene su participación como miembro de grupos cooperativos internacionales ECOG, EORTC, BIG, CIBOMA, SWOG, GOG, etc.

Alianzas estratégicas

Los médicos oncólogos peruanos han contribuido a fortalecer la especialidad con la fundación de otras sociedades, se creó la Federación Latinoamericana de Sociedades de Cancerología (Flasca), acta fundacional suscrita en Lima, Perú, en junio del año 1963.

En el 2003, durante una reunión de ASCO y con la participación de representantes de ESMO, en Chicago, Estados Unidos, se propusieron proyectos conjuntos a futuro para conformar una organización científica regional que asociara a médicos oncólogos de esta región. Esta fue la intención para crear la Sociedad Latinoamericana y del Caribe de Oncología Médica (Slacom), cuya creación oficial registra la fecha del 11 de agosto de 2003.

Recursos para la luchar contra el cáncer

En los países con recursos económicos limitados, la búsqueda de financiamiento es de vital importancia. Entre los años 1985 y 1990 se desarrolló una experien-

cia pionera de apoyo social a los pacientes más pobres. Denominada Programa Social de Medicamentos Oncológicos (Prosomo), el cual estaba dirigido a los pacientes con cáncer que vivían en condiciones de pobreza. Aporte trascendental de la oncología médica a la salud pública del país.

En el plano normativo administrativo, el 19 de noviembre de 1985, mediante Decreto Supremo N° 057-85-SA el INEN obtuvo la condición de instituto especializado dependiente del Ministerio de Salud, con rectoría técnica, encargado de formular, normar y asesorar el desarrollo de las políticas de salud en materia oncológica. Esto le otorgaba responsabilidad en sus acciones que tenían alcance nacional

En el año 2010, la Ley N° 29626 Ley Presupuesto del Sector Público para el año fiscal 2011, incorporó el programa de prevención y control del cáncer diferenciando de los otros programas: Prevención y control TBC-VIH/SIDA, Metaxénicas y zoonosis, Enfermedades no transmisibles y Reducción de la vulnerabilidad y atención de emergencias por desastres. Los recursos estaban destinados a las acciones para prevención y detección temprana del cáncer de cuello uterino, mama, estómago, próstata y pulmón (11).

En noviembre del 2012 se promulga el Decreto Supremo N° 009-2012-SA que declara de Interés Nacional la Atención Integral del Cáncer y Mejoramiento del Acceso a los Servicios Oncológicos en el Perú, denominado "Plan esperanza" basado en el concepto de protección social para otorgar acceso, cobertura oncológica universal y fortalecer el sistema oncológico nacional. Actividad desarrollada con bastante ahinco y compromiso por la Jefa institucional de INEN, Dra Tatiana Vidaurre, médico oncólogo egresada del INEN (12).

En el año 2014 se implementó un servicio de quimioterapia satelital, con la finalidad de poder atender a los pacientes provenientes de la amazonía de difícil acceso a los centros de atención. El servicio consiste en

la implementación física de un módulo ambulatorio básico en un establecimiento de salud periférico asistido a distancia por médicos especialistas del INEN. Este moderno servicio asistencial desarrollado por los oncólogos médicos del INEN, representa una acción concreta de la política de descentralización de los servicios oncológicos, que significa poner los servicios al alcance de la población (13).

El Ministerio de Salud promulgó la R.M. N°1950-2002-SA/ DM, que dispuso la creación de las Unidades Oncológicas en Hospitales Generales y Nacionales del Ministerio de Salud, bajo el compromiso de que los servicios otorgados tengan adecuados estándares de calidad en todos sus procesos, optimizando el uso de sus recursos existentes.

Con ese criterio se modificó el Reglamento de Organización y Funciones, el cual fue aprobado por la Resolución Ministerial N° 483-2003-SA/DM, del 8 de mayo del 2003, que también le otorgó la categoría de Instituto Especializado de Enfermedades Neoplásicas, como órgano desconcentrado del Ministerio de Salud.

El 5 de julio del 2005 se promulgó la Ley N° 28570, la cual estableció que la institución mantenga su denominación oficial de “Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas” (INEN) pero con el nombre epónimo de “Dr. Eduardo Cáceres Graziani”, organismo público descentralizado adscrito al Ministerio de Salud.

Con el apoyo mayoritario del Congreso de la República, el 30 de mayo de 2006 se promulgó la Ley N° 28748, que otorga al INEN tal condición, otorgándole personería jurídica propia así como autonomía administrativa, presupuestal, financiera y normativa, y una mayor responsabilidad como ente rector, para desarrollar con mayor eficiencia nuestras acciones a favor de la población con menores recursos afectados por el cáncer. Esta decisión fue vital para las acciones de alcance nacional en cuanto a la descentralización de los servicios oncológicos, donde la oncología médica fue

la punta de la avanzada en las actividades de acercamiento hacia las poblaciones más alejadas.

Referencias

1. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. INEN. [Internet]. 2019 [consultado 12 noviembre 2020]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/resena-historica/>.
2. Ministerio de Justicia. [Internet]. 1935 [consultado 12 noviembre 2020]. Disponible en: <https://peru.justia.com/federales/leyes/7985-feb-12-1935/gdoc/>.
3. Ministerio de Justicia. Boletín Oficial del Estado Peruano. 1939.
4. Solidoro SA. Apuntes de cancerología Lima: Fundación peruana de cáncer; 2005.
5. Vallejos, C. Academia Nacional de Medicina. [Internet]. 2008 [consultado 12 noviembre 2020]. Disponible en: http://anmperu.org.pe/sites/default/files/Memoriám_Javier_Coorea.pdf.
6. Otero, J. Oncología médica en el Perú evolución, estado actual y proyecciones. *Acta Cancerol.* 1994;(3):3-4.
7. Velarde, R; Lem, F. Anecdótico del INEN. 2016..
8. Vallejos, C. Derrotando al enemigo memorias acerca de la oncología médica en el Perú. 1ra edición. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2017.
9. Solidoro, A. Guzmán, C. et al. Evaluación clínica de la ciclofosfamida en el tratamiento de las neoplasias malignas avanzadas. *Acta Cancerol.* 1961;(2):69-80.
10. Solidoro A, Sáenz R.. Effects of cyclophosphamide (NSC-26271) on 127 patients with malignant lymphoma. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(5):265-70.
11. Vallejos, C. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. [Internet]. 2012 [consultado 12 noviembre 2020]. Disponible en: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/institucional/Memoria/12092011_Memoria_FINAL.pdf.
12. Vidaurre T, Santos C, Gómez H, Sarria G, Amorín E, López M et al. The implementation of the Plan Esperanza and response to the imPACT Review. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):e595-e606.
13. Santos-Ortiz C, Manrique J, Amorín E, Sarria G, Salazar M, Limache A et al. Accelerating cancer control innovations in Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2016;33(3):535-539.

Recibido: Noviembre 22, 2020

Aceptado: Diciembre 15, 2020

Correspondencia:

Henry Gómez Moreno

hgomezmoreno@gmail.com

HACIA UNA LECTURA CRÍTICA Y COMPRENSIVA DE LA HISTORIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

Manuel Vega Vargas¹, Carolina Wiesner Ceballos², Néstor Miranda Canal³

Resumen

En este artículo para la revista *Medicina*, de la Academia Nacional de Medicina, se presenta un análisis de la historia del Instituto Nacional de Cancerología, fundamentado en dos obras: *Setenta años del cáncer en Colombia. Historia del Instituto Nacional de Cancerología, 1934-1999*, del médico Efraim Otero Ruiz, publicada en 1999, y *Medicina del cáncer, ciencia y humanismo. Historia del Instituto Nacional de Cancerología*, nuevo libro que saldrá a la luz dentro de pocos días, firmado por otros autores. Por razones de espacio, se centra en tres problemáticas: los orígenes del instituto, algunos de los principales conflictos, y los legados que permiten pensar en un futuro promisorio. Estos ejes centrales de la narrativa y el análisis se entrelazan con algunos de sus hitos y algunas de sus cotidianidades en la perspectiva de mostrar que se trata de una institución pública caracterizada por superar las crisis, desarrollar un buen modelo de gestión y sobrevivir al viejo Sistema Nacional de Salud y al nuevo Sistema General de Seguridad Social en Salud, adaptándose de forma creativa a los cambios y las tensiones de la historia, sin perder de vista su misión original de asistencia, docencia e investigación, ni su vocación de servicio social bajo una perspectiva de equidad.

Palabras clave: *Instituto Nacional de Cancerología; Instituto Nacional de Radium; cáncer; historia; historia crítica; Colombia; historia de Colombia; historia institucional; sistema de salud; lucha contra el cáncer; radium; radioterapia.*

-
- 1 Médico cirujano de la Universidad Nacional de Colombia, máster en Historia y candidato a doctor en Historia de la misma universidad. Docente de la maestría en Salud Pública de la Pontificia Universidad Javeriana de Cali y profesor titular de la Facultad de Ciencias Sociales y Humanas de la Universidad Externado de Colombia.
 - 2 Médica cirujana de la Universidad El Bosque con maestría en Salud Pública de la Universidad de Tokio. Investigadora y docente en la Universidad Externado de Colombia. Actual Directora general del Instituto Nacional de Cancerología y editora jefe de la Revista Colombiana de Cancerología. Miembro de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer.
 - 3 Sociólogo de la Universidad Nacional de Colombia. Ha sido profesor titular en la maestría y el doctorado de Bioética y Filosofía de la Ciencia en la Universidad El Bosque, de Historia de las Ciencias y de Ciencia y Tecnología en la Facultad de Ciencias Sociales de la Universidad de los Andes, de Historia de la Medicina en la Universidad del Bosque y en la Universidad del Rosario. Director del Seminario «Ciencia, Tecnología y Medicina en América Latina» en la maestría de Estudios Sociales de Ciencia de la Universidad Nacional de Colombia.

TOWARDS A CRITICAL AND COMPREHENSIVE READING OF THE HISTORY OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE

Abstract

In this article for the journal *Medicina*, of the National Academy of Medicine, an analysis of the history of the National Institute of Cancerology (INC) is presented based on two works: *Setenta años del cáncer en Colombia. Historia del Instituto Nacional de Cancerología, 1934-1999*, by doctor Efraim Otero Ruiz, published in 1999, and *Medicina del cáncer, ciencia y humanismo. Historia del Instituto Nacional de Cancerología*, a new book that will come out in a few days, signed by other authors. For reasons of space, it focuses on three issues: the origins of the institute, some of the main conflicts and the legacies that allow us to think about a promising future. These central axes of narrative and analysis are intertwined with some of its milestones and some of its daily life in the perspective of showing that it is a public institution characterized by overcoming crises, developing a good management model and surviving the old National Health System (SNS) and the new General System of Social Security in Health (SGSSS), adapting creatively to the changes and tensions of history without losing sight of its original mission of assistance, teaching and research, or its vocation of social service under a perspective of equity.

Keywords: *National Cancer Institute; National Institute of Radium; cancer; history; critical history; Colombia; history of Colombia; institutional history; health system; fight against cancer; radium; radiotherapy.*

Introducción

En 2020 el Instituto Nacional de Cancerología (INC) conmemoraba sus 86 años de vida como la primera institución pública de investigación, asistencia, docencia y liderazgo en la lucha contra el cáncer en Colombia. Una primera versión de su historia está consignada en un libro publicado por el doctor Efraim Otero Ruiz en 1999. En el año 2018 se emprendió, por iniciativa de la actual dirección del instituto, una investigación que aparecerá en formato de libro y que explora fuentes inéditas y desarrolla análisis más comprensivos e integrales. Este artículo de *Medicina* intenta suministrar elementos para entender, en una primera instancia, la

excepcionalidad del Cancerológico como institución pública en el complejo contexto de la salud y de la historia de Colombia y, quizás, dar respuesta a un interrogante puntual: ¿de dónde proviene el buen desempeño del INC en un país donde las instituciones públicas en salud se han caracterizado -en buena parte- por la crisis y la desaparición?

Para llevar a cabo este ejercicio, es necesario superar el «sentido común» con el que se aborda la historia de las instituciones y proponer tres «giros analíticos». El primero, superar la historia como una simple cronología de eventos y adoptar un enfoque que la asuma como una disciplina con capacidad explicativa (1). El

segundo giro implica mirar críticamente la manera como se ha hecho la historia de las instituciones en el campo de la salud, abandonando la visión teleológica que fija la atención en los logros y que construye una narrativa de progresos consecutivos, para pasar a una visión comprensiva, atenta también a lo contingente, a los conflictos y a las tensiones propias de los procesos históricos. El tercer «giro analítico» consiste en abandonar el relato que trata los procesos endógenos de la institución como un todo, y poner la lupa en la relación que existe entre esa vida íntima y las condiciones contextuales de cada época. Siguiendo tales premisas se intenta aquí esbozar el recorrido del INC como un proceso de creación, consolidación, adaptación y cambio en el marco de un país con una historia sectorial y nacional dinámica y conflictiva.

El origen, un asunto más allá de las fechas

Es usual explicar la creación de las instituciones como producto de acontecimientos excepcionales o de ideas nuevas que provienen de un genio personal. Nada más ajeno a la realidad. En el origen de las instituciones convergen procesos políticos, sociales, económicos y culturales en diferentes escalas que trascienden el campo de la voluntad individual y la excepcionalidad factual. Lo cierto es que la institución termina siendo una condensación de su tiempo y ella cambia en función de las dinámicas de la sociedad que la contiene. El Instituto Nacional de Cancerología es producto de la conjunción de al menos cuatro procesos importantes que venían produciéndose en el mundo y en Colombia: la construcción social del cáncer en el ámbito internacional, la conformación del Estado y la economía nacionales bajo la guía del liberalismo interventor de los años treinta del siglo XX, la impronta francesa sobre la medicina colombiana y, finalmente, las situaciones de guerra y paz, en este caso las de la guerra de Colombia contra Perú.

De enfermedad incurable a mal moderno: el cambio en las nociones sobre el cáncer y el origen del INR

A comienzos del siglo XX, el cáncer –esa *vieille maladie* descrita por Hipócrates y que ocupó un lugar discreto en la nosología de los siglos siguientes– obtuvo una nueva apariencia al convertirse, como lo sugirió Justin Godard (2), en el «cuarto azote social» de la humanidad después de la tuberculosis, el alcoholismo y la sífilis. Incluso el médico y sociólogo Patrice Pinell, en su entrada al *Dictionnaire de la pensée médicale* la llamó «un azote de los tiempos modernos» y afirmó que «el cáncer cesó de ser una enfermedad incurable para convertirse en un hecho de sociedad» (3). Y eso es fundamental: el cáncer se convirtió en un hecho social en el siglo XX.

Los enfermos anónimos, que hasta el final del siglo XIX eran atendidos con medicinas tradicionales en sus casas, pues el carácter incurable del cáncer que padecían hacia inoficioso remitirlos a un centro asistencial, comenzaron a llegar en el siglo XX a los hospitales, dotados ahora de rayos X y de *radium*, otorgándole una esperanza y una visibilidad inéditas a esta enfermedad. El impulso inicial de este movimiento fue el desarrollo de la radioterapia (Rx y *radium*), que trajo a su vez un renovado interés científico, clínico y terapéutico por la enfermedad, ubicándola en el centro del debate médico y de la opinión pública.

Lo cierto es que en las instituciones asistenciales que sobrevivieron al siglo XIX las lógicas de la caridad y la beneficencia se encontraron con la novedad del *radium* y con una nueva cuestión social, la del cáncer. Fue tal el interés en este campo que muy pronto se fundaron sociedades para la investigación en Alemania, Inglaterra, Escocia, etc. y también otras formas organizativas e institucionales que rebasaron el marco de los hospitales, como fueron las ligas contra el cáncer, las organizaciones benéficas o asociaciones internacionales como la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC).

A estas organizaciones se sumó la creación de hospitales especializados. Ya para 1914 funcionaban centros anticancerosos en Estados Unidos (Nueva York, Philadelphia, Saint Louis); Gran Bretaña (cinco en Inglaterra, uno en Escocia y uno en Irlanda); Alemania (Berlín, Heidelberg, Hannover, Münster, Bremen, Múnich, Luisburgo), y también en Rusia (Moscú), Suecia y los Países Bajos (2). En paralelo, se produjo la creación de instituciones dedicadas específicamente al uso del *radium* para el tratamiento del cáncer. Estas encontraban su razón de ser en los beneficios de la prometedora, pero a la vez incierta, radioterapia. En este ámbito se destaca el Instituto de Radium de París –creado en 1909 por iniciativa de madame Curie, con el apoyo de la Universidad de París y del Instituto Pasteur– el cual era dirigido en ese momento por Émile Roux (1853-1933), heredero científico del propio Pasteur y donde trabajaba Claude Regaud, figura central en la creación del Instituto Nacional de Radium (INR) en Colombia.

La historia de este movimiento entre la enfermedad incurable y el *azote social* siguió un curso similar en el país, aunque con sus especificidades. Al final del siglo XIX el médico Liborio Zerda (4) llamaba la atención en la *Revista del Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario* sobre los avances cognitivos en torno al *radium* y sus posibles aplicaciones. Aunque no insistía en su utilidad médica, evidenciaba la existencia de este elemento que cobraría gran importancia en las décadas siguientes. Poco después de esta referencia llegaron algunos milicurios de *radium* al país y las primeras experiencias en su aplicación fueron adelantadas por los médicos Ricardo Valencia Samper, en 1919, Roberto Sanmartín Latorre, en 1920, Rafael Ucrós, en ese mismo año, y Ricardo Calvo Cabrera, en 1921 (5). Gracias a estos procedimientos esa enfermedad críptica e incomprensible, que en el siglo XIX apenas se asomaba en la medicina colombiana, se ponía en el centro del campo médico, y en periódicos como *El Tiempo* aparecían noticias sobre ella y sus avatares.

Por aquellos años también se establecieron servicios y sociedades de *radium* en el país. Hacia 1920 se instaló el Servicio Público de Radiumterapia en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá, a cargo de los doctores Roberto Sanmartín y Rafael Ucrós. Pese a que este servicio tuvo que cerrar por falta de recursos, se reabrió en 1927 bajo la dirección del doctor Alfonso Esguerra (6). Estos esfuerzos denotan claramente que antes de la creación del INR ya se había comenzado a construir una incipiente estructura asistencial para el uso de este elemento en el tratamiento contra el cáncer. Todas estas iniciativas y la creciente producción de tesis sobre el cáncer y su tratamiento en la Universidad Nacional y en las facultades de otras universidades como la de Antioquia o la de Cartagena fueron conformando, durante los años veinte, una masa crítica de pacientes que aportaba mayor visibilidad al cáncer y al *radium* (7). De aquellos años provienen las primeras estadísticas sobre el cáncer producidas en el Servicio de Radioterapia del San Juan de Dios y organizadas, en lo fundamental, en las tesis de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional. El interés de estos trabajos académicos se enfocó particularmente en el cáncer de lengua, el cáncer de seno y el cáncer de estómago. (8-10).

Nombrado en escritos de doctos y legos, presente en los registros clínicos de los hospitales y con un incipiente arsenal técnico para ser enfrentado, el cáncer se fue configurando como una enfermedad importante y urgente en Colombia. Un viejo mal, revisitado por el modelo biomédico que ya se abría paso a comienzos del siglo XX, puesto en el centro de las inquietudes sociales y políticas del país. Es importante decir que, de haber seguido tratándose el cáncer en la intimidad del hogar de los pacientes, como ocurría en el siglo XIX, a lo mejor la lucha contra la enfermedad no habría despegado. Pero el brillo de las agujas de *radium* y el temor y la esperanza que estas suscitaban lo hicieron visible socialmente y esta visibilidad fue decisiva para la creación del instituto. Sin este escenario de fondo sería incomprensible la celeridad con la cual el Gobierno

de Miguel Abadía Méndez produjo –en el marco de la visita del doctor Regaud a Colombia– la Ley 81 de 1928, norma que seis años más tarde se haría realidad con la inauguración del INR⁴.

Más que la decisión de un médico o de una figura pública, lo determinante fue la construcción social del cáncer a la que contribuyeron los periódicos y la radio nacionales, así como las revistas y las facultades de medicina. Lo interesante es que el carácter social de ese proceso se fijó en su origen y determinó su naturaleza futura. En el contexto del Sistema Nacional de Salud del siglo XX y de la Ley 100 de 1993, el Instituto Nacional de Cancerología se diferenció de otras instituciones por conservar un fuerte sentido social dado no solo por la población que atiende, sino también por la forma como se relaciona con los pacientes, con los actores privados y públicos y con la sociedad en general. Su manera de abordar la lucha contra el cáncer ha tenido en cuenta tanto los dictámenes de la ciencia y los desarrollos de la tecnología, como las urgencias sociales del país. Todo ello ha sido posible gracias a su carácter público, un carácter que con algunos cambios se mantiene hasta hoy dentro del proceso que bien podría llamarse «*Bringing the state back in*» (11) que está teniendo lugar en el mundo y que la pospandemia seguramente propiciará.

El liberalismo interventor, la cuestión social y el INR

Aunque la Ley 81 de 1928 que creó el INR se sancionó durante el Gobierno del conservador Miguel Abadía Méndez, la apertura de la institución no tuvo lugar sino hasta el 4 de agosto de 1934, bajo el mandato del liberal Enrique Olaya Herrera (12). No hay duda de que Olaya se apresuró a inaugurar el INR justo tres

días antes del fin de su gobierno, con el propósito de quedar en la historia como su creador; sin embargo, resulta claro que un proceso de carácter estructural superior a él explica mejor la fundación del instituto.

El mandato de Olaya ocupó solo una parte de los dieciséis años que se conocieron como la República Liberal (1930-1946), un periodo decisivo tanto por la profundización de la modernización económica del país, con base en un modelo dual y contradictorio de Industrialización por Sustitución de Importaciones (ISI) y agroexportación, como por la consolidación de un Estado tendencialmente social que estaba en sintonía con los cambios mundiales de los años treinta (13). En efecto, durante esta década los impactos nocivos del mercado autorregulado promovido por el liberalismo económico se hicieron evidentes de manera dramática en la gran crisis financiera y productiva de 1929. Para enfrentar este descalabro de dimensiones globales, se impuso en muchos países la perspectiva económica del keynesianismo y un nuevo ordenamiento de la relación Estado-mercado-sociedad conocido como el Estado de Bienestar. Se trataba de ensanchar el Estado con nuevas instituciones que asumieran la cuestión social y la provisión de un conjunto de derechos laborales y de ciudadanía para mejorar las condiciones de vida de la población, aumentar la productividad, dinamizar la demanda de bienes y reactivar, en consecuencia, la industria y el comercio. En el seno de los Estados de Bienestar surgieron los sistemas de salud en el mundo europeo; sin embargo, en América Latina solo fue posible construir Estados interventores con precarias instituciones y una menor amplitud en la expansión de los derechos sociales (13).

Los gobiernos de la República Liberal, en distinto grado, incorporaron algunos elementos de la agenda keynesiana, dando lugar a un intervencionismo liberal o liberalismo estatista, que denotaba una moderación en las ideas radicales de libre mercado. En particular, la Revolución en Marcha del primer Gobierno de Al-

4 Ley 81 de 1945: por la cual se dota y perfecciona el Instituto Nacional de Radium y se crea la Asociación Colombiana de la Lucha contra el Cáncer. Colombia: Congreso de la República. Diario Oficial 26019 del 27 de diciembre de 1945.

fonso López Pumarejo (1934-1938) llevó a cabo una reforma constitucional que explicitó la función social de la propiedad, creó el Estado social y abrió espacio a un conjunto de normas que en realidad tuvieron más pretensiones que realizaciones, como la Ley 200 de 1936 de reforma agraria y el reconocimiento de las asociaciones sindicales. La educación pública, la salud y la seguridad social dieron pasos importantes, pero insuficientes ante las necesidades reales (14).

En este contexto, y como había sucedido en Francia, la magnitud de la inversión que suponía la adquisición del *radium* y de los equipos para usarlo en la terapia contra el cáncer hacían que solo el Estado tuviera la capacidad institucional y financiera para hacerse cargo de la tarea. De modo que un instituto dedicado a estas actividades solo parecía viable como entidad pública, pues las iniciativas privadas carecían del capital suficiente y de experiencia en la gestión administrativa. Ahora bien, la ausencia de un sistema de salud o de un ministerio robusto, así como el carácter un tanto experimental en ese momento de la radioterapia, hicieron que este tipo de institutos, tanto en Francia como en Colombia, no se ubicaran bajo los débiles departamentos de higiene que existían, sino en el seno de la educación superior de carácter público. Por ello la Universidad Nacional de Colombia acogió en sus primeros años al INR sosteniéndolo con su presupuesto, lo que generó un fuerte debate entre distintos sectores políticos y académicos del país. Para unos era incomprensible que una entidad de asistencia en salud estuviera en el marco de una institución educativa y consumiera sus exiguos recursos. Para otros, las funciones de docencia e investigación, que en realidad fueron muy escasas durante los primeros años, eran una razón suficiente para incorporar al INR a la universidad. El instituto permaneció hasta 1951, no sin conflictos ni tensiones, bajo el ala de la Nacional, a la que precisamente el liberalismo interventor dotó en 1937 de una nueva ciudad universitaria y de recursos y estatutos acordes con la lógica estatista y social. No resulta exagerado decir

que el instituto fue expresión de la configuración del Estado moderno en Colombia y que, a su vez, el INR contribuyó a construir ese Estado.

Una vez más la medicina francesa hace presencia

Junto con los desarrollos del Estado, otros procesos de orden externo le imprimieron un elemento adicional al carácter del instituto, ubicándolo en el contexto internacional de la salud y del cáncer. El primer proceso en esta dirección fue el influjo de la medicina francesa, que ya venía siendo importante en la consolidación de la profesión médica colombiana desde el paso de la Colonia a la República. Para el caso del cáncer y del INR, este influjo se materializó en la relación personal que se estableció entre Claude Regaud y Alfonso Esguerra en el marco del Instituto de Radium de París, de donde surgió la idea de desarrollar una institución similar en Colombia. Posteriormente, la gestión de Esguerra ante el Gobierno de Miguel Abadía Méndez y su ministro de Educación, José Vicente Huertas, dio lugar a la Ley 81 de 1928 para fundar un instituto que enfrentara y estudiara el cáncer en Colombia, expedida al calor de la visita de Regaud al país. Más adelante, durante el Gobierno de Olaya Herrera, fue Huertas quien impulsó la entrada en funcionamiento del instituto, en medio de conflictos y polémicas. El impacto de la medicina francesa fue evidente no solo en las concepciones anatomoclínicas que acompañaron el abordaje de la enfermedad durante los primeros años de vida del instituto, sino también en la arquitectura del edificio que albergaría al hospital, en su dotación, en los protocolos para el uso del *radium*, así como en la organización de la atención y en el manejo hospitalario.

Además del influjo francés, la visita de los doctores Juan Pablo Llinás, Daniel Brigard y Ruperto Iregui a Estados Unidos y a algunos países de Europa como comisionados del instituto para ponerse al día con los avances mundiales sobre el cáncer, además de sugerir

tecnologías y dotaciones para el INR, abrió paso a los debates en los que la medicina de laboratorio y de impronta estadounidense iba ganando espacio –como *biomedicina*– frente a la medicina francesa. Más allá de los detalles y las controversias que generaron estos contactos, es importante señalar que a partir de esas experiencias el instituto comenzó a ocupar un lugar importante en el contexto internacional, participando de la UICC, aportando al conocimiento mundial con estadísticas sobre el cáncer, recibiendo reconocimientos sobre sus primeras publicaciones, promoviendo la formación de sus médicos en los países que estaban en la vanguardia de la lucha contra el cáncer, pero también, abriendo sus puertas para la visita de destacados cancerólogos extranjeros como el uruguayo Alfonso Frangella (15) y el estadounidense George Humphreys (16), para citar solo dos casos. El INR también recibió a profesionales de los países vecinos que vinieron a formarse en Bogotá y a pacientes que recibían su tratamiento en la nueva institución.

Este lugar internacional se mantuvo a lo largo del siglo XX y si bien el INR no fue el primer hospital de este tipo en América Latina –pues ya se habían creado en los años veinte el Instituto de Radium de Belo Horizonte (1922) y el de São Paulo (1929)–, su impacto en la lucha regional contra el cáncer fue indiscutible gracias a la generosidad y solidaridad forjadas en su origen. En años recientes esa inscripción internacional se ha mantenido, como lo demuestra la realización aquí del Encuentro de Institutos Nacionales de Cáncer de América Latina, en el marco del cual se creó la Red de Institutos Nacionales de Cáncer. En un mundo global, este rasgo no solo supone un orgullo, sino, sobre todo, una gran responsabilidad.

Sin la guerra, o mejor, sin la paz, no habría instituto

Los elementos hasta aquí señalados fueron vitales para la creación del instituto y le aportaron rasgos estructu-

rales que hasta hoy explican su excepcionalidad. Sin embargo, hace falta aludir a un tema financiero que tiene un alto valor simbólico en la tarea fundacional del INR. Los recursos necesarios para la nueva institución no se habrían obtenido de no ser por un acontecimiento único en nuestra historia contemporánea: la guerra con el Perú, un país hermano. Esta breve conflagración se inició con la invasión de 48 peruanos a Leticia, el primero de septiembre de 1932, quienes reclamaban para ese país una porción de la Amazonía colombiana que según ellos había sido entregada por el gobierno peruano a Colombia a través del tratado Salomón-Lozano en 1922. En realidad, la guerra hundía sus raíces en procesos más complejos como eran las delimitaciones territoriales coloniales, la explotación cauchera –adelantada por la Casa Arana en respuesta a la creciente demanda de este material para nutrir la industrialización europea y estadounidense–, el conflicto local de La Pedrera y la difícil construcción de las soberanías nacionales en los países de América Latina.

Según Efraím Otero, fueron los recursos obtenidos por la venta de bonos de un empréstito interno para el financiamiento de esta guerra, los que alimentaron financieramente el sueño de crear un Instituto de Radium en Colombia. Un sueño que apenas unos años atrás era utopía para el médico colombiano, creador de la Pasta Colombia, Alfonso Esguerra, y para el reputado médico francés Claude Regaud, su colega y amigo. Pero si analizamos con más cuidado ese momento de la historia del país, no fue la guerra sino la paz la que permitió el uso de estos recursos. Gracias a realidades diplomáticas regionales y al ánimo pacifista de aquellos años, la guerra culminó el 5 de mayo de 1933, solo ocho meses después de su inicio. Su desenlace fue eterno para los soldados que participaron en ella, pero precoz para los contradictores políticos del presidente liberal Enrique Olaya Herrera, que clamaban por un conflicto más cruento y prolongado. La Ley 12 de 1932 había permitido emitir el empréstito

interno —calificado como «patriótico»— para la defensa del país por diez millones de pesos, más el valor de las joyas y alhajas donadas por las damas de la élite y algunas menos encumbradas. Ante el amplio apoyo económico que despertó en los colombianos esta medida, se sancionó después la Ley 33 del 19 de noviembre de 1932, por medio de la cual se facultó al gobierno para invertir el sobrante de dicho empréstito con el fin de «auxiliar instituciones de beneficencia o de protección social en la forma que el mismo gobierno determine»⁵. Si la guerra se hubiese extendido habría consumido todos los recursos económicos del país, pero ella terminó pronto con la firma de la paz y la ratificación del tratado Salomón-Lozano. El gobierno emitió el Decreto 984 del 22 de mayo de 1933 autorizando la creación del instituto con los recursos sobrantes del conflicto.

Así, la paz, y no la guerra, fue un soporte para el nascente instituto en condiciones de fraternidad con los países vecinos, que se reafirmaron en sus primeros años de vida a través de las llamadas «becas bolivarianas» (17), un programa de apoyos económicos y manutención para que médicos de los países bolivarianos vinieran a formarse en el INR de Bogotá. Las becas se asignarían primero a las facultades de medicina más antiguas, y la de San Marcos, en Lima (fundada en 1551), fue la primera. Este programa constituyó un claro gesto de paz y solidaridad, como lo expresó el médico colombiano Jorge Bejarano (17):

El Instituto Nacional de Radium por sus características y por ser el único en su alcance en esta parte de la América, debe cumplir una misión científica y de acercamiento entre nuestros pueblos [...] Todo lo que en este sentido haga nuestra Universidad, será correspondido, de ello estoy seguro, con el afianzamiento de

la paz con los pueblos que tienen con nosotros no solamente un común patrimonio histórico, sino también territorios y ríos que en veces han servido para sembrar la discordia y la guerra. El vínculo universitario es vínculo espiritual y bien sabemos que el dominio del espíritu sobrevive al hombre.

Los conflictos intraclaustro, un espacio fértil para la historia crítica del instituto

Es común que en los libros históricos sobre las instituciones se dedique un espacio privilegiado a los momentos de realizaciones y de anécdotas felices y se guarde silencio sobre los problemas y los conflictos. Aunque comprensible, esta perspectiva de la historia dificulta la mejor comprensión del pasado y, también, nubla la visión del futuro. Por ello, el segundo gran tema que este artículo resalta es el de los conflictos que ha vivido el instituto. De la manera de enfrentarlos surgieron aprendizajes y oportunidades. Dos tipos de conflictos son importantes en este sentido, los que se generaron en el dominio tecnocientífico y aquellos propios de la vida institucional y de las relaciones de poder internas y externas.

Conflictos en el dominio tecnocientífico

En la ceremonia de la inauguración del INR, el 4 de agosto de 1934, no faltaron los elogios para quienes habían concebido e impulsado este proyecto. La presencia de funcionarios del gobierno en cabeza del presidente del país (Enrique Olaya Herrera), así como de personalidades del mundo médico y de la alta sociedad bogotana, le dieron una gran relevancia a la fundación. El único elemento perturbador fue la ausencia del doctor Alfonso Esguerra, un detalle que parecería menor, de no ser porque justo antes de la creación del instituto se había dado un debate entre él y el grupo de médicos fundadores del INR, compuesto básicamente por Juan Pablo Llinás, Daniel Brigard, Ruperto Iregui, José Vicente Huertas y Jaime Jaramillo.

5 Ley 33 de 1932, por la cual se abren varios créditos adicionales al Presupuesto de gastos de la actual vigencia económica y se dan unas autorizaciones al Gobierno». Colombia: Congreso de la República. Diario Oficial. Bogotá; 31 de diciembre de 1932.

Este debate surgió entre 1933 y los primeros meses de 1934. Esguerra cuestionaba la pertinencia de crear una entidad tan especializada como el INR en un país con apremiantes necesidades en salud básica (18). Le preocupaban los altísimos costos del *radium* en el mercado mundial, por lo cual sugería la adquisición de una pequeña cantidad de este elemento y proponía invertir el sobrante en la solución de las carencias básicas en salud pública y educación (19). No es que Esguerra se opusiera tajantemente a la creación de una institución que él mismo había impulsado, sino que abogaba más bien por darle vida a una entidad de pequeñas dimensiones, pues consideraba que el cáncer aún no era un problema de salud importante, había pocos enfermos y se hacía más urgente ampliar la red asistencial general que crear un hospital hiperespecializado en un país donde primaban las enfermedades infectocontagiosas. No obstante, en lo que se equivocaba era en restarle importancia a la emergencia del cáncer, reconocido ya como un amenazante hecho social, una enfermedad que había pasado desapercibida no por ausencia de casos, sino por las dificultades diagnósticas y terapéuticas, así como por la tendencia a tratarla en casa, debido precisamente a estas dificultades. A pesar de ello, la radioterapia había comenzado a sacar a la superficie la punta de un iceberg enorme que cobraba la vida de miles de colombianos.

Sus críticas sobre la cantidad de *radium* que se debía adquirir, fundamentadas en los conocimientos que sobre este tema había leído del puño y letra de Regaud años atrás, tampoco fueron muy afortunadas (20). Precisamente, el médico francés, entre 1933 y 1934, reconoció que las realidades de la radioterapia habían cambiado desde 1928 y que un instituto como el que se pretendía abrir en Bogotá en realidad necesitaba grandes cantidades de *radium* para lograr tratamientos efectivos. En medio de acaloradas discusiones, en las cuales el doctor Jaime Jaramillo se comportó como el adalid de los fundadores, se impuso su posición, por lo que el gobierno finalmente dio vía libre a la nacen-

te institución en las condiciones en las que la habían concebido los fundadores, y sin la participación inicial de Esguerra, quien solo en los años cuarenta se incorporaría al instituto.

Si superamos la visión maniquea de buenos y malos con la que en ocasiones se escribe la historia, queda claro que las apreciaciones de Esguerra estaban basadas en un interés genuino por la salud del país y en lo que sus observaciones clínicas y terapéuticas le permitían comprender acerca del comportamiento de la enfermedad. Entre tanto, la perspectiva de los fundadores iba un poco más allá debido a sus contactos y sus relaciones internacionales, lo cual le permitió imponerse. Aludir a esta coyuntura da pie para reflexionar sobre la necesidad de diferenciar los conflictos tecnocientíficos y administrativos de los conflictos de poder propiamente dichos, lo cual no es un asunto sencillo y exige sabiduría directiva e institucional.

Conflictos ligados al devenir institucional

El informe que elaboró Claude Regaud después de su visita a Colombia en 1928, y que sirvió como fundamento al proyecto de creación del INR, incluía la advertencia de que el instituto debía mantenerse al margen de la dinámica política y elegir a sus directivos y funcionarios con base en criterios científicos y técnicos. Obviamente, esta advertencia no se pudo acatar plenamente en un país con una polarización tradicional entre liberales y conservadores desde el siglo XIX, como lo evidencia la crisis suscitada a raíz del nombramiento de César Pantoja en la dirección de la institución, en 1944. Este nombramiento se produjo durante el segundo gobierno de Alfonso López Pumarejo y generó serias polémicas, pues muchos identificaban a Pantoja como una ficha del gobierno debido a su cercanía con el presidente y con el partido liberal. No hay duda de que elementos de orden personal y/o político pudieron haber pesado en este nombramiento, sin embargo, la crisis institucional que se desató trasciende

las realidades partidistas y se ubica en otro lugar que es preciso explorar. Antes de la llegada de Pantoja al máximo cargo del INR, Huertas –el primer director– había intentado llevar a cabo un plan de reorganización del instituto que fue solicitado por la rectoría de la Universidad Nacional, en cabeza de Gerardo Molina –a quien se tildaba de socialista–, debido a las crecientes presiones financieras y a los rápidos cambios institucionales que ocasionaban los impulsos modernizadores de aquellos años en el Estado colombiano.

Para sorpresa de Huertas, el plan, que incluía entre otras modificaciones algunos ajustes en las jornadas de trabajo y en las modalidades de contratación y administración, generó una enconada confrontación entre una parte del personal, incluidos algunos médicos, y la Dirección. Este choque condujo a la renuncia irrevocable de Huertas y al nombramiento en su remplazo del doctor Pantoja quien, una vez asumió el cargo, retomó la iniciativa del plan de reorganización y redactó un nuevo proyecto que también fue rechazado por los médicos y por otros funcionarios inconformes. La oposición se basaba no solo en los vínculos políticos de Pantoja con López, sino también en la supuesta ausencia de participación de médicos y trabajadores en la elaboración de la propuesta de reforma. Acto seguido se produjo una renuncia masiva y gradual del personal del INR, ocasionándose una crisis que estuvo a punto de provocar el cierre de la institución y la renuncia de Pantoja (21). Pese a que la prensa informó de la inminencia de estas dos situaciones, ninguna de ellas sucedió finalmente (22).

Pero lo importante es que este conflicto en realidad escondía un asunto que rebasaba la situación de la medicina del cáncer. Se trataba de la resistencia a la modernización en sectores importantes de funcionarios de diverso nivel que descansaba, tanto en el miedo a perder la estabilidad alcanzada, como en el temor que producían el ordenamiento y las exigencias en el trabajo de la burocracia estatal. Aquí, al igual que en diversos

ámbitos del desarrollo del Estado, esas resistencias, que eran parte de las tensiones y conflictos propios del proceso modernizador, se camuflaron de azul y de rojo y se esgrimieron como la razón del enfrentamiento.

El balance de esta crisis es menos dramático de lo que parece. Los que se fueron del INR en aquella ocasión encontraron otros nichos para aplicar lo aprendido e incluso alguno de ellos se proyectó como alcalde de Bogotá. Los que se quedaron –incluyendo a los pacientes que participaron activamente de esta coyuntura–, junto a las directivas de la Universidad, lograron hacer de la crisis una oportunidad para cambiar la imagen cerrada que tenían los médicos del país sobre el instituto e impulsaron los procesos de formación y de investigación, al igual que los de divulgación hacia la población, reforzando al mismo tiempo la labor asistencial. En remplazo de valiosos médicos como Brigard o Llinás llegaron personajes de la talla de Roberto Restrepo y Alfonso Esguerra, quien por fin lograba acceder al instituto.

En los años cincuenta tuvo lugar otra coyuntura crítica en la que el conflicto originado en la resistencia al cambio volvió a asomarse, esta vez en torno a dos temas, uno antiguo y relativo a la necesidad de encuadrar el INR en el sector salud y otro nuevo, el de cambiar su nombre por el de Instituto Nacional de Cancerología. El primero de estos conflictos surgió en 1951 cuando por instrucciones del entonces presidente, Laureano Gómez, el ministro de Higiene, Alonso Carvajal, incorporó las recomendaciones de la Misión Currie y en particular una: la de reorganizar los ministerios para «disminuir el paralelismo de funciones en sus distintas dependencias» (23), lo cual permitió que el instituto dejara la Universidad Nacional y quedara inscrito al Ministerio de Higiene (Decreto 308 de 1951). Pese a las resistencias de algunos, este proceso era inevitable, dado que las funciones asistenciales del INR superaban a las docentes e investigativas, pero también porque no era justo seguir sobrecargando financiera y

administrativamente a la Universidad cuando ya en el país se estaba logrando consolidar una estructura sanitaria con un Ministerio como cabeza visible y unos subsectores como el de la seguridad social, liderado por las Cajas de Previsión y por el Instituto Colombiano de Seguridad Social, creado en 1947.

El segundo conflicto se había esbozado por primera vez en 1951, pero se desencadenó en 1953 a partir de la propuesta de cambiar el término «Radium» por el de «Cancerología», que tuvo detractores y adeptos (5). Dentro de los primeros estaban los que consideraban que la palabra «cancerología» podría generar miedo en la población, y que para muchos pacientes el solo hecho de asistir a un hospital con ese nombre significaría una confirmación de ser «un canceroso», lo que en ese momento significaba una condena de muerte. Para los segundos, los tratamientos de radioterapia habían perdido terreno ante los avances de la quimioterapia y la cirugía y otros desarrollos que se anunciaban, por lo que la misión del instituto transcendía el uso del *radium* y comenzaba a ser más integral, con la inclusión de múltiples estrategias terapéuticas e incluso con un énfasis importante en la prevención. Pese a las resistencias, los promotores del cambio de nombre se impusieron y a partir del Decreto 519 de 1953 el viejo INR se comenzó a llamar Instituto Nacional de Cancerología. Un asunto aparentemente menor –de forma, dirán algunos–. Lo cierto es que en las décadas siguientes esa nueva denominación, en el contexto de un Sistema Nacional de Salud ya estructurado, no ahuyentó a los pacientes; por el contrario, los atrajo cada vez más ante la ampliación del espectro de posibilidades terapéuticas que venía de la mano con la noción de cancerología.

Al finalizar el siglo XX se produjo el último conflicto significativo del instituto. La Ley 100 de 1993 aprobó la creación del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), un régimen de mercado regulado en salud con separación de las funciones de aseguramiento y prestación de servicios, competencia entre prestadores

e intermediación financiera de los aseguradores. Ello obligó a los hospitales públicos, o bien a adaptarse y sobrevivir en competencia con los privados, o a liquidarse y sucumbir. En efecto, mientras hospitales centenarios como el San Juan de Dios de Bogotá o el Lorencita Villegas de Santos desaparecían, el INC se vio enfrentado a las conflictividades que trajo este reordenamiento en términos laborales y asistenciales.

Las tensiones no fueron menores y los conflictos laborales y sindicales, abordados hasta ese momento de una manera relativamente tranquila, se volvieron más agudos. No obstante, los procesos de cambio y de adaptación salieron adelante y el instituto finalmente se convirtió en una Empresa Social del Estado (ESE). No fue un proceso fácil, y, sin embargo, la opción de desaparecer o de privatizarse nunca estuvo presente. De hecho, convertirse en ESE le permitió al INC mantener su carácter público y social originario, conservar un lugar privilegiado dentro del conjunto de instituciones estatales y mantener su misión, que desde los años setenta se volvió cuádruple: asistencia, docencia, investigación y salud pública en materia de cáncer. Desde el punto de vista financiero, esos años significaron un reto enorme, el más difícil, al tener que invertir radicalmente la proporción de sus ingresos. Hasta 1993 estos habían sido mayoritariamente aportes de la nación y minoritariamente recursos por venta de servicios de salud. A partir de la reforma de los noventa la mayor parte de sus ingresos deberían ser producto de la contratación con los aseguradores y en menor proporción recursos de la nación.

Casi veinte años después de la reforma de la Ley 100, la adaptación del instituto ha seguido su trasegar de manera relativamente positiva. Mientras instituciones públicas han entrado en liquidación, y las privadas emergieron en el campo oncológico, el instituto se ha convertido en ejemplo de gestión financiera, recuperación de cartera, desarrollo tecnológico, enfoque hacia la prevención del cáncer, liderazgo nacional y regional

en la lucha contra el cáncer y doliente de interesantes políticas públicas en beneficio de la población. Por todo ello ha recibido distintos reconocimientos y premios, de modo que el habitual fantasma de las crisis y el conflicto han constituido a lo largo de su historia momentos difíciles, pero también oportunidades.

Legados, una conclusión sobre el futuro

En el caso de la historia del INC, el gesto de ir al pasado para construir el futuro no significa solo una garantía de no repetición de lo vivido a manera de tragedia o comedia, como lo han afirmado diversos pensadores; es, sobre todo, una herramienta de apoyo para tomar decisiones hacia el futuro sustentadas en la comprensión de los procesos históricos que se desplegaron en el tiempo y que avanzan imparables. En esta perspectiva, las historias ya escritas y asimiladas críticamente se constituyen en legados que vale la pena resaltar. El primero y más evidente de ellos es que sin la creación del INR hoy el país estaría desarmado ante una enfermedad que, de acuerdo con la OMS y otras autoridades, crece y cobra numerosas vidas. En el mundo, alrededor de 9,6 millones de personas murieron de cáncer en 2018, el año más reciente para el cual hay datos bien consolidados. En el país, de acuerdo con la información generada por los registros de cáncer de base poblacional –avalados por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer en Colombia–, para el año 2018 se estimaron 101.893 casos nuevos de cáncer y 46.057 muertes. El INC publica las estimaciones con base en los mismos registros, pero con la mortalidad registrada; de acuerdo con los datos que serán publicados este año, el número de casos nuevos en Colombia es de 81.610 (24). La cuenta de Alto Costo reporta 29.151 casos nuevos de cáncer atendidos en el sistema (25). Sin el INC, Colombia no habría podido dar una respuesta social adecuada para el control del cáncer. Uno de los factores de mayor importancia en su quehacer es la formación de talento humano de primera y

segunda especialización que está presente hoy en todo el territorio nacional, cuyo aprendizaje se desarrolló dentro de una cultura de la atención integral del paciente con cáncer como enfermedad sistémica.

Un segundo legado es la provisión de asistencia para el cáncer bajo estándares de calidad, tecnología de punta y un enfoque centrado en lo humano que está presente desde sus orígenes y que se ha fortalecido con el paso del tiempo. Junto a él emerge un tercer legado: el INC es una institución dedicada a tratar una enfermedad que se hizo social en el siglo XX y que entendió muy pronto la importancia del abordaje integral del paciente con cáncer, de la mano con fundaciones privadas y de caridad y con programas como los de cuidados paliativos, cuidado de cuidadores, educación de pacientes y niños afectados a quienes se les presta tratamiento y apoyo psicosocial integral. Esa integralidad supuso también un liderazgo en las campañas extramurales de lucha contra la enfermedad que hoy sirve como ejemplo para otras instituciones.

Podría hablarse de un cuarto legado fundamental que apenas se insinúa en estas páginas. Se trata de la asunción efectiva de la *prevención*, en un proceso de varias décadas que se erige como herramienta fundamental de las estrategias para luchar efectivamente contra el cáncer y para lo cual se diseñaron políticas de alcance nacional, pero orientadas regionalmente en asociación con el diagnóstico precoz. Aquí habría que hacer alusión a las campañas puntuales y los planes nacionales de cáncer, incluyendo el último *Plan decenal para el control del cáncer 2012-2021*.

Pero ninguno de estos elementos se habría podido llevar a cabo sin un modelo de gestión administrativa de lo público concebido y construido en el día a día del INC. Su historia se arraiga en el un tanto descoordinado Sistema Nacional de Salud de antaño y se fortalece en el estructurado y polémico Sistema General de Seguridad Social en Salud del presente, demostrando que

las instituciones bien manejadas pueden cumplir su función, sobrevivir y adaptarse sin perder la nuez de su misionalidad: en este caso, la atención del cáncer para todos con un criterio de equidad social. Finalmente, debe resaltarse el contacto permanente del INC con la medicina del cáncer en el mundo, en el continente y en el contexto de los países vecinos.

Recientemente, el INC llevó a cabo un estudio sobre su naturaleza y su régimen jurídico con el fin de examinar los elementos que podrían permitir su fortalecimiento y concurrir en el diseño y formulación de las políticas de cáncer en el ámbito nacional. Y que, además, permitiera cumplir más fluidamente con los planes, programas y proyectos de investigación, docencia, vigilancia epidemiológica, prevención y atención de la enfermedad. Allí se contempla avanzar en varios de los temas que limitan el quehacer del instituto y que tienen que ver con el régimen de personal y la remuneración de los empleados. En relación con esta problemática se presentó una propuesta de reforma detallada y realista, ante el Congreso de la República. En esta línea se puede inscribir el análisis comparativo que se llevó a cabo en la reunión de los Institutos de Cáncer de la región (RINC) que organizó el INC en junio de 2019. En esta instancia se hizo evidente y conveniente, además de posible, la transformación del INC en una entidad de naturaleza especial como la que se contempla en la propuesta presentada ante el poder legislativo de Colombia (proyecto 010 de 2020). Este proyecto le permitiría al INC liderar y ser ejemplo de la institucionalidad al servicio de la resolución de problemas prioritarios frente al cáncer con flexibilidad, agilidad y acorde con los retos y desafíos que la enfermedad plantea en la actualidad y ante la perspectiva de un futuro complejo como el que podría plantearse en el marco de la llamada pospandemia, la cual ha hecho claras las diferencias entre la atención de las enfermedades agudas y transmisibles y la de las enfermedades crónicas como el cáncer.

Agradecimientos

Agradecemos a Constanza Padilla Ramos por su apoyo editorial.

Referencias

1. Koselleck R. *Historia/Historia*. Madrid: Trotta Editorial; 2016.
2. Pinell P. *Lutte contre le Cancer*. En: Lecourt Dominique, editor. *Dictionnaire d'histoire et philosophie des sciences*. París: Quadrige/PUF ; 2004. p. 201-206.
3. Pinell P. *Naissance d'un fléau, histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940)*. París: Métailié; 1992. p. 40.
4. Zerda L. El radium y sus propiedades maravillosas. *Revista del Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario* 1905; 1(5): 283-297.
5. Otero E. Setenta años del cáncer en Colombia. *Historia del Instituto Nacional de Cancerología, 1934-1999*. Bogotá: I/M Editores; 1999.
6. Esguerra A. Radiumterapia en Bogotá. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*. 1933;1(12): 936-956.
7. Sierra R, Tuñón M, Simancas E, Durán M. La medicina del cáncer en Colombia: Procesos de institucionalización de un centro en relaciones periféricas. En: *Ensamblando Estados*. Tomo 1. Bogotá: CES; 2013. p. 165-181.
8. Camacho G. *Diagnóstico histopatológico de los tumores del estómago [tesis de grado]*. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina y Ciencias Naturales; 1927.
9. Delgado Paredes JM. *Cáncer de lengua: Estudio estadístico [tesis realizada en el Instituto Nacional de Radium]*. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 1947.
10. Jaramillo P. *Cáncer de seno [tesis de grado]*. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina; 1923.
11. Evans P., Rueschemeyer D., Skocpol T., editores. *Bringing the State Back In*. Cambridge: Cambridge University Press; 1985.
12. El Instituto de Radium fue inaugurado por el presidente. *El Tiempo* (Bogotá). 5 de agosto de 1934;5.
12. Vega M. *Transformaciones en la protección social en Colombia. 1946-1993 [tesis de maestría]*. [Internet] Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2010. [Consultado 04 de octubre 2020]. Disponible en: http://www.bdigital.unal.edu.co/4507/1/04468337_Parte1.pdf
13. Quevedo E, Pérez G, Miranda N, Eslava JC, Hernández M. *La medicina y la salud en el surgimiento de la Repú-*

- blica liberal y La Revolución en Marcha en la medicina y en la salud. En: Historia de la medicina en Colombia. Tomo IV. Bogotá: Tecnoquímicas; 2013. p. 76-115.
14. Frangella A. Informe dirigido al señor rector de la Universidad Nacional . Bogotá: AGUN-AFM; octubre 16 de 1945. f. 593-604.
 15. Informes de las misiones extranjeras sobre visitas a la Facultad de Medicina. 1948-1958. Bogotá: AGUN-AFM; 1958.
 16. Bejarano J. Exposición de motivos . Bogotá: AGUN-AFM; S. f. f. 95.
 17. El cuerpo médico pide un estudio acerca del Instituto de Radium. El Tiempo (Bogotá). 17 de marzo de 1945;6.
 18. Hablan 2 de los miembros de la junta organizadora de él. El Tiempo (Bogotá). 18 de marzo de 1934;3.
 19. Nueva carta del doctor Jaramillo Arango sobre el Instituto de Radium. El Tiempo (Bogotá). 20 de marzo de 1934;3.
 20. Latorre H. [Carta de renuncia enviada al Rector de la Universidad Nacional]. Nuevas renunciaciones presentadas por médicos del Instituto de Radium. Los médicos doctores Hernando Latorre Latorre y los jefes de varios servicios del Instituto en desacuerdo con los procedimientos de la Universidad. El Tiempo (Bogotá). 6 de marzo de 1945;3.
 21. Presentó renuncia ayer el Director del Instituto de Radium. El Tiempo (Bogotá). 14 de marzo de 1945;1.
 22. Quevedo E, Pérez G, Miranda N, Eslava JC, Hernández M. 2013c. La medicina y el seguro social; Hacia la definitiva norteamericanización de la educación médica; La medicina en la época de la Violencia. En: Historia de la medicina en Colombia. Tomo IV. Bogotá: Tecnoquímicas; 2013. p. 153-226.
 23. Cendales R, Pardo C. Incidencia, prevalencia y mortalidad por cáncer en Colombia 2012-2016. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2020. Sin publicar.
 24. Cuenta de Alto Costo [Internet]. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2019.(Consultado 04 de octubre 2020) . Disponible en:<https://cuentadealtocosto.org/site/wp-content/uploads/2020/09/CANCER2019COM.pdf>

Recibido: Octubre 27, 2020

Aceptado: Octubre 27, 2020

Correspondencia:

Manuel Vega Vargas

manuel.vega@uexternado.edu.co

CENTROS INTEGRALES DE ATENCIÓN: UNA PERSPECTIVA PARA EL FUTURO DE LA ATENCIÓN DEL CÁNCER EN COLOMBIA

Yuli Licet LeónVanegas¹, Alejandro Jaramillo Noguera², Silvia Riveros García³

Resumen

El cáncer es un importante problema de salud pública en todo el mundo. Las características demográficas mundiales predicen una incidencia creciente en las próximas décadas, lo que constituye un reto para los países que deben avanzar en el desarrollo de estrategias para promover una atención continua que integre las acciones de prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y cuidado paliativo que lleven a reducir carga de la enfermedad.

Actualmente la atención del cáncer a nivel mundial está caracterizado por el desarrollo de centros integrales de atención como estrategia para desarrollar un sistema de atención asequible, equitativo y de calidad, mostrando un impacto significativo en el avance del control del cáncer y en la mejora de la salud de sus poblaciones, ya que no solo comprenden recursos humanos y técnicos especializados, sino que fortalecen la capacidad del sistema de salud con el establecimiento de las mejores prácticas en el manejo clínico, el desarrollo de la investigación y la formación del talento humano del país.

Palabras clave: *Hospital de cáncer; servicios de oncología; cáncer; Colombia.*

-
- 1 Enfermera, Magíster en Administración en Salud, PhD (c) en Ciencias de la Dirección, Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia.
 - 2 Médico cirujano, especialista en Urología, Magíster (c) Bioética, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.
 - 3 Médico cirujano, especialista en Urología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

COMPREHENSIVE CARE CENTERS: A PERSPECTIVE FOR THE FUTURE OF CANCER CARE IN COLOMBIA

Abstract

Cancer is a major public health problem throughout the world. Global demographic characteristics predict an increasing incidence in the coming decades. This constitutes a challenge for countries that must advance in the development of strategies to promote continuous care that integrates prevention, early detection, diagnosis, treatment, rehabilitation and palliative care actions that reduce the burden of the disease.

Currently, cancer care worldwide is characterized by the development of comprehensive care centers as a strategy to develop an affordable, equitable and quality care system, showing a significant impact on the advancement of cancer control and on the improvement of the health of their populations, since they not only include specialized human and technical resources but also strengthen the capacity of the health system with the establishment of best practices in clinical management, research development and training of the country's human talent.

Keywords: *Oncology service; Hospitals; Cancer; Colombia.*

Introducción

El cuidado del paciente oncológico ha sufrido grandes cambios en los últimos años. Gracias a los avances de la ciencia y la tecnología durante el último siglo, el cáncer ha dejado de ser concebido como una enfermedad letal, sumándose a la lista de enfermedades crónicas. Con más de 150 patologías diferentes en su epidemiología, etiología, fisiopatología y presentación clínica, el cáncer propone un reto permanente a la comunidad médica. De acuerdo con datos ofrecidos por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC), cada año se presentan aproximadamente 14 millones de nuevos casos en el mundo y 8 millones de muertes atribuibles a esta enfermedad.

En Colombia, según cifras recolectadas en la última década, se documentan alrededor de 71.000 casos nuevos

por año y se espera un incremento en este número, de la mano del aumento en la esperanza de vida al nacer (1). Las defunciones por cáncer en Colombia, durante el año 2017, correspondieron al 17,1% del total de defunciones según la tercera edición del Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia; dato que confirma la apremiante necesidad de fortalecer la lucha contra la enfermedad (2). El tipo de cáncer responsable de la mayoría de defunciones en hombres es el cáncer gástrico, seguido del pulmonar y de próstata; mientras que en mujeres prima el cáncer de mama, seguido del de cuello uterino y el gástrico, demostrándose una vez más la marcada heterogeneidad de la enfermedad en cuanto a factores de riesgo, curso y desenlace. Aunque el riesgo de presentar cáncer para un colombiano es considerado como intermedio, existe una clara desventaja al revisar las tasas de mortalidad, que en algunos casos son muy altas comparadas con la de los países desarrollados (3).

Lo anterior, pone en evidencia que la historia natural de la enfermedad no es ajena a la situación socioeconómica del país. Esta mortalidad se encuentra ampliamente asociada con la dificultad de acceso al sistema de salud, puesto que, si bien Colombia presenta un buen nivel de aseguramiento, el acceso real al servicio resulta limitado por fenómenos entre ellos como la escasa presencia de medicina especializada en algunas zonas rurales del país. Adicionalmente, el concepto del cáncer como enfermedad crónica ha requerido una evolución en las políticas de salud de Colombia, puesto que tradicionalmente estas se han visto obligadas a asignar la mayoría de recursos económicos y humanos a la resolución de episodios agudos que requieren de inmediatez, como son las patologías infecciosas y el trauma, mientras que ahora, debido a la transición epidemiológica y demográfica, ha requerido más atención en las últimas dos décadas.

Ha habido un importante incremento en la oferta de servicios oncológicos en las últimas dos décadas, comparando cifras del Instituto Nacional de Cancerología con las del Ministerio de Salud y Protección Social (4, 5). Se ha documentado que aproximadamente el 10% de ellas corresponde a profesionales independientes, a servicios de cirugía oncológica cerca del 50% y el resto a cuidados paliativos, oncología clínica y radioterapia. Cabe anotar que el 81% de esta oferta es de índole privada, importante limitante a la hora de distribuir el servicio dentro de la población, ya que queda este en manos de la capacidad de negociación EPS- IPS. Esto demuestra que, a pesar del aumento en la oferta, esta persiste desarticulada y no parece estar migrando hacia la atención integral del paciente con cáncer, modelo que con seguridad permitiría fortalecer el diagnóstico temprano, tratamiento oportuno y seguimiento adecuado de la enfermedad (6).

La atención del cáncer

La organización para la atención del cáncer en centros específicos se produjo de forma orgánica, esto es, a tra-

vés de los primeros avances en el tratamiento y el paso del cáncer de una condición terminal a una que podría tratarse con intención curativa (8). Los modelos de atención del cáncer se desarrollaron por primera vez a fines del siglo XIX, con la creación de salas especiales dedicadas al cáncer en los hospitales generales (9). Sin embargo, la formalización y acreditación de estos centros oncológicos se inició en EE.UU., exactamente en 1971, con la Ley Nacional del Cáncer, que condujo a la creación del Instituto Nacional del Cáncer y otros centros oncológicos integrales para el país (10). En Francia, el desarrollo de los centros oncológicos se realizó con un enfoque *bottom-up*, con el establecimiento del Institut National du Cancer a mediados de la década de 2000, lo que llevó a la formalización de los centros oncológicos dentro de la legislación nacional, obligando a la investigación, la atención y la asignación presupuestaria (11).

El término *centro oncológico* cubre tres tipos de establecimientos que tratan a pacientes con cáncer: 1. Las unidades oncológicas, que suelen ser salas dedicadas a la atención del cáncer dentro del entorno hospitalario general. 2. Los centros oncológicos, que son centros multidisciplinarios que pueden ser independientes o formar parte de un complejo hospitalario general, incluidos los centros oncológicos específicos de algún tipo. 3. Los centros oncológicos integrales que siendo el nivel más alto, brindan no solo la gama completa de atención del cáncer, sino también prevención, investigación, capacitación y educación a nivel local, regional o nacional y, a menudo, están sujetos a procesos de acreditación nacionales e internacionales (8).

En los últimos años se han desarrollado diferentes esquemas internacionales de acreditación como los del National Cancer Institute (NCI) y la Organization for European Cancer Center (OECC), los cuales cuentan con un sistema formal de acreditación de centros oncológicos (12). También se encuentran algunos genéricos como los centros de cuidado clínico de la Joint

Commission International (JCI) y otros específicos como los de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) en oncología integral y cuidados paliativos. Asimismo, varios países emergentes han iniciado procesos formales y redes para la acreditación nacional de centros de cáncer, por ejemplo, la Red Nacional de Cáncer de la India (13).

En el caso de Colombia, desde hace varios años el país ha avanzado en el diseño de modelos y estrategias para mejorar la atención del cáncer en el país, mediante la organización de la oferta para evitar la fragmentación de la atención y en la búsqueda de la atención integral bajo el modelo de unidades o centros integrales de tratamiento. Al respecto, el Ministerio de Salud y Protección Social, por medio del Instituto Nacional de Cancerología, desde el año 2012, ha centrado sus esfuerzos en la implementación del modelo para el control del cáncer en Colombia, cuyo propósito es orientar la disminución de la carga de la enfermedad en el país, lo cual se puede cumplir mediante la reducción del riesgo de adquirir la enfermedad, la disminución del número de casos y el aumento en la calidad de vida para los pacientes enfermos de cáncer (7).

El Sistema Nacional de Acreditación en Colombia es reconocido por su rigurosidad. Las entidades de alta complejidad acreditadas, han demostrado un servicio de estándares superiores en calidad y humanización de la atención del cáncer. Su trayectoria, talento humano, tecnología y organización hace que en Colombia existan alternativas públicas y privadas para una atención de calidad.

Sumado a lo anterior, en el año 2016, se definieron nuevas formas de articulación entre los servicios oncológicos con la definición de las Unidades Funcionales para la Atención de Cáncer del Adulto (UFCA) y las Unidades de Atención de Cáncer infantil (UACAI) (14), y la conformación de las Redes Integrales de Prestadores de Servicios de Salud (RIPSS), de la cual hace parte la Red

de Prestación de Servicios Oncológicos que tiene como fin “[...] la atención integral del cáncer, en lo correspondiente a la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y cuidados paliativos, para garantizar el acceso y la atención oportuna, continua, integral y resolutive” (15).

En esta misma línea, el Instituto Nacional de Cancerología planteó el modelo de cuidado del paciente con cáncer, el cual tiene como componentes principales el manejo interdisciplinario, soporte oncológico, y gestión de la enfermedad. Este modelo tiene como objetivo servir de fundamento para la organización de los servicios oncológicos y contribuir a la excelencia en la atención al paciente con cáncer (16). Además, la atención integral del paciente con cáncer requiere de una gestión clínica eficiente que articule las diferentes especialidades oncológicas con los servicios diagnósticos y de soporte alrededor de una atención oportuna, individualizada y de calidad.

Los centros integrales de atención

A nivel internacional, la atención del cáncer se está desarrollando en torno al concepto de Comprehensive Cancer Centers (CCC) o Centros Integrales para la Atención del Cáncer, los cuales cuentan con un modelo de atención en el cual se realiza intervención diagnóstica y terapéutica en el paciente y su familia, por parte de un grupo multidisciplinario. Desde tal perspectiva, los servicios son prestados de forma estandarizada, usando la mejor evidencia científica disponible y buscando los mejores resultados clínicos. Para ello, se establecen como elementos primordiales la integración asistencial alrededor del paciente, la tecnología de punta, vincular la atención con la investigación, brindar una práctica médica excelente y contar con un gerenciamiento eficiente.

Los centros integrales de atención son centros que realizan investigación en cáncer y, además, brindan

servicios asistenciales y educativos a los pacientes y a la población general. En estos centros, diversos científicos y médicos llevan a cabo investigación básica (de laboratorio) e investigación clínica (la realizada en pacientes), buscando las causas, características y opciones de tratamiento del cáncer. De igual forma, hacen parte de estudios multicéntricos, en los cuales se incluyen pacientes de distintos lugares y orígenes. Los centros oncológicos integrales también cumplen un rol académico, formando profesionales de salud en distintas disciplinas para el cuidado de pacientes con cáncer y ofreciendo información sobre la enfermedad a la población general (17). Para su constitución y certificación, se debe transitar por un exigente proceso de revisión y certificación ofrecido únicamente por dos instituciones a nivel mundial: el NCI y la OECI.

Existen diferencias importantes con los demás centros o instituciones que están relacionadas con la enfermedad. Las más comunes en el país son las instituciones vinculadas con el tratamiento de pacientes oncológicos, las cuales representan un importante número, y habitualmente realizan solo una parte del tratamiento de la enfermedad (por ejemplo, solamente quimioterapia o solamente radioterapia). De acuerdo con la información del Registro Especial de Prestadores, REPS, actualmente se cuenta con 671 servicios oncológicos en el país, relacionados con consulta externa, quirúrgicos y apoyo diagnóstico y complementación terapéutica. Estos servicios están habilitados en 3.366 IPS y 1.850 sedes (18). Si bien parece un alto número de instituciones, lo cierto es que solo la mayoría ofrece una parte del tratamiento oncológico y pocas veces existe integración con otros centros que garanticen algún servicio complementario.

A su vez, en algunos de estos centros existen convenios docente-asistenciales, mediante los cuales se forman profesionales relacionados con el cuidado de la enfermedad. En algunos otros, en menor número, se realiza investigación clínica, haciendo parte de estudios

multicéntricos y en muy pocas se realiza investigación básica. Sin embargo, no existe ninguna institución en el país donde converjan estos pilares de investigación, es decir, de cuidado y educación en la enfermedad, donde se establezcan puentes entre estas disciplinas, para así trasladar sus resultados en beneficio del paciente. En últimas, contar con un centro con estas características garantizará un cuidado completo para el paciente oncológico, pero más allá de eso, posibilitará conocer los rasgos distintivos de la enfermedad desde sus bases, con la particularidad que tenga la población colombiana y traducir este conocimiento en beneficio de los pacientes.

Cabe mencionar que no solo se trata de un lugar para satisfacer la curiosidad de algún científico interesado en la enfermedad. Es un lugar en donde se transforma rápidamente el conocimiento generado en un laboratorio o un estudio clínico en opciones reales de tratamiento para pacientes que padecen el cáncer en sus distintas formas, en donde cada dimensión del paciente es tomada en cuenta e investigada, buscando un mejor e integral tratamiento. Bajo dicha lógica, participar y generar investigación permite sobrepasar cualquier barrera, incluyendo las administrativas, para acceder a tratamientos novedosos en esta enfermedad. Sin embargo, no existe, a juicio de los autores, un centro de estas características en Latinoamérica; por lo tanto, pensarlo es un reto, diseñarlo uno mayor y desarrollarlo representa un esfuerzo de diferentes actores, no solo desde el ámbito económico sino conceptual, educativo y del talento humano.

La construcción de un legado

Una enfermedad como el cáncer requiere un esfuerzo en múltiples dimensiones, donde cada iniciativa en pro de fomentar una atención integral del cáncer de calidad, que mejore la disponibilidad, el acceso, la oportunidad y continuidad, contribuye de manera significativa. Cada iniciativa suma en una lucha contra

una enfermedad que es un desafío de salud mundial que cada año crece, que no tiene fronteras, ni edad y cuenta en la vida de las miles de personas que se verán beneficiadas en el país.

Teniendo en cuenta la necesidad de avanzar en el desarrollo de modelos y estrategias para una atención integral del cáncer, se fundó el Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC). Un proyecto de naturaleza social, con vocación de servicio, que parte de una visión filantrópica del Dr. Luis Carlos Sarmiento Angulo y su familia, quienes, como legado, desean entregarle al país un hospital con los más altos estándares de calidad, dirigido a todos los colombianos y con injerencia positiva en las políticas públicas.

Desde su concepción, el CTIC ha sido diseñado arquitectónica y operativamente bajo el concepto de los centros integrales de atención del cáncer, aspirando a ser la primera institución en Latinoamérica en conseguir la acreditación, la cual solo poseen 88 instituciones en el mundo. Por su parte, Colombia cuenta con un Instituto Nacional de Cancerología que ha sido catalogado como uno de los mejores de la región. Fomenta la educación, investigación, prestación de servicios de salud y es asesor del Ministerio de Salud y Protección Social en la definición de la política pública de cáncer en Colombia. En ese sentido, fortalecer el Instituto Colombiano de Cancerología es una prioridad y para el CTIC será fundamental trabajar de la mano con esta entidad tan relevante.

Adicionalmente, será fundamental trabajar con otros prestadores privados y públicos que atienden el cáncer. La carga de la enfermedad por cáncer es creciente y se espera que crezca en las próximas décadas. Su modelo de atención tendrá que integrarse también con las entidades promotoras de salud (EPS), públicas y privadas, para trabajar en modelos de atención integrales, continuos, oportunos y humanizados con el paciente y

la familia. Sumado al trabajo en equipo con otras entidades públicas y privadas, prestadores y aseguradores, el CTIC tendrá, por su configuración, la posibilidad de aportar en la prevención, el diagnóstico temprano, la atención, la rehabilitación y los servicios de cuidados paliativos en los pacientes de cáncer en Colombia, especialmente en Bogotá y la región.

Para ello, hará un esfuerzo para seleccionar, desarrollar y retener un talento humano altamente capacitado y especializado en las diferentes disciplinas que se requieren para ofrecer una atención integral para el tratamiento del cáncer. No buscará centrarse solamente en la patología oncológica, sino en la persona con cáncer. Para ello, desde ahora se encuentra integrando procesos, tecnología, conocimiento, infraestructura y talento humano de la mejor calidad disponible. Su modelo de atención multidisciplinario permitirá que los pacientes tengan acceso a todos los servicios preventivos, terapéuticos y de investigación dentro de un portafolio que cubre todos los tipos de cáncer. Los servicios están organizados a partir de clínicas especializadas o centros de excelencia dedicados a los diferentes tipos de cáncer, representa una innovación y a la vez un reto que significará integrar toda la atención alrededor del paciente y su familia. Haber traducido esa organización en una infraestructura especializada, permite ofrecer un avance que complementa el esfuerzo de prestadores que ya vienen desarrollando modelos innovadores de atención.

Desde el punto de vista de la infraestructura, el avance de la obra física muestra tres aspectos esenciales: en primer lugar, un alto grado de alienación con el modelo de atención, el cual ha sido plasmado en espacios pensados para la atención del cáncer; en segundo lugar, la integración de los espacios de atención con espacios verdes, abiertos y centrados en la persona; y, en tercer lugar, un diseño moderno que en los próximos meses estará completamente listo para abrir sus puertas y hacer realidad un sueño y un legado.

Actualmente, se está desarrollando el proceso de dotación, con modernos equipos y plataformas de interacción, que lo convertirán en uno de los centros para la atención del cáncer más modernos en la región. Será un espacio de investigación y de formación. A través del CTIC, Colombia tendrá un nuevo centro que con el tiempo consolidará una apuesta para liderar la generación de conocimiento en la región. La investigación y la educación serán pilares fundamentales en el desarrollo del centro.

En ese orden de ideas, haber logrado avanzar en el diseño y la construcción del CTIC durante la pandemia fue un gran reto y una muestra de la seriedad del compromiso con el país. Sin lugar a dudas, el CTIC será una organización relevante en un futuro próximo, a través de una inversión significativa, la creación de miles de puestos de trabajo directos e indirectos y, sobre todo, la ilusión de tener una entidad que ha nacido para construir esperanza en los pacientes con cáncer y sus familias. Lo anterior, basado en un modelo de atención innovador, tecnología de punta, infraestructura moderna y un talento humano que recogen los avances del país y posibilitan soñar con un mejor futuro para la atención del cáncer en Colombia.

Conclusiones

La enfermedad de cáncer en Colombia constituye un problema de salud pública tan importante como en el resto de mundo. Especial interés tiene el diagnóstico temprano en países en vía de desarrollo, con el fin de mitigar el impacto socio económico.

El curso de la enfermedad se puede ver limitada por el acceso a la salud, lo cual es multifactorial.

Colombia ha avanzado de manera importante en el diseño de estrategias para el tratamiento del cáncer, a través de las entidades acreditadas, la creación de unidades funcionales y la creación de registros a nivel

nacional. Esto ha hecho que los resultados en mortalidad sean comparables con los demás países en vía de desarrollo.

Aún cuando se ha avanzado en lo anterior, el manejo ideal de la enfermedad en el mundo, se hace a través de los Centros Integrales de atención, lo cual propone un manejo holístico de la enfermedad en recurso humano, tecnología e investigación.

El CTIC se presenta siendo una apuesta importante para el país, como centro integral de atención en Cáncer. Apoya de esta manera el inmenso esfuerzo hecho a lo largo de los años tanto por el Ministerio de Salud a través del Instituto Nacional de Cancerología, como por los diferentes grupos de oncología a lo largo del territorio Nacional.

Referencias

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC CancerBas. 2013; 10(11).
2. Pardo C, de Vries E, Buitrago L, Gamboa O. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. 4ª edición. Bogotá D. C. Instituto Nacional de Cancerología, 2017.
3. Schrappe M, Camitta B, Pui C, Eden T, Gaynon P, Gustafsson G, et al. Long-term results of large prospective trials in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2000; 14(12):2193-2194.
4. Pérez-Almanza N, Quintero-Posada A, Schoonewolff J. Estudio de oferta y demanda de servicios oncológicos en Colombia 2004-2005 Bogotá, D.C.: Publicaciones INC; 2008.
5. Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de servicios y atención primaria. Registro especial de prestadores de servicios de salud. Bogotá, D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.
6. Boon H, Verhoef M, O'Hara D, Findlay B. From parallel practice to integrative health care: a conceptual framework. *BMC Health Services Research*. 2004; 4(1):15.
7. Instituto Nacional de Cancerología; Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Nacional para el control del Cáncer en Colombia 2012-2020. Bogotá, D.C.; 2020.
8. Sirohi B, Chalkidou K, Pramesh C, Anderson B, P. L., Dewachi OE et al. Developing institutions for cancer

- care in low-income and middle-income countries: from cancer units to comprehensive cancer centres. *Lancet Oncol.* 2018; 19(8):e395- e406.
9. Bynum W, Hardy A, Jacyna S, Lawrence C, Tansey E. *The western medical tradition: 1800 to 2000* Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
 10. National Cancer Institute. National Cancer Act of 1971. [Internet]. 2016 [consultado 04 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-nci/legislative/history/nationalcancer-act-1971>.
 11. National Cancer Institute. Institut National Du Cancer. [Internet]. 2020 [consultado 04 octubre 2020] Disponible en: <https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/nih-almanac/national-cancer-institute-nci>.
 12. Saghatchian M, Thonon F, Boomsma F, Hummel H, Koot B, Harrison C, et al. Pioneering quality assessment in European cancer centers: a data analysis of the organization for European cancer institutes accreditation and designation program. *J Oncol Prac.* 2014; 10:e342-e349.
 13. Pramesh C, Badwe R, Sinha R. The national cancer grid of India. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2014; 35(3):226-227.
 14. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1477/2016 del 22 de abril de 2016. Bogotá, D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social; 2016.
 15. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1441/2016 del 21 de abril de 2016. Bogotá, D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social; 2016.
 16. Instituto Nacional de Cancerología. Modelo de cuidado del paciente con cáncer. Bogotá, D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.
 17. Comprehensive Cancer Center. National Cancer Institute. [Internet]. 2020 [consultado 04 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/comprehensive-cancer-center>.
 18. Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de servicios y atención primaria. Registro especial de prestadores de servicios de salud. Bogotá, D.C.: 2014.

Recibido: Noviembre 10, 2020
Aceptado: Noviembre 10, 2020

Correspondencia:
Yuli Licet León Vanegas
yleon@gressa.com.co

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN COLOMBIA: UNA TRANSICIÓN QUE DEBEMOS CONOCER

Gustavo Hernandez¹

Resumen

Colombia es un país que acaba de entrar en una etapa de envejecimiento en su transición demográfica. Esto tiene impacto sobre la epidemiología del cáncer en el país. Se realiza una revisión narrativa sobre la mortalidad, incidencia y supervivencia de las siete localizaciones más frecuentes de cáncer en Colombia (estómago, pulmón, colon y recto, mama, cérvix y próstata) en las dos últimas décadas. Más de la mitad de las muertes por cáncer en el país corresponden a estas localizaciones. De acuerdo con el sistema de información de cáncer INFOCÁNCER, en el año 2018 se registraron cerca de 42.000 muertes por cáncer. El cáncer de estómago sigue siendo el cáncer que cobra más vidas en el territorio nacional (12%) de todas las muertes por cáncer, seguido por el cáncer de pulmón (11%) y cáncer colorrectal (9%) y mama (8%), con tasas ajustadas por edad que oscilan entre 12 y 6 por 100.000. Los cánceres gástrico, pulmón y cérvix muestran un franco descenso en su mortalidad y posiblemente en su incidencia a nivel nacional en el periodo de estudio. El cáncer de colorrectal y de mama muestran un ascenso en todo el territorio nacional. Llama la atención el descenso observado en la mortalidad de cáncer de mama en Bogotá y Bucaramanga. Se describen los patrones y tendencias de la mortalidad en el territorio nacional. En Colombia los cánceres de origen infeccioso han sido desplazados por cánceres propios de países desarrollados. La distribución de estos tipos de cáncer indica la necesidad de un abordaje regional para su eficaz control.

Palabras clave: *Cáncer; epidemiología; tasa; incidencia; mortalidad; supervivencia; factor de riesgo.*

1 MD, MSc. Grupo de Investigación de Epidemiología y Salud Pública, Instituto Nacional de Cancerología, INC, Bogotá, Colombia.

CANCER EPIDEMIOLOGY IN COLOMBIA: A TRANSITION WE SHOULD KNOW

Abstract

Colombia is a country that has just entered an aging stage in its demographic transition. This has an impact on the epidemiology of cancer in the country. A narrative review is carried out on the mortality, incidence, and survival of the seven most frequent cancer locations in Colombia (Stomach, Lung, Colon and Rectum, Breast, Cervix, and Prostate) in the last two decades. More than half of the cancer deaths in the country correspond to these locations. According to the cancer information system INFOCÁNCER, in 2018, there were about 42,000 deaths from cancer. Stomach cancer continues to be cancer that claims the most lives in the national territory (12%) of all cancer deaths, followed by lung cancer (11%) and colorectal cancer (9%) and Breast (8%), with age-adjusted rates ranging between 12 and 6 per 100,000. Gastric, lung, and cervical cancers show a frank decrease in their mortality and possibly in their incidence at the national level in the study period. Colorectal and breast cancer show an increase throughout the national territory. The decrease observed in breast cancer mortality in Bogotá and Bucaramanga is striking. The patterns and trends of mortality in the national territory are described. In Colombia, cancers of infectious origin have been displaced by cancers typical of developed countries. The distribution of these types of cancer indicates the need for a regional approach for their effective control.

Keywords: *Cancer; epidemiology; rate; incidence; mortality; survival; risk factor.*

Introducción

Se espera que a partir del año 2020 la transición demográfica que Colombia ha experimentado en las últimas décadas, empiece una fase de envejecimiento acelerado gracias al fin del bono demográfico (1), donde una sociedad juvenil marca su fin. En 1985, 1 de cada 12 colombianos era mayor de 60 años, para el 2020, esa proporción aumentó a 1 de cada 10 y se proyecta que cerca de 1 de cada 4 lo será después de 2050.

Esta acelerada transición demográfica ha tenido y tendrá hacia el futuro un impacto profundo en la epide-

miología del cáncer en nuestro país. En 1985 el 10% de las muertes fueron atribuidas a algún tipo de cáncer (2), mientras que para el 2018 esta fracción aumentó al 15% (3). En este mismo periodo, las tasas crudas de mortalidad pasaron de 50 a 85 por 100 mil habitantes, un aumento del 60% del riesgo, explicado en gran medida por el envejecimiento de la población, dado que al ajustar las tasas por edad se observa un aplanamiento en la tendencia entre hombres e incluso una disminución de la mortalidad por cáncer entre las mujeres del país (Figura 1). Cuesta trabajo creerlo, pero en términos generales es así. Sin embargo esta afirmación debe llamar la atención a que hoy en día

se tiene claro que el cáncer es un conjunto de más de un centenar de enfermedades que debido a su origen y comportamiento clínico es difícil enmarcarlas bajo un mismo término (4,5), por lo que esta afirmación al fin de cuentas dice poco sobre la realidad del comportamiento de cada una de ellas.

Vale la pena realizar una revisión del comportamiento de la mortalidad de las siete principales localizaciones de cáncer (entre las más de 100) que han afectado al país en las últimas décadas (estómago, cérvix y pulmón) junto aquellas emergentes (mama, colon y recto y próstata); entre ellas se concentra alrededor del 50% de muertes por cáncer en Colombia en las últimas cuatro décadas.

Por más de 20 años, el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E ha realizado análisis metódico de la epidemiología del cáncer en el país entre las que se incluyen al menos tres publicaciones sobre tendencias de mortalidad a nivel nacional, tres ediciones del atlas de mortalidad por cáncer en Colombia y tres estimaciones de incidencia donde se ofrece información a nivel departamental. Desde hace más de 5 años en conjunto con los registros poblacionales de cáncer en Colombia, el INC ha liderado un sistema de información del cáncer (3) (INFOCÁNCER) que ofrece información de fácil consulta sobre incidencia y mortalidad en el país. INFOCÁNCER tiene como atractivo que provee no solo tasas crudas y ajustadas por edad para todo el país sino también a nivel departamental.

La mortalidad es probablemente el indicador más importante en el estudio de la epidemiología de cualquier enfermedad, permite estudiar la magnitud o la carga de un evento en salud sobre una población. En Colombia el registro de mortalidad goza de buena credibilidad a nivel internacional, siendo calificada como de alta calidad con resultados consistentes durante los últimos 40 años (6).

Esta revisión tiene como objetivo revisar las tendencias de mortalidad en Colombia de las principales localizaciones de cáncer, así como la información sobre incidencia y supervivencia disponible en el país sobre su incidencia y supervivencia. La información aquí analizada proviene del sistema de información de cáncer en Colombia, Infocáncer, y del sistema de información global de cáncer mundial. La información sobre supervivencia proviene de la iniciativa mundial CONCORD (7) que calculó la supervivencia de diferentes cánceres a nivel global y que contó con la participación de 4 registros poblacionales de cáncer (Bucaramanga, Cali, Manizales y Pasto).

Resultados

Cáncer Gástrico

El cáncer gástrico ha marcado la epidemiología del cáncer en el país. Para 1953 esta localización representaba el 30% de todas las muertes por cáncer, hoy en día representa el 12%. Con una razón 2:1 hombre: mujer en la actualidad, la mortalidad por cáncer ha mostrado un fuerte descenso desde mediados de los años 70, pasando de tasas de 30 y 20 por cien mil a tasas de 12 y 6 en 2018. Este descenso no ha sido exclusivo en nuestro país; ha sido observado alrededor del mundo y ha sido catalogado por muchos como un triunfo no planeado en la medicina (8), gracias al desarrollo de las naciones que ha traído consigo mejoras en el acceso a frutas y verduras frescas, así como la disminución en la exposición al *Helicobacter pylori* (considerado como uno carcinógeno definitivo por la WHO para esta enfermedad) (9). Aunque hoy en día se desconocen los mecanismos moleculares de su rol en la patogénesis de esta enfermedad, los resultados recientemente publicados de un ensayo clínico controlado en China (10) y otro en Colombia (11) luego de más de 15 años de seguimiento, confirman el papel del *Helicobacter pylori* en la génesis de esta enfermedad que para el año 2018 cobró la vida de algo más de 5.000 colombianos.

La mortalidad de cáncer gástrico (y probablemente su incidencia) tiene una distribución geográfica muy característica en nuestro país, que muestra una clara correlación con la altitud (12,13). Un alto riesgo en la zona andina y un bajo riesgo en las costas y las riberas de los grandes ríos. Así lo ejemplifican las tasas de incidencia y mortalidad cercanas a 20 por 100.000 registradas en Pasto, que contrastan con tasas alrededor de 5 por 100.000 en Barranquilla. Esta diferencia no se explica por la prevalencia de *Helicobacter pilori*, pues estudios han mostrado frecuencias similares en la costa atlántica y la zona andina (14). Sin embargo y dado que Colombia es una nación altamente mestiza, existe evidencia que sugiere que un desbalance en la ancestría del hospedero (humano) y el huésped (bacteria) pueden estar detrás de esta particular distribución geográfica (15).

En relación con la supervivencia, el cáncer gástrico muestra cifras desalentadoras en general (7), la supervivencia a 5 años entre el año 1995 y 2009 no presentó ningún cambio y se mantuvo alrededor del 16%, por debajo del a 30% alcanzado en Estados Unidos y muy por debajo del casi el 60% registrado en Corea y Japón.

Cáncer de Cérvix

Entre las mujeres de Colombia este cáncer ha tenido más impacto que el cáncer de estómago. Para el año 1953, el cáncer de cuello de útero representó el 6% de todas las muertes por cáncer en mujeres, sin embargo, el cáncer de útero representó el 30%, sumando 900 de las 3.000 muertes registradas en el país. Es probable que al menos dos tercios de los cánceres de útero correspondieran al cérvix. En 1987, la mortalidad por cáncer de cuello de útero alcanza su máximo histórico nacional con tasas de 12 por 100.000 (incluyendo aquellas de útero no especificadas) (2). Desde 1997, este cáncer comenzó a mostrar un descenso en su mortalidad a nivel nacional que se ha mantenido llegando en 2018 a su tasa más baja registrada hasta la fecha de

6,7 por 100.000 lo que indica un descenso cercano al 45% en las dos últimas décadas.

El registro poblacional de cáncer de Cali, el más antiguo de Latino-América (16) (liderado por el Dr Pelayo Correa bajo la mentoría del epidemiólogo William H Haenzel) ha registrado una permanente disminución de la incidencia de cáncer de cuello uterino desde mediados de los sesentas, pasando de 75 a 13 por 100.000 mujeres, una disminución de más del 80% del riesgo.

La relación de la edad con la incidencia como la mortalidad se ve claramente impactada por el cambio del sistema de salud en 1993. Al observar las tendencias de incidencia y mortalidad en la ciudad de Cali por cohorte nacimiento (17), se observa un cambio en la tendencia ascendente con la edad para iniciar un claro descenso posterior a 1993 en las mujeres de 45 años para ese momento. Este impacto no se ha visto con ningún otro cáncer en Colombia. El mejor acceso a los servicios de salud (tamización y tratamiento oportuno de las lesiones preneoplásicas) sin ser el óptimo, junto a la marcada disminución de la fecundidad en Colombia puede estar detrás de este descenso.

Si la distribución del cáncer gástrico sigue las cordilleras de nuestro país, el cáncer de cérvix sigue los ríos navegables del territorio nacional. Así lo revelan consistentemente los Atlas de Mortalidad por cáncer publicados por el INC (13, 18, 19). Este patrón geográfico está probablemente ligado a la etiología del cáncer de cuello de útero: Una enfermedad de transmisión sexual causada por la infección persistente del Virus del Papiloma Humano (VPH), identificado a mediados de los años setenta (20). Más de 100 genotipos de VPH se han descrito y gracias al trabajo liderado por la Dra. Nubia Muñoz desde la agencia de investigación para el Cáncer de la OMS, se pudo clasificar su riesgo oncogénico (21). Fruto de este trabajo se identificaron los genotipos de mayor riesgo para los que posteriormente se desarrollaran pruebas diagnósticas que mejoraron

la prevención primaria de esta enfermedad, logrando como hito histórico el desarrollo de una vacuna efectiva para su prevención (22). La vacuna contra el cáncer de cuello de útero fue introducida al calendario de vacunación nacional en 2012 para niñas entre los 9-12 años de edad, con un gran éxito, logrando coberturas superiores al 90%. En 2015 las coberturas cayeron estrepitosamente luego de un brote epidemiológico de eventos adversos ocurridos en el municipio de Carmen de Bolívar, posterior a la jornada de aplicación de la segunda dosis de la vacuna, cuando 514 niñas y adolescentes menores de 20 años presentaron síntomas inespecíficos tales como desmayos, parestesias en miembros superiores e inferiores y cefalea. Este evento suscitó un despliegue noticioso sin precedentes al que se sumó el oportunismo de los activistas antivacuna que con argumentos científicos poco sólidos pero cargados de emotividad, lograron inundar las redes sociales y quebrar la confianza de los padres y colegios alrededor de la vacuna, similar a lo ocurrido en otros países (23, 24). A pesar de que el Instituto Nacional de Salud realizó un estudio de brote que descartó la asociación causal de estos eventos con la vacuna (25), este episodio tuvo como consecuencia un desplome en las tasas de vacunación contra el cáncer de cuello de útero, que para el 2020 aún no se logra recuperar (para el 2018 estaban en 30%) y puso en riesgo, de manera totalmente infundada, la credibilidad del programa nacional de vacunación (26).

Seis años después de este desafortunado suceso, la evidencia científica (el último reporte generado por investigadores daneses abiertamente detractores de la seguridad de la vacuna) (27), sigue apuntando hacia la misma dirección: las vacunas contra el VPH disponibles y certificadas por la OMS son altamente eficaces y seguras. Iniciativas recientes del gobierno local en la ciudad de Cali para reposicionar la vacunación contra el cáncer de cuello uterino, muestran que la voluntad política es un factor clave para recobrar la confianza entre los padres de familia y población general (28). La comunidad

médica y científica debe cerrar filas alrededor de estas nuevas iniciativas, la vacuna contra el VPH es sin lugar a duda la mejor estrategia para el control de esta enfermedad que causó la muerte de cerca de 2.000 mujeres en el 2018. Aunque la tendencia de la mortalidad en general en el país está en descenso, existen regiones y departamentos donde se aprecia un estancamiento o un incremento de la mortalidad en los departamentos de la Costa Atlántica (3).

Vale la pena recalcar que hoy en día el riesgo de morir por cáncer de cérvix, una enfermedad claramente prevenible, es 3 veces más alto que en países desarrollados donde las tasas de mortalidad ajustadas por edad están en el rango de 2 y 3 muertes por cien mil habitantes. La supervivencia a 5 años del cáncer de cérvix observada en el país es de 59%, no muy distante de la estimada para Estados Unidos que es del 63% (7). Esto deja de manifiesto que la eficacia de los tratamientos disponibles para el cáncer de cérvix es muy limitada en todo el mundo y resalta la importancia de la vacunación.

Cáncer de Pulmón

El cáncer de pulmón es hoy en día la segunda causa de muerte por cáncer en el país. En 2018 se registraron 4.720 muertes. Con una razón hombre:mujer de 5:3, la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón ha presentado un cambio en su tendencia, tanto en hombres como en mujeres, en las últimas dos décadas mostrando ascenso en la primera mitad, llegando a 12,5 y 6,9 por 100.000, para luego descender a 10,6 y 6,3 por 100.000 habitantes en hombres y mujeres respectivamente. Este descenso está ligado a la constante disminución del consumo de tabaco en Colombia: Para 1996 la prevalencia de consumo de tabaco era de 29% y 14% en hombres y mujeres respectivamente (29). Para 2020 esta cifra se ha reducido en más de un 40% tanto en hombres como en mujeres llegando a 17% y 7,6% respectivamente. El impacto de este logro en prevención

primaria lo sustenta las tendencias de la incidencia de cáncer de pulmón en la ciudad de Cali. La incidencia en dicha ciudad ha mostrado descenso desde los mediados años ochenta en hombres de 25 a 13,5 por 100.000 y mujeres de 9,8 a 6,7 por 100.000.

Si bien esta reducción del consumo de cigarrillo es alentadora, no deja de ser preocupante el tabaquismo entre los jóvenes entre 18 y 24 años, que continúa sin mayor cambio en el 19%, y que solo era del 15% para 1996 (30).

La distribución geográfica del cáncer en el país muestra una concentración del riesgo en regiones con altas prevalencias de consumo de cigarrillo como Antioquia y el viejo Caldas (19) donde también se aprecia un marcado descenso desde el 2006 en contraste con Nariño, que solo comienza a mostrar descenso desde 2016 (3).

La supervivencia a 5 años de este cáncer es la menos esperanzadora entre los tipos cáncer analizados, solo 15%, cifra no muy distante a otros países (7, 31). Las nuevas inmunoterapias han iniciado a cambiar este panorama por fortuna (31). El estudio de los perfiles moleculares cobra por lo tanto gran relevancia en lo que Colombia ha tenido un papel importante en la región (32).

Colon y Recto

Para 1953 la mortalidad por cáncer intestinal representaba el 4% de las muertes cáncer registradas en Colombia; para 1997 esta fracción aumentó al 6% y para el 2018 representó el 9% de todas las muertes por cáncer, posicionándose como la tercera causa de muerte por cáncer en el país, con 3.800 muertes registradas, 20-25% localizadas en recto. De las tres localizaciones de cáncer que comprometen ambos sexos, es la única en la cual el número de muertes en mujeres excede a la registrada en hombres, sin embargo el

riesgo de muerte es mayor entre los hombres (debido a que la población de mujeres generalmente excede a la de hombres en al menos 900 mil personas). Desde los años ochenta, la razón hombre:mujer se mantuvo cercana a la unidad, similar a lo observado en otros países de la región, pero distinto a lo observado en países con mayor riesgo para morir donde la razón hombres:mujeres es de 2:1 (33). Desde 2010 esta razón hombre: mujer comenzó a cambiar mostrando un mayor aumento en el riesgo de muerte entre los hombres pasando cifras alrededor de 4,5 por 100.000 a 7,1 y 6,3 por 100.000 en hombres y mujeres respectivamente. Este aumento es muy significativo si se tiene en cuenta que para mediados de los años noventa las tasas en Estados Unidos triplicaban y duplicaban lo observado en hombres y mujeres en Colombia. Hoy las tasas de mortalidad en hombres y mujeres de los EE.UU son de 10 y 7 por 100.000 respectivamente, muy cercanas a lo observado en nuestro país.

La distribución geográfica muestra una alta concentración del riesgo en los grandes centros urbanos. Para 2018, Bogotá D.C, Quindío y Risaralda mostraban las mayores tasas de mortalidad en hombres y mujeres superando los 9 y 7 por 100.000 respectivamente y se han nivelado en los últimos años con tendencia a la baja, particularmente en el departamento del Quindío.

La tendencia de las tasas de incidencia en la ciudad de Cali muestran un aumento constante entre los hombres y un estancamiento del aumento desde mediados de los noventa cuando las tasas entre mujeres se han nivelado cerca de 14 por 100.000 habitantes. La mortalidad en Cali también se ha nivelado entre las mujeres y sigue en aumento entre los hombres hasta 2018. Estas tendencias podrían estar relacionadas con mayor disposición a la realización de la colonosopia entre las mujeres, aunque el cumplimiento de colonoscopia después de los 50 años es bajo en Colombia (menor al 15%) y similar en los dos sexos (34).

Mama

En la última década, el cáncer de mama se ha convertido en la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres del país, luego de superar al cáncer de cérvix en 2005 cuando la tasa de mortalidad ascendía a 9,4 por 100.000. Desde finales del siglo pasado su incremento a nivel nacional ha sido superior al 35%; la tasa de mortalidad entre 1997 y 2018 paso de 8 a 11,2 muertes por cien mil. Este aumento está ligado probablemente al mismo cambio demográfico que ha influido en el descenso de la mortalidad por cáncer de cérvix. Sin embargo, las tasas son la mitad de lo observado en Estados Unidos y 30% menos de lo observado en el Reino Unido (33).

El riesgo de muerte elevado se concentra en los grandes centros urbanos, esto se observa consistentemente en las tres últimas ediciones del atlas de mortalidad por Colombia (18). Llamativamente Bogotá que ha sido la zona con más altas tasas de mortalidad de las últimas décadas en el país (17 por 100.000 para finales de los años ochenta) ha presentado una disminución constante llegando a tasas de 11,2 en 2018 representando un descenso cercano al 40%. Este descenso inicio antes de la reforma a la salud y en momentos en que el uso de la mamografía no era masivo en el país, por lo que un mejor acceso a los servicios en salud no es la mejor explicación. El análisis de Edad-Periodo-Cohorte de la mortalidad por cáncer de mama en Bogotá (35) mostró que el efecto de cohorte (año de nacimiento) tenía una mayor influencia sobre la tendencia. La disminución de la fecundidad ha ocurrido de manera acentuada en Bogotá lo que no podría explicar el singular descenso (36). Al revisar las tendencias de mortalidad por cáncer de mama en otras grandes ciudades como Medellín (37), Cali (17) y Bucaramanga (38), solo ha sido en esta última que se ha replicado esta disminución en la mortalidad pero solo desde el año 2001 (de 17 a 10,8 por cien mil en 2010). La explicación de este fenómeno

no está claro y amerita investigación. Las tendencias de incidencia en Cali mostraron un aumento constante desde la mitad del siglo pasado hasta el 2007 (de 27 a 48 nuevos casos por cada 100.000 habitantes) y que se ha estancado en los dos últimos cuatros medidos y disponibles de la ciudad (43,3 por 100.00 de 2008 a 2016).

La supervivencia a 5 años para el cáncer ha mostrado mejoría en las últimas décadas. Entre 1995 y el 2009 este indicador pasó de 65 a 76%. Esta supervivencia es similar a la observada en otros países de la región como Chile, Ecuador, Argentina, solo superado por lo observado en Brasil (87,4%) (7).

Próstata

El cáncer de próstata es la segunda causa de muerte por cáncer en hombres luego de cáncer gástrico. La frecuencia relativa de este cáncer se ha triplicado desde 1953, pasando de 5% a 15% en 2018 cuando se registraron en el país 3.017 muertes, correspondiendo a una tasa de mortalidad ajustada por edad de 11,3 por 100.000 (Tabla 1). Las tasas de mortalidad en las dos últimas décadas han mostrado una tendencia de estabilidad (Figura 2), fluctuando entre 11 y 12 por cien mil, comportamiento que contrasta con el observado en las dos últimas décadas del siglo pasado cuando se duplicaron pasando de 7 por 100.000 en 1981 a 14 por 100.000 en 1996 (2). Este ascenso pronunciado a finales del siglo pasado fue observado en varios países, incluyendo los Estados Unidos donde ascendieron hasta 16 por 100.000 en 1995 para iniciar un descenso marcado desde entonces (33). Para 1998 las tasas de mortalidad en cáncer de próstata en Estados Unidos y Colombia se equipararon. Hoy en día la tasa de mortalidad por cáncer de próstata supera a la registrada en Estados Unidos. A este comportamiento del cáncer de próstata observado en el mundo se le han dado dos explicaciones: Un inusitado ascenso en el diagnóstico de cáncer de próstata con la introducción del Antíge-

no Prostático Específico a finales de los años ochenta, que llevó a un sobrediagnóstico de la enfermedad y a la postre un efecto protector por la disponibilidad de intervenciones efectivas para una patología detectada de manera precoz. (39, 40)

La distribución geográfica del cáncer próstata se relaciona con la predisposición genética entre afroascendientes. Se observa focos de mayor riesgo en los centros urbanos de la Costa Atlántica, el Urabá antioqueño, Quibdó, Buenaventura y Tumaco.

La tendencia de la incidencia en la ciudad de Cali muestra un ascenso marcado hasta inicios de siglo, llegando a tasas de 65 por 100.000 que han descendido a 53 por 100.000 para el periodo 2012-2016, probablemente relacionada a un desescalamiento del tamizaje masivo para este cáncer. Los estudios continúan demostrando los daños de la detección temprana utilizando Antígeno Prostático Específico (principalmente casos asintomáticos), incluidos los resultados falsos positivos, las complicaciones de las biopsias de próstata transrectal, el sobrediagnóstico, daños psicológicos y daños del tratamiento, incluida la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil (41). Recientes estudios en países nórdicos (42, 43) señalan que la atribución incorrecta de causa de muerte al cáncer de próstata se encuentra entre el 30% y 50%, principalmente en las muertes ocurridas después de los 75 años, grupo etario donde se presentan las dos terceras partes de las muertes registradas en Colombia. Dado el panorama de este cáncer no es extraño observar una alta supervivencia a 5 años, que de acuerdo con el registro poblacional de Cali es cercana al 80%.

Reflexiones finales

La epidemiología del cáncer ha tenido un vuelco en los últimos 40 años. Paso de estar claramente liderada por cánceres de origen infeccioso, muy ligados a condiciones socioeconómicas desfavorables como el cán-

cer gástrico y cáncer de cérvix, a un escenario, donde estas dos localizaciones, sin dejar de ser importantes, comparten ahora protagonismo con otras localizaciones que habitualmente eran reconocidas como propias de países desarrollados (cáncer de colon y recto, mama y próstata). Junto a ellas, continúa presente casi de manera perenne, el cáncer de pulmón íntimamente ligado al hábito tabáquico de nuestra población. La gran heterogeneidad en el comportamiento y distribución de los diferentes tipos de cáncer en el territorio nacional invita a un abordaje regional para su control. El cáncer colorrectal sigue su ascenso en el territorio nacional y su riesgo de muerte, concentrado en las grandes urbes, hoy en día equipara al de cérvix entre las mujeres. Mayores esfuerzos para su prevención y detección temprano son requeridos. El cáncer de próstata, por su alta frecuencia puede estar restando atención a otros tipos de cáncer en el país.

Este análisis descriptivo de la epidemiología de las principales localizaciones es solo una puntada del gran volumen de información disponible y espera provocar la curiosidad por parte de los lectores por conocerla y usarla. Esta revisión se puede lograr en tiempo razonable gracias a la disponibilidad de información confiable, recopilada, curada y puesta a disposición por el Instituto Nacional de Cáncerología en conjunto con los registros poblacionales de cáncer en el país. Cuando llegué al Instituto Nacional de Cáncerología hace casi 20 años era frecuente escuchar una queja constante entre clínicos e investigadores sobre la falta de información sobre la epidemiología local del cáncer. Hoy en día queda claro que ya no es el caso y que sin temor a equivocarme el nivel de detalle de la información disponible en Colombia es envidiada por los países de la región y grata sorpresa a nivel internacional. Nuevos actores como la Cuenta de Alto Costo han emergido para aportar información sobre el curso clínico del cáncer (44) (supervivencia, efectividad de nuevas intervenciones y calidad de vida en escenarios de vida real) que complementan y enriquecen la vigi-

lancia epidemiológica activa, dando un alcance antes poco imaginado y nutre el Observatorio Nacional de Cáncer, liderado por el Ministerio de Salud (45). El trabajo aunado de todos los actores facilitará un avance coordinado y evitará cortocircuitos que solo perjudican a los usuarios finales (46).

Durante más de 30 años el único registro de cáncer en Colombia fue el de Cali. Es muy motivante observar la consolidación de nuevos registros de cáncer. Hoy ya son 5 registros poblacionales de cáncer que aunan esfuerzos y crean un nicho de conocimiento que permite una mejor comprensión de la dinámica del cáncer en nuestro país y que ofrece información no solo para el seguimiento de políticas públicas, sino para la generación de hipótesis que permitan avanzar en la investigación en nuestro país y la región. Colombia tiene un legado histórico alrededor de la investigación en cáncer sembrado por Pelayo Correa y Nubia Muñoz, del que las nuevas generaciones y nuestra comunidad científica deben apropiarse para acelerar la investigación de cáncer en el país.

Referencias

- Flórez CE, Villar L, Puerta N, Berrocal L. El proceso de envejecimiento de la población en Colombia: 1985-2050. 2015.
- Piñeros M, Hernández G, Bray F. Increasing mortality rates of common malignancies in Colombia: an emerging problem. *Cáncer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2004;101(10):2285-92.
- Instituto Nacional de Cáncerología (INC) DANDDDmnSdidceC-SVB.
- Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nature reviews Clinical oncology*. 2018;15(2):81.
- Sonnenschein C, Soto AM. Over a century of cancer research: Inconvenient truths and promising leads. *PLoS Biology*. 2020;18(4):e3000670.
- Cendales R, Pardo C. Quality of death certification in Colombia. *Colombia Médica*. 2018;49(1):121-7.
- Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz J-M, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *The lancet oncology*. 2008;9(8):730-56.
- Lochhead P, El-Omar EM. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2007;21(2):281-97.
- IARC (International Agency for Research on Cancer) S, liver flukes and Helicobacter pylori. Lyon: IARC Monographs on the Evaluation of Carginogenic Risks to Humans. v. 61-100b.
- Li W-Q, Zhang J-Y, Ma J-L, Li Z-X, Zhang L, Zhang Y, et al. Effects of Helicobacter pylori treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial. *bmj*. 2019;366:l5016.
- Mera RM, Bravo LE, Camargo MC, Bravo JC, Delgado AG, Romero-Gallo J, et al. Dynamics of Helicobacter pylori infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. *Gut*. 2018;67(7):1239-46.
- Torres J, Correa P, Ferreccio C, Hernandez-Suarez G, Herrero R, Cavazza-Porro M, et al. Gastric cancer incidence and mortality is associated with altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America. *Cáncer Causes & Control*. 2013;24(2):249-56.
- Piñeros Petersen M, Hernández Suárez G, Murillo Moreno R. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia 2003.
- Trujillo E, Martínez T, Bravo MM. Genotyping of Helicobacter pylori virulence factors vacA and cagA in individuals from two regions in Colombia with opposing risk for gastric cancer. *Biomédica*. 2014;34(4):567-73.
- Kodaman N, Pazos A, Schneider BG, Piazzuelo MB, Mera R, Sobota RS, et al. Human and Helicobacter pylori coevolution shapes the risk of gastric disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(4):1455-60.
- Correa P. The Cali cancer registry an example for latin america. *Colombia Médica*. 2012;43(4):244-5.
- Cali RPdCd. Tasas de incidencia y mortalidad por cáncer. <http://rpcc.univalle.edu.co/es/index.php> 2018.
- Pardo C, Vries d, E B, L GO. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Cuarta edición. Bogotá D. C. Instituto Nacional de Cáncerología, 2017, v.1. p. 124.
- Instituto Nacional de Cáncerología E.S.E; Instituto Geográfico Agustín Codazzi (IGAC)
- Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia / Instituto Nacional de Cáncerología; IGAC. 3 ed. Bogotá: Imprenta Nacional de Colombia, 2010.
- Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, Zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1983;80(12):3812-5.
- Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classifica-

- tion of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England journal of medicine*. 2003;348(6):518-27.
23. Michels KB, zur Hausen H. HPV vaccine for all. *The Lancet*. 2009;374(9686):268-70.
 24. Suppli CH, Hansen ND, Rasmussen M, Valentiner-Branth P, Krause TG, Mølbak K. Decline in HPV-vaccination uptake in Denmark—the association between HPV-related media coverage and HPV-vaccination. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1-8.
 25. Liu Z, Yang JZ. In the Wake of Scandals: How Media Use and Social Trust Influence Risk Perception and Vaccination Intention among Chinese Parents. *Health Communication*. 2020:1-12.
 26. Salud INd. Brote de evento de etiología desconocida en el municipio de El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014 Informe final. 2012.
 27. Benavides M, Salazar L. Razones que pueden explicar la reducción en la cobertura de vacunación contra VPH en Colombia. *Revista CES Salud Pública*. 2017;8(1):82-93.
 28. Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. Benefits and harms of the human papillomavirus (HPV) vaccines: systematic review with meta-analyses of trial data from clinical study reports. *Systematic Reviews*. 2020;9(1):43. doi: 10.1186/s13643-019-0983-y.
 29. Secretaria de Salud. Alcaldía de Cali. Vacunación intramural en colegios de la ciudad. Available from: <https://www.cali.gov.co/salud/publicaciones/147523/al-estar-incluida-en-el-pai-la-vacuna-contr-el-virus-del-papiloma-humano-es-totalmente-gratuita/>.
 30. Rodríguez E. Estudio nacional sobre consumo de sustancias psicoactivas en Colombia 1996. Bogotá: Editorial Carrera 7a Ltda. 1997.
 31. Perea-Machado T, Rodríguez-Flórez MM. El consumo de sustancias psicoactivas en adolescentes en etapa escolar. *Revista Sinergia*. 2020;(7):164-94.
 32. Doroshow DB, Sanmamed MF, Hastings K, Politi K, Rimm DL, Chen L, et al. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: facts and hopes. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(15):4592-602.
 33. Arrieta O, Cardona AF, Bramuglia G, Cruz-Rico G, Corrales L, Martín C, et al. Molecular epidemiology of ALK rearrangements in advanced lung adenocarcinoma in Latin America. *Oncology*. 2019;96(4):207-16.
 34. Cáncer IAFRo. Cáncer mundial. 2003.
 35. Quiñones JCG. Resumen de la Encuesta Nacional de Demografía y Salud. *Carta Comunitaria*. 2017;25(142):7-62.
 36. Hernández G, Herrán S, Cantor LF. Análisis de las tendencias de mortalidad por cáncer de mama en Colombia y Bogotá, 1981-2000. *Rev colomb cáncerol*. 2007;11(1):32-9.
 37. Vargas Trujillo E, Florez Nieto CE, Cortés Cortés D, Ibarra Avila MC. Embarazo temprano: Evidencias de la investigación en Colombia: Ediciones Uniandes-Universidad de los Andes; 2019.
 38. Brome Bohórquez MR, Montoya Restrepo DM, Amell L. Cáncer incidence and mortality in Medellín-Colombia, 2010-2014. *Colombia Médica*. 2018;49(1):81-8.
 39. CJ UP, Sánchez H, SE SG. Cáncer incidence and mortality in Bucaramanga, Colombia. 2008-2012. *Colombia Medica (Cali, Colombia)*. 2018;49(1):73-80.
 40. American Association for Cancer Research. (2019, April 2). Prostate cancer incidence and mortality have declined in most countries. *ScienceDaily*. Retrieved November 17, 2020 from www.sciencedaily.com/releases/2019/04/190402081600.htm.
 41. Taitt HE. Global trends and prostate cancer: a review of incidence, detection, and mortality as influenced by race, ethnicity, and geographic location. *American journal of men's health*. 2018;12(6):1807-23.
 42. Downer MK, Stampfer MJ, Cooperberg MR. Declining incidence rates of prostate cancer in the United States: is this good news or not? *JAMA oncology*. 2017;3(12):1623-4.
 43. Nguyen-Nielsen M, Møller H, Tjønneland A, Borre M. Causes of death in men with prostate cancer: Results from the Danish Prostate Cancer Registry (DAPROCA-data). *Cáncer epidemiology*. 2019;59:249-57.
 44. Löffeler S, Halland A, Weedon-Fekjær H, Nikitenko A, Ellingsen CL, Haug ES. High Norwegian prostate cancer mortality: evidence of over-reporting. *Scandinavian journal of urology*. 2018;52(2):122-8.
 45. Colombiano CdACF. de Enfermedades de Alto Costo. Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia Bogotá: Cuenta de Alto Costo Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. 2018;2019.
 46. Ospina ML, Huertas JA, Montañó JI, Rivillas JC. Observatorio Nacional de Cáncer Colombia. Facultad Nacional de Salud Pública: El escenario para la salud pública desde la ciencia. 2015;33(2):262-76.
 47. De Vries E, Pardo C, Wiesner C. Active vs. passive cancer registry methods make the difference: case report from Colombia. *Journal of global oncology*. 2018;4.

Recibido: Noviembre 18, 2020

Aceptado: Noviembre 18, 2020

Correspondencia:

Gustavo Hernández
gustasuarez@gmail.com

DE LA INMUNOHISTOQUÍMICA O LA “REVOLUCIÓN MARRÓN” AL DESARROLLO DE LA BIOPSIA LÍQUIDA EN PATOLOGÍA TUMORAL

Luisa Ricaurte-Archila¹, María del Pilar Archila-Gomez¹, Orlando Ricaurte-Guerrero²

Resumen

Los avances en el ámbito de la patología y cirugía realizados entre 1500 y 1750 sirvieron como base para su desarrollo en los siglos XVIII y XIX, comprendiendo la naturaleza y composición macroscópica y microscópica de los tumores benignos y malignos. Desde entonces, los conceptos se volvieron a enfocar desde el órgano al tejido y a la célula, afectando el nacimiento de la histopatología que ha dominado esta ciencia durante siglo y medio. Luego, cuando el segundo milenio se acercaba a su fin, nuevas y poderosas tecnologías comenzaron a forzar una nueva revisión de las ideas alrededor de la patología convencional, desde las enfermedades basadas en alteraciones celulares hacia las enfermedades basadas en genes, pasando por el estudio de moléculas individuales y su interacción. El auge de la medicina de precisión comenzó en la década de 1980 con el desarrollo de la inmunohistoquímica. Este método permitió a los patólogos investigar rápidamente la expresión de proteínas en piezas obtenidas de muestras quirúrgicas. Estos niveles de expresión pronto serían relevantes para las subclasificaciones de los tumores que no eran accesibles por la microscopía óptica clásica. Recientemente, la introducción de la patología molecular tuvo un impacto positivo en el manejo de los pacientes con cáncer, especialmente para seleccionar terapias dirigidas y permitir el uso de técnicas como las biopsias líquidas que establecieron un nuevo estándar para los regímenes de monitorización continua durante el curso de la enfermedad. Esta técnica permite la detección de las recurrencias de la enfermedad antes que la radiología, lo que permite adaptar las terapias con anticipación. Además, también puede detectarse el desarrollo de mutaciones somáticas asociadas con la resistencia a las intervenciones realizadas.

Palabras Clave: *Patología; inmunohistoquímica; pruebas moleculares; medicina de precisión.*

1 Sección Patología, Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer, Bogotá, Colombia.
2 Departamento de Patología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

FROM IMMUNOHISTOCHEMISTRY OR THE “BROWN REVOLUTION” TO THE DEVELOPMENT OF LIQUID BIOPSY IN TUMOR PATHOLOGY

Abstract

Advances made between 1500 and 1750 in pathology and surgery served as grounds for further progress in the 18th and 19th centuries in understanding the nature and the macroscopic and microscopic composition of benign and malignant tumors. Since then, concepts were re-focused from organ to tissue, to cell, ever smaller, affecting histopathology's birth that has held sway in pathology for just a century and a half. Then, as the second millennium drew to a close, powerful new technologies began to force yet another revision of conventional pathology ideas, from cell-based disease to gene-based disease, to individual molecules and their interplay. The rise of precision medicine began in the 1980s with the development of immunohistochemistry. This method permitted pathologists to quickly investigate various proteins' expression on histological slides obtained from surgical specimens. These expression levels would soon become relevant for subclassifications of tumors that were not accessible by light microscopy alone. Recently, the introduction of molecular pathology positively impacted cancer patient management, especially for selecting targeted therapy and the use of techniques like liquid biopsies that establish a new standard for continuous monitoring regimens during disease. This technique allows the detection of cancer recurrences earlier than radiology, thus allowing to adapt therapies earlier. Besides, the development of gene mutations associated with resistance to administered therapies might also be detected.

Keywords: *Pathology; immunohistochemistry; molecular tests; precision medicine.*

Introducción

Hasta la primera mitad del siglo XX, los estudios histopatológicos se basaban en la identificación de los diferentes tipos celulares presentes en los tejidos, el reconocimiento de patrones morfológicos característicos de los diferentes procesos patológicos y en la detección de sustancias diversas y de microorganismos, mediante una amplia gama de técnicas de histoquímica (coloraciones especiales), adaptadas de reacciones químicas y de tinciones usadas en microbiología. A

partir del decenio de 1940 empezaron a introducirse metodologías biotecnológicas. Inicialmente, en la medida que mejoraba el conocimiento de la inmunología empezaron a desarrollarse las pruebas de inmunofluorescencia e inmunoenzimáticas, y una década después con el mejor conocimiento de la biología de los ácidos nucleicos, se desarrollaron la hibridación *in situ*, la PCR y la secuenciación. Estas técnicas se han perfeccionado y diversificado progresivamente, luego se han automatizado gracias al desarrollo de instrumentos y plataformas para garantizar su uso a gran escala de

forma homogénea, mejorándose con ello su difusión con rigurosos estándares de calidad. La introducción de estas técnicas en investigación biomédica y particularmente en patología, ha contribuido a mejorar enormemente el conocimiento de diferentes enfermedades, entre las que se destacan las neoplasias. Su introducción progresiva al diagnóstico patológico rutinario ha permitido proporcionar mayor información adicional sobre factores pronóstico y predictivos, contribuyéndose con ello a mejorar notablemente la atención de los pacientes.

Antecedentes

La inmunohistoquímica es una técnica utilizada en patología, basada en el uso de anticuerpos como reactivos altamente específicos para identificar una innumerable gama de macromoléculas denominados marcadores en cortes histológicos o preparaciones citológicas, por medio de la visualización en el microscopio de reacciones antígeno-anticuerpo. En su concepción más amplia, incluye tanto las técnicas predecesoras de inmunofluorescencia como las inmunoenzimáticas desarrolladas posteriormente.

Los antecedentes de estas pruebas se remontan al reconocimiento de las propiedades de las inmunoglobulinas para identificar de manera específica antígenos diversos como parte de la respuesta inmune humoral, para luego eliminarlos por medio de la activación del complemento y de la quimiotaxis de fagocitos y luego brindar inmunidad gracias a la activación clonal de los linfocitos B de memoria y su diferenciación a plasmocitos, al volver a ponerse el individuo en contacto con dichos antígenos, produciendo nuevamente anticuerpos contra ellos a gran escala.

Posteriormente fueron reconocidos los diferentes tipos de inmunoglobulinas, sus funciones en la respuesta inmune – La IgM, pentamérica que participa en la fase inicial de la respuesta a agentes infecciosos, seguida

por la producción de IgG e IgA dimérica, ésta última presente en superficies de las mucosas, la IgE en el reconocimiento de alérgenos etc.- y en la generación de las reacciones de hipersensibilidad, mediando el desarrollo de una amplia gama de enfermedades. Luego se develó su estructura, demostrándose en la cadena pesada (fragmento Fc) las secuencias de aminoácidos propias de cada tipo de inmunoglobulina y específicas de cada especie animal en que se producen y en la región hipervariable de las cadenas livianas, secuencias que les confieren su capacidad para reconocer específicamente innumerable variedad de antígenos y sus epítopes. Luego, a partir de estos conocimientos se definieron las bases de las pruebas serológicas para determinar la exposición previa a diferentes agentes infecciosos y se ideó la producción de sueros inoculando animales como parte del tratamiento de diferentes enfermedades. El origen de la inmunohistoquímica se remonta a 1941, cuando Albert Coons (1912- 1978) en la Universidad de Harvard ideó una prueba para reconocer de manera específica neumococos en un microscopio de fluorescencia, mediante el uso de anticuerpos conjugados con fluoresceína (1).

Lógicamente el desarrollo de esta prueba requirió del reconocimiento previo desde finales del siglo XIX de las sustancias fluorescentes, moléculas que al ser expuestas a luz ultravioleta tienen la capacidad de emitir luz en el espectro visible: verde para la fluoresceína, rojo para la rodamina etc., que hicieran merecedor del Premio Nobel de Química en 1905 al químico alemán Adolf von Baeyer (1835- 1917). Para principios del siglo XX se habían descubierto una enorme gama de estas sustancias y en 1913, los físicos Otto Heimstaedt y Heinrich Lehmann, desarrollaron el microscopio de fluorescencia, cuyo principio se basa en la utilización de lámparas de mercurio, fuente de luz ultravioleta para excitar los fluorocromos y un complejo sistema de filtros para evitar la exposición del observador a la luz ultravioleta y a la vez seleccionar la luz emitida por cada fluorocromo para su visualización.

La técnica desarrollada inicialmente por Coons se denomina inmunofluorescencia directa, considerando que cada anticuerpo se encuentra acoplado en su fragmento Fc a un fluorocromo. Posteriormente se desarrolló la inmunofluorescencia indirecta, que permite obtener preparaciones más limpias, económicas y versátiles, en la que se utilizan dos anticuerpos obtenidos de dos especies de animales diferentes, el primario obtenido por ejemplo a partir de conejos inoculados con el antígeno objeto de estudio, al cual reconocen específicamente, mientras el secundario obtenido a partir de la inoculación de animales de otra especie, por ejemplo cabro con inmunoglobulinas de conejo y que se conjugan con el agente fluorescente que reconoce la secuencia de aminoácidos propia del fragmento Fc de conejo (Figura 1). Estas técnicas siguen siendo ampliamente utilizadas en diagnóstico patológico en el estudio de enfermedades mediadas por mecanismos inmunológicos, en cortes histológicos de tejido congelado, particularmente de biopsias de piel y de riñón en los cuales la epidermis, los vasos dérmicos y los glomérulos son fácilmente identificables en el campo oscuro al visualizarlos en el microscopio de fluorescencia.

Luego se intentó introducirlas para el estudio de otras enfermedades como neoplasias pobremente diferenciadas para complementar el estudio morfológico, precisando más específicamente su diferenciación al identificar moléculas propias de su origen histogénico. Sin embargo, estos intentos inicialmente prometedores en investigación, resultaron siendo infructuosos para su uso a gran escala y en diagnóstico, por las dificultades que planteaba en esa época disponer rutinariamente de muestras de tejido congelado en instituciones de salud, por la insuficiente disponibilidad de microscopios de fluorescencia y sus dificultades para su uso, que llevarían posteriormente a su perfeccionamiento con el desarrollo de microscopios de epifluorescencia –con la lámpara de mercurio dispuesta en la porción posterior del equipo y un juego de prismas que dirigen la luz a través del objetivo hacia la preparación histológica–, más fáciles de utilizar. Por otra parte, la transitoriedad de estas preparaciones, debido al agotamiento de los fluorocromos (efecto “*fading*”) para emitir luz en el espectro visible luego de ser expuestos a la luz ultravioleta, determinaba la necesidad de mantenerlos almacenados en la oscuridad, de fotografiarse para obtener un

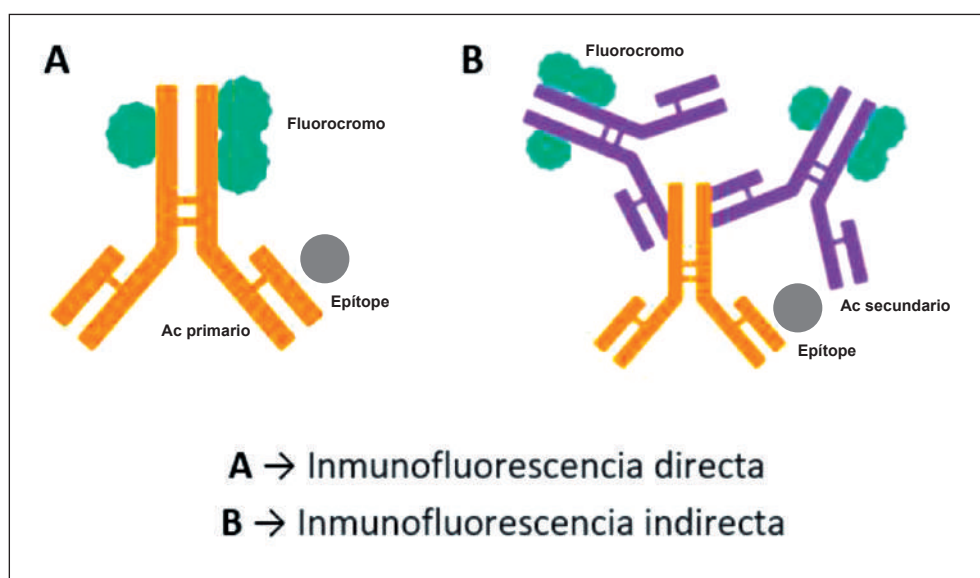


Figura 1. Representación esquemática de las técnicas de inmunofluorescencia.

registro duradero y por supuesto por la imposibilidad para obtener preparaciones adecuadas para interpretación en cortes de tejidos fijados en formol e incluidos en parafina, debido a que en el campo oscuro no es posible discernir con precisión los rasgos morfológicos para su adecuada interpretación (2, 3).

Más recientemente, gracias al desarrollo la hibridación *in-situ* fluorescente y de la microscopia confocal, ampliamente utilizada hoy en investigación biomédica, la inmunofluorescencia ha cobrado importancia muy relevante, facilitando por ejemplo la identificación de varios antígenos simultáneamente mediante anticuerpos marcados con fluorocromos diferentes, permitiendo evaluar dinámicamente sus interrelaciones por co-localización en cultivos celulares.

El advenimiento de las pruebas inmunoenzimáticas

Debido al gran potencial que representaban los principios de la inmunohistoquímica para caracterizar poblaciones celulares en diferentes procesos patológicos neoplásicos y no neoplásicos y para hacer más objetivo y preciso el diagnóstico de tumores pobremente diferenciados, luego de la imposibilidad de adaptar la inmunofluorescencia al estudio de tejidos fijados en formol e incluidos en parafina, empezaron a explorarse otras alternativas para revelar las reacciones antígeno-anticuerpo en los tejidos. Al mismo tiempo, laboratorios y empresas de biotecnología habían perfeccionado las metodologías para obtener una gama creciente de anticuerpos policlonales para identificar antígenos celulares, en la medida que progresaba el conocimiento de la biología celular y de la bioquímica. Los anticuerpos seguían utilizándose en investigación usando las pruebas de inmunofluorescencia.

Finalmente en 1967, Nakane y Pearce y otros grupos de investigadores, encontraron como alternativa a los fluorocromos acoplados a los anticuerpos, enzimas

que al interactuar con ciertos sustratos denominados cromógenos generaban una reacción coloreada, que permitía revelar las reacciones antígeno- anticuerpo en cortes de tejidos (4-6). Estas enzimas se caracterizaban por su estabilidad y permanecer activas a temperatura ambiente en una solución tamponada a pH fisiológico (7,1- 7,4); la primera enzima que garantizó resultados reproducibles fue la peroxidasa obtenida de rábano picante, utilizando como cromógeno la diaminobenzidina que se colorea de marrón, al cual el desarrollo de las pruebas inmunoenzimáticas debe el nombre de “revolución marrón” y con los que fue posible obtener preparaciones permanentes contrastadas con tinción nuclear de hematoxilina, inicialmente en cortes de tejidos frescos congelados y en 1974 Taylor y Burns en la Universidad de Oxford lograron su aplicación en cortes de tejidos fijados en formol e incluidos en parafina (7, 8), con rendimiento significativamente mejor que la inmunofluorescencia (9). Otro cromógeno alternativo debido al potencial carcinógeno de la manipulación de diaminobenzidina pura, es el aminoetilcarbazol.

El camino para el desarrollo de las pruebas inmunoenzimáticas no estuvo exento de dificultades, que motivaron hacer modificaciones en el proceso histotecnológico y que exigían la estandarización de cada anticuerpo con el uso de cortes de tejidos con el antígeno a determinar usados como controles positivos y controles negativos, correspondientes a cortes del tejido estudiado a los que no se agregaba el anticuerpo primario, para evaluar eventuales artificios y garantizar la adecuada interpretación de las pruebas inmunoenzimáticas (10-13).

La fijación tisular además de preservar la morfología celular, debía entonces garantizar la preservación de los determinantes antigénicos para su identificación con los anticuerpos, lo cual llevó al abandono de gran número de soluciones fijadoras, algunas usadas desde el siglo XIX que brindaban una preservación morfológica excelente, dentro de ellas se destacan el fijador de Bouin preparado con ácidos acético y pícrico, los

fijadores a base de cloruro de mercurio, usado para mejorar el detalle nuclear en las soluciones de Zenc-ker, B5 y FMA usados en nefro, hemato y dermatopatología. Incluso el formol al 10%, fijador más ampliamente usado hasta entonces por su disponibilidad, fácil preparación y bajo costo, debió modificarse, por que el formaldehído al oxidarse espontáneamente se transforma en ácido fórmico, acidificándose con ello la solución fijadora, lo cual induce modificaciones del punto isoelectrico y cambios de la conformación tridimensional de las proteínas que constituyen una gran proporción de antígenos celulares, interfiriéndose así las reacciones antígeno- anticuerpo. Para evitar estos efectos se recomendó el uso universal de formol tamponado neutro al 10%, utilizando tampones de fosfato o tris, entre otros (14-16). Más recientemente se ha propuesto la utilización de sustitutos del formol tamponado, algunas comerciales para obtener mejores resultados en estudios de inmunohistoquímica y moleculares (17-20).

Para preservar los anticuerpos concentrados deben mantenerse congelados durante su transporte y almacenamiento, lo cual requiere cadenas de frío.

Desde el inicio de su uso fue evidente la necesidad de encontrar para cada anticuerpo la dilución más apropiada en la que se produce la reacción antígeno anticuerpo. Para obviar tener que diluir los anticuerpos concentrados, empezaron a comercializarse anticuerpos prediluidos que pueden almacenarse refrigerados a 4 grados centígrados, pero su tiempo de uso es limitado, requiriéndose entonces, prolongar el tiempo de incubación para seguir obteniendo resultados adecuados.

Inicialmente empezaron a usarse las técnicas directa e indirecta, similares a las utilizadas en inmunofluorescencia, pero pronto fue evidente la necesidad de desarrollar complejos inmunoenzimáticos para minimizar artificios como la inespecificidad de fondo por la precipitación del cromógeno, así como para amplificar la reacción antígeno anticuerpo y mejorar la sensibilidad de las pruebas. Los primeros complejos que se desarrollaron fueron la peroxidasa antiperoxidasa (9, 21, 22), la avidina biotina peroxidasa y posteriormente la estreptavidina biotina peroxidasa (23, 24) (Figura 2), con las cuales empezó la difusión global de la técnica para diagnóstico a finales del decenio de los años ochenta.

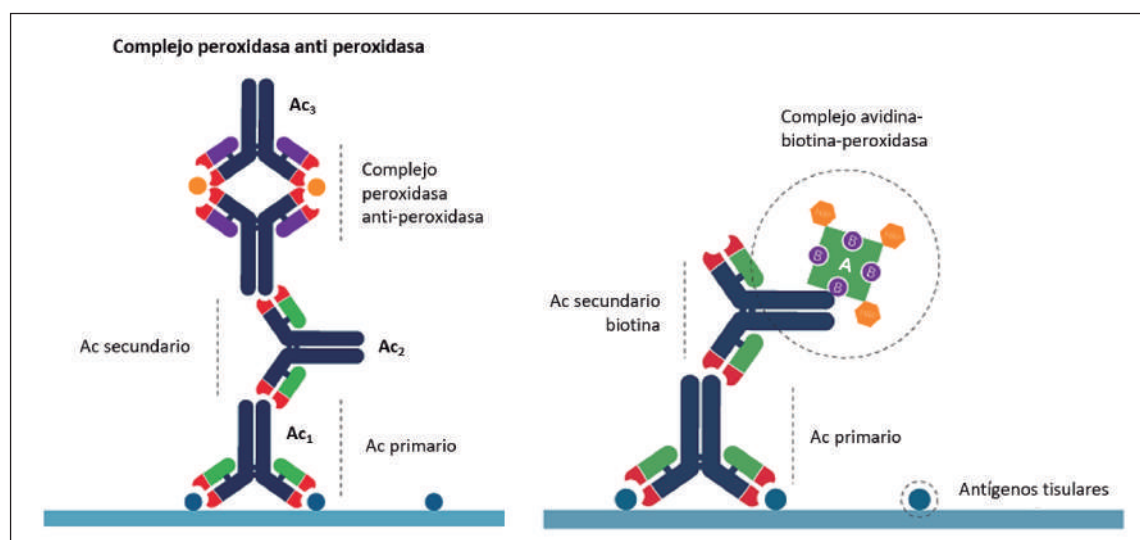


Figura 2. Representación esquemática de las técnicas de inmunohistoquímica: Complejos inmunoenzimáticos.

La actividad de peroxidasas endógenas en algunos tipos celulares como los hematíes y fagocitos fue otro factor determinante de artificios por dar lugar a reacciones inespecíficas con los cromógenos, que determinaron muy rápidamente el desarrollo de alternativas para su bloqueo, lo cual se logra con el pretratamiento de los cortes de tejido con soluciones de peróxido de hidrógeno (25-27). Otra fuente de inespecificidad de fondo identificada inicialmente, estaba determinada por la presencia de biotina en los cortes de tejido hepático en el cual se recomendaba usar otro complejo.

Como alternativa a la peroxidasa se introdujeron otras enzimas como la fosfatasa alcalina (28, 29) y la glucosa oxidasa (30) que interactuaban con los cromógenos fast red y fast blue para la primera y tetrazolium blue para la segunda, de tonalidades diferentes que ofrecían alternativas por ejemplo para el estudio de proliferaciones melanocíticas con pigmento melánico, difíciles de discernir usando peroxidasa y diamino bencidina y además se convertían en una opción para la identificación simultánea de dos marcadores identificables con cromógenos diferentes (31). Para ello también se desarrollaron técnicas de inmunomarcación usando oro y plata conocidas como immunogold (32, 33), que evitan confusiones con la reactividad de fondo por peroxidasa endógena y se usan en inmunoelectromicroscopía como una adaptación de la inmunohistoquímica para la identificación ultraestructural de marcadores, utilizando oro coloidal acoplado a los anticuerpos en investigación (34, 35).

El efecto de la fijación del formol reconocido desde mediados del siglo XX es debido a la producción de puentes de hidrógeno con las diferentes macromoléculas y entre ellas, el cual se acentúa con el tiempo de fijación (16, 36, 37), lo cual puede interferir la detección de los antígenos por un efecto de enmascaramiento, el cual empezó a contrarrestarse con el pretratamiento de los cortes de tejido con enzimas como tripsina, pronasa y quimotripsina (38, 39).

Otra dificultad que debió enfrentarse fue el desprendimiento de los tejidos de las láminas portaobjeto al aplicar estas pruebas, debido a la duración de su exposición al medio acuoso en que se desarrollan la incubación con los anticuerpos, complejos inmunoenzimáticos, el bloqueo de la peroxidasa endógena y los lavados con soluciones tamponadas entre los diferentes pasos antes de aplicar la coloración nuclear de contraste, para lo cual empezaron a utilizarse láminas pretratadas con soluciones de y gelatina y poli L lisina y luego empezaron a comercializarse láminas cargadas.

La especificidad de los anticuerpos utilizados en estas técnicas mejoró notoriamente con la introducción de la técnica del hibridoma que hiciera merecedores del premio Nobel en 1984 a Kohler, Milstein y Jerne, para la producción in vitro de anticuerpos, que se basa en la fusión en cultivos celulares de células neoplásicas de plasmocitomas con células B estimuladas con un antígeno para la producción de anticuerpos monoclonales. Estos a diferencia de los anticuerpos policlonales obtenidos inoculando animales con antígenos que reconocen varios determinantes antigénicos, identifican un epítipo específico (40).

Todas estas modificaciones se desarrollaron realizando múltiples ensayos a lo largo de casi dos decenios hasta finales de los años 70, permitiendo algo más de una década después, la introducción de las técnicas inmunoenzimáticas para diagnóstico en un número creciente de laboratorios de patología, inicialmente en países del primer mundo y luego en la medida en que más patólogos y laboratoristas se familiarizaban con su uso, su expansión permitió la reducción de sus costos y su uso se difundió globalmente. Con la aparición de estos métodos se generó una nueva área de la industria biotecnológica, que incluso dio lugar a la aparición de conglomerados industriales, donde empezaron a producirse masivamente los insumos requeridos para su creciente aplicación en los laboratorios de patología, que debieron dedicar áreas de sus instalaciones cada vez mayores. Estos desarrollos determinaron el reque-

rimiento a la industria de estrictos controles de calidad para garantizar la especificidad de los anticuerpos y el adecuado funcionamiento de los “kits” de detección, brindar la información pertinente a los usuarios sobre las características de los reactivos e instrucciones detalladas para almacenamiento, su uso (40) y también la adopción de controles de calidad en cada laboratorio llevando registros correspondientes sobre las propiedades de los reactivos y la aplicación de las pruebas para garantizar los mejores resultados (10, 11, 13, 41-44), desde la fase preanalítica con recomendaciones para el mejor manejo inicial de los diferentes tipos de muestras, para garantizar la aplicación de pruebas de inmunohistoquímica y luego moleculares (45), hasta la fase posanalítica con indicaciones para garantizar que el archivo del material histológico se realice en las mejores condiciones por tiempos prolongados, debido a la observación de degradación de determinantes antígenicos y otras macromoléculas en cortes de tejidos incluidos en parafina (46, 47), para beneficio de los pacientes por el desarrollo de nuevos tratamientos basados en la aplicación de pruebas asociadas.

Desarrollos posteriores

Se desarrollaron nuevos métodos de recuperación antigénica para optimizar el uso de las preparaciones a par-

tir de tejidos fijados en formol tamponado e incluidos en parafina, con el fin de contrarrestar la formación de puentes de hidrógeno con el formaldehído y entre las macromoléculas usando soluciones tamponadas de citrato en medio ácido y de EDTA en medio alcalino de acuerdo con las propiedades de los antígenos y de los anticuerpos y sometiendo a calor, utilizando hornos microondas o recipientes con presión provistos de termostatos para mantener temperaturas estables (48-52).

Para mejorar la sensibilidad de las pruebas, se diseñaron alternativas a los complejos inmunoenzimáticos, desarrollando polímeros de dextrano o multímeros acoplados a los anticuerpos secundarios (Figura 3), con los cuales la proporción de moléculas de enzimas-sustrato por anticuerpo aumentó notoriamente (50, 53-58).

Un número creciente de marcadores, además de su identificación cualitativa requiere de la cuantificación de su expresión, para lo cual se idearon escalas análogo- visuales que permiten hacer al patólogo una valoración semicuantitativa de rangos de expresión que empezaron a utilizarse rutinariamente, por ejemplo con el sistema Allred para la evaluación de los receptores hormonales (58- 59), para el valorar la extensión de la expresión de Her 2 (59, 60) y Ki- 67 en cáncer

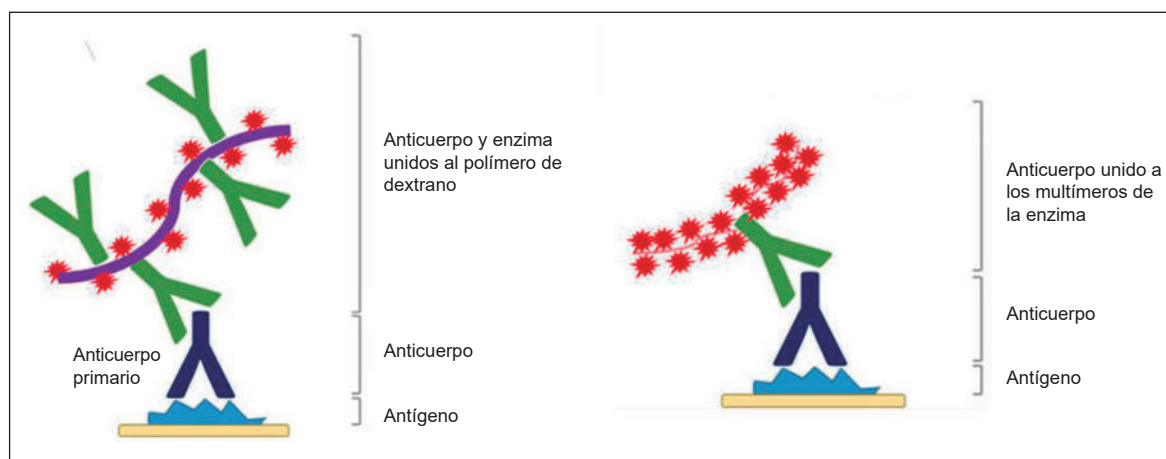


Figura 3. Representación esquemática de los complejos inmunoenzimáticos con polímeros y multímeros.

de mama, o en los tumores neuroendocrinos bien diferenciados. Con el fin de hacer una valoración más precisa, particularmente en casos con expresión cercana a puntos de corte para definir pronóstico o tomar decisiones terapéuticas se ha introducido la utilización de analizadores de imagen (61, 62), herramientas de software utilizadas inicialmente en imágenes obtenidas con cámaras de video acopladas a los microscopios ópticos y más recientemente incorporadas a los nuevos microscopios digitales.

Inicialmente las pruebas de inmunohistoquímica se realizaban manualmente, posteriormente en la medida en que aumentaba el volumen de este tipo de pruebas en los laboratorios de patología, empezaron a desarrollarse equipos para su automatización, inicialmente similares a los equipos diseñados para histoquímica y luego con especificaciones que permitían homogenizar su realización o para mejorar la reproducibilidad, garantizando que no se omitieran pasos durante la realización de la prueba o que los diferentes anticuerpos, reactivos y tampones con los que se tratan los cortes de tejido fueran completamente cubiertos por estos durante todo el desarrollo de la prueba, con lo cual además de mejorarse los estándares de calidad (63-65), se optimizó el uso del tiempo del personal de los laboratorios, lógicamente estas adaptaciones aumentaron los costos en laboratorios de bajo volumen y las industrias de biotecnología empezaron a utilizar los modelos de negocio que se habían implementado en los laboratorios clínicos, asumiendo la dotación de los laboratorios con equipos en comodato a cambio de la fidelización de los laboratorios con los anticuerpos y demás kits de reactivos de su marca.

Con el advenimiento de la inmunoterapia, ha surgido más recientemente la necesidad de conocer más a fondo la respuesta inmune a los tumores, la relación de las células tumorales con los linfocitos intratumorales y el estroma tumoral con el fin de diseñar alternativas de tratamiento (66, 67). En este contexto se ha propuesto defi-

nir la composición de los infiltrados linfoides asociados a los tumores haciendo un “*immunoscore*”, identificando marcadores asociados a respuestas inmunes eficientes o a su supresión. Cada marcador se identifica por separado, o a lo sumo por pares, utilizando dos enzimas con sus respectivos cromógenos para revelarlos, pero con el fin de evaluar simultáneamente varios marcadores, tomando como referencia la experiencia de la citometría de flujo en el estudio de las leucemias, han empezado a desarrollarse sistemas de inmunohistoquímica multi-detección (68). Su análisis, sin embargo, requiere además del uso de analizadores de imagen para determinar con precisión las proporciones de los marcadores, de programas de inteligencia artificial para evaluar las relaciones entre las señales de las diferentes células caracterizadas con esta metodología (69). Estas herramientas por ahora tienen un prometedor campo de aplicación en investigación, pero pronto se prevé, empezarán a migrar al diagnóstico.

Evolución de la Utilización de las Pruebas Inmunoenzimáticas en Diagnóstico

El desarrollo de las pruebas inmunoenzimáticas generó inicialmente enormes expectativas en el ejercicio de la patología, considerando que su uso permitiría impactar el diagnóstico en situaciones en las que la subjetividad del análisis de imágenes generaba grandes dificultades para efectuar diagnóstico específico, incluso llegó a pensarse que la inmunohistoquímica podría reemplazar el análisis de patrones morfológicos en patología tumoral por la identificación de marcadores propios de cada tipo celular. De hecho, inicialmente se creía que los diferentes antígenos para los cuales se desarrollaban anticuerpos eran específicos de cada tipo celular, sin embargo, su uso creciente demostró muy pronto la ubicuidad de un número significativo de estos marcadores en variable número de tipos celulares, generándose con ello decepción, incluso el surgimiento de detractores de la prometedora técnica, lo cual obligó a replantear su utilización, siempre tomando

como punto de partida la identificación de los rasgos morfológicos del análisis patológico clásico, para la selección de paneles de marcadores para establecer diagnósticos diferenciales, identificando la co-expresión de algunos marcadores y la ausencia de otros antígenos, definiéndose con ello el uso de perfiles de expresión de marcadores que permitieron establecer con mayor precisión diagnósticos diferenciales.

Un aspecto relevante del uso de la inmunohistoquímica en el estudio de procesos patológicos, particularmente neoplásicos ha sido la confirmación de los criterios de clasificación histopatológica con base en rasgos morfológicos, sólo ocasionalmente su uso ha determinado un replanteamiento radical de las clasificaciones morfológicas. Por el contrario, la identificación de perfiles de expresión de marcadores ha permitido separar mas claramente entidades nosológicas o identificar subcategorías adicionales de procesos patológicos con comportamiento biológico diferente. El ejemplo mas llamativo de este impacto ha sido la hematopatología, área pionera en el uso de la IHQ, que determinó muy pronto grandes aportes al sistema de clasificación vigente de Rappaport para los linfomas no Hodgkin (70): su uso determinó el planteamiento de la clasificación de Lukes y Collins en Norteamérica, basado en criterios de inmunofenotipo lukes(71). La aparición simultánea de nuevas nomenclaturas y el uso por diferentes grupos de investigadores en el mundo de anticuerpos que identificaban los mismos marcadores pero denominados con nombres diferentes, generaron una gran confusión, que se solucionó por una parte con la creación de la nomenclatura de consenso el “Working Formulation” para homologar los sistemas de clasificación (72) y la creación de una nomenclatura internacional para denominar los marcadores usados en hematopatología el “*cluster differentiation o CD*” (73, 74).

La creciente aparición de nuevos marcadores, determinó un notorio incremento de la literatura para recomendar su aplicación en situaciones específicas y

la formulación de algoritmos para la aplicación de los diferentes paneles de anticuerpos para facilitar su utilización racional en el diagnóstico de las neoplasias.

Por ejemplo, para el diagnóstico de tumores indiferenciados de origen desconocido, de acuerdo con sus características morfológicas, se plantea el uso de un panel inicial para determinar la estirpe celular, usando marcadores de amplia distribución en células epiteliales, hematolinfoides, mesenquimales y por supuesto los melanomas que por su morfología variable simulan neoplasias de otros orígenes. Una vez se establece la línea de diferenciación se solicita un panel adicional para determinar con mayor precisión el origen del tumor con base en la identificación de perfiles de marcación característicos. Para el caso de tumores epiteliales metastásicos de origen desconocido los algoritmos recomiendan el uso inicial de paneles de origen mas probable de acuerdo con el órgano afectado: ganglios linfáticos de diferentes localizaciones, hígado, pulmón, hueso, sistema nervioso, etc. (75, 76).

En algunos órganos como pulmón e hígado, donde son más frecuentes los tumores metastásicos y estos comparten rasgos morfológicos con algunos tumores primarios particularmente del tipo adenocarcinoma, los cuales tienen un tratamiento diferente, la inmunohistoquímica permite la exclusión de metástasis mediante paneles con marcadores que permiten definir con precisión neoplasias primarias. En pulmón, este aspecto se hizo especialmente relevante con el surgimiento de tratamientos con moléculas pequeñas y anticuerpos monoclonales efectivos, dirigidos a blancos y más recientemente con el advenimiento de la inmunoterapia, que empezaron a mejorar significativamente el tiempo sobrevida global y libre de recaída de los pacientes, lo cual determinó el reto de optimizar las limitadas muestras de biopsias transbronquiales y por punción, para que además de precisar el diagnóstico sirvieran posteriormente para efectuar los estudios moleculares pertinentes para definir los blancos terapéuticos (77).

Aplicaciones en Medicina Personalizada

El otro aspecto en el cual la inmunohistoquímica empezó a tener un papel muy relevante fue el teranóstico propiamente dicho (78-80), término proveniente de la industria farmacéutica, acuñado por John Funkhouser “CEO” de Pharma Netics, en 2007 (83, 84), aunque su práctica precede su origen lingüístico, considerando que su uso a gran escala se inició en el decenio de los 80 para el tratamiento hormonal del cáncer de seno con tamoxifen dirigido a los receptores de estrógenos, inicialmente determinados por métodos bioquímicos que fueron exitosamente reemplazados por las novedosas técnicas de inmunohistoquímica (81-83).

En el decenio de 1990, hubo otro descubrimiento sorprendente que permitiría esclarecer el misterioso origen de los tumores estromales gastrointestinales, más frecuentes en estómago, los cuales hasta entonces solían diagnosticarse como leiomiomas, leiomiomas o tumores derivados de la vaina neural, por su variada morfología fusocelular o epitelioides con rasgos que sugerían estos orígenes, no obstante ser negativos para marcadores de músculo liso y nervio periférico, hasta que se identificó la expresión de C-Kit o CD117 en las células tumorales, demostrándose al mismo tiempo su origen a partir de las células intersticiales de Cajal que regulan el peristaltismo en el tubo digestivo y determinando al mismo tiempo con ello un blanco terapéutico para imatinib (glivec) (88, 89), con el cual se habían obtenido excelentes resultados en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, convirtiéndola de una neoplasia indolente que tarde o temprano cobraba la vida de los pacientes afectados por ella a convertirse en una enfermedad crónica con una prolongada vida libre de enfermedad (84, 85).

Por esa misma época, fue evidente la presencia en un grupo de carcinomas mamarios con pobre pronóstico, caracterizados por la significativa amplificación del

factor de crecimiento epidérmico de tipo II o Her 2 neu, que da lugar a una proliferación celular incontrolada por la activación de una vía tirosina quinasa (86), para el cual se desarrolló una prueba de inmunohistoquímica para determinar su sobreexpresión, otra de hibridación in-situ para demostrar la amplificación del gene en los casos ambiguos por inmunohistoquímica (59, 60, 87) y un anticuerpo monoclonal humanizado, el trastuzumab (Herceptin) para tratamiento dirigido contra este blanco, con el cual empezaron a obtenerse excelentes resultados (88).

Para los linfomas no Hodgkin B, empezó a desarrollarse una alternativa similar con el rituximab (Rituxan), un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra CD20, el cual empezó a incorporarse a los esquemas de quimioterapia o conjugándolo con radioisótopos (89).

Con el progresivo desarrollo de la medicina personalizada en oncología, recientemente el número de blancos terapéuticos susceptibles de identificarse por inmunohistoquímica en diferentes tipos de neoplasias se ha incrementado notoriamente, convirtiéndose en una actividad rutinaria creciente en los laboratorios de patología en todo el mundo. Para ello se han desarrollado los “Companion Test”, pruebas de inmunohistoquímica diseñadas por la industria farmacéutica y aprobados por las agencias estatales reguladoras para seleccionar específicamente los pacientes candidatos a terapia personalizada dirigida a blancos terapéuticos e inmunoterapia, utilizando clones de anticuerpos dirigidos a epítopes específicos, revelados con “kits” de detección definidos y procesados en plataformas definidas, para garantizar resultados homogéneos con altos estándares de calidad que incluyen la capacitación de patólogos para la interpretación de las pruebas en laboratorios de referencia (79, 80, 90). Desde la descripción de las primeras técnicas inmunoenzimáticas su aplicación en investigación y diagnóstico ha aumentado enormemente como lo muestra la literatura (91).

Hibridación *in-situ*

El primer campo de aplicación rutinaria de la citogenética en la patología fueron las leucemias, inicialmente con la identificación del cromosoma Filadelfia en leucemia mieloide crónica (92) y luego con la descripción creciente de otras anomalías cromosómicas (duplicaciones, translocaciones, genes de fusión, deleciones), cuya identificación se incorporó progresivamente con fines de diagnóstico y pronóstico en hematopatología (93) y más recientemente en el estudio de tumores sólidos.

El conocimiento progresivo sobre la estructura de los ácidos nucleicos y la biología de los procesos de replicación, transcripción y síntesis proteica a partir de los trabajos de Watson y Creek (94, 95), que les hiciera merecedores del premio nobel de Medicina y Fisiología en 1962, dio lugar a la aparición de nuevas metodologías para su aplicación inicial en investigación biomédica y luego en diagnóstico. El desarrollo de las técnicas de citogenética y de hibridación *in situ* se aceleró notoriamente desde los años 70, dando lugar al desarrollo de una amplia gama de pruebas diagnósticas con una creciente aplicación en genética y patología

molecular durante el siglo XXI (96-100), determinando que, desde su descripción, aumentara de manera exponencial su aplicación en investigación, como lo muestra la literatura (24).

En 1969 Gall y Pardue (101) y John, Birnstiel y colaboradores (102), desarrollaron simultáneamente la prueba de hibridación *in situ* en preparaciones citológicas, cuyo principio se basa en la identificación de secuencias de nucleótidos con una sonda complementaria marcada inicialmente con isótopos radioactivos mediante autorradiografía, luego en preparaciones histológicas (103) y su aplicación empezó una década después (104), cuando se desarrollaron las pruebas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH por su acrónimo en inglés), directas con el fluorocromo conjugado a la sonda e indirectas cuando se conjugan con un hapteno o etiqueta como digoxigenina o biotina, que en un paso posterior son reconocidos respectivamente por un anticuerpo antidigoxigenina o avidina acoplados con el fluorocromo o una sustancia quimioluminiscente. Las sondas por su parte pueden ser de DNA monocatenario o RNA (96-100) (Figura 4).

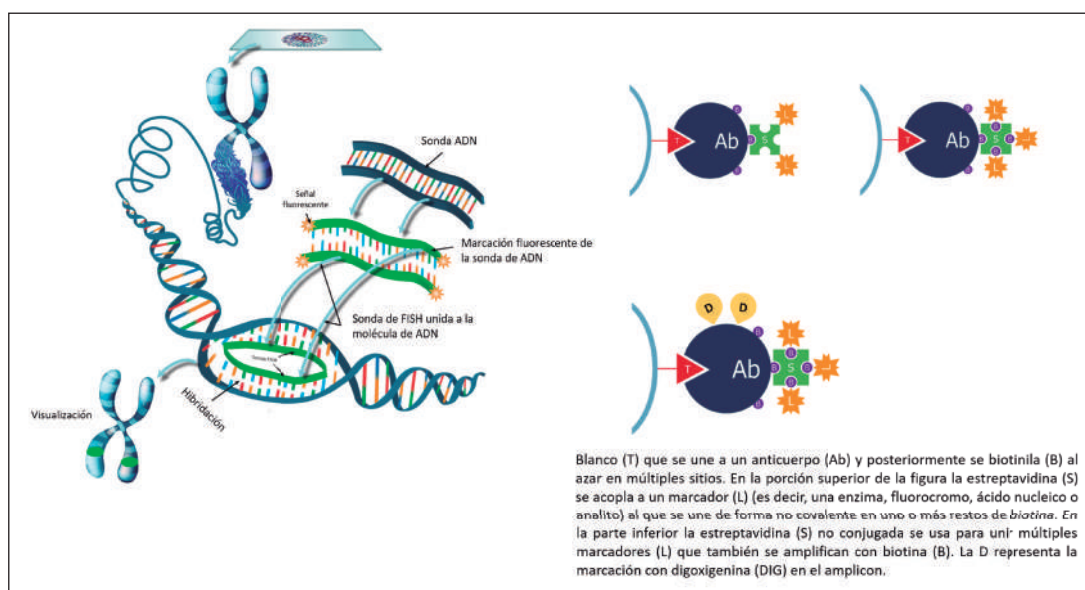


Figura 4. Representación esquemática de la hibridación *in-situ*.

Con estas pruebas pueden identificarse secuencias de DNA y RNA, estas últimas requieren de un óptimo manejo de los tejidos en la fase preanalítica para garantizar su preservación debido a su labilidad; al igual para que las pruebas inmunoenzimáticas, empezaron a realizarse en láminas pretaradas con gelatina o poli L lisina y luego en láminas cargadas para evitar el desprendimiento de los cortes por requerir múltiples pasos en medio acuoso, entre los que se destacan un pretratamiento con proteasas, generalmente proteinasa K, la denaturación del DNA para separar las dos cadenas, seguida por la hibridación que generalmente se hace durante la noche y lavados con soluciones tamponadas entre los diferentes pasos; para facilitar la identificación de los núcleos se utilizan fluorocromos con gran afinidad por el DNA bicatenario como el DAPI (4',6-diamino -2-fenilindol), que brindan una coloración azul de contraste (105, 106). Para la interpretación se analiza un número representativo de células o núcleos identificando las señales fluorescentes marcadas.

El FISH, ampliamente extendido hoy en investigación, diagnóstico y en la evaluación de factores de pronóstico y predictivos, adolece de los mismos inconvenientes de la inmunofluorescencia: preparaciones transitorias por el efecto de agotamiento ("*fading*") de los fluorocromos que requieren fotografías para su documentación y archivo y la necesidad de utilizar microscopio de fluorescencia. Para obviar estas dificultades posteriormente se desarrolló la hibridación *in situ* cromogénica (CISH), con base en algunas adaptaciones procedentes del desarrollo de la inmunohistoquímica, como el uso de complejos inmunoenzimáticos o plata, con las cuales además de obtenerse preparaciones permanentes, con preservación de los rasgos morfológicos resaltados con la coloración de hematoxilina usada para dar contraste nuclear, se analizan en microscopios convencionales (107, 108).

Para facilitar la evaluación se desarrollaron también pruebas duales, con las cuales además de las secuen-

cias problema a identificar, suelen evaluarse simultáneamente sondas marcadas con otro fluorocromo o cromógeno de secuencias de los centrómeros de los cromosomas, donde se encuentran los genes que se están evaluando, con la finalidad de facilitar el análisis (109). Adicionalmente se han desarrollado pruebas multicolor, más utilizadas en estudios citogenéticos.

La hibridación *in situ* es una prueba accesible a los laboratorios de patología, Inicialmente empezó a utilizarse en preparaciones citológicas, mielogramas, extendidos de sangre periférica, improntas, cortes de tejidos frescos congelados, luego en tejidos fijados en formol e incluidos en parafina; también es usado en investigación en cultivos celulares. Desde su descripción, esta metodología se ha difundido masivamente en el estudio de múltiples procesos patológicos dentro de los que se destacan neoplasias, enfermedades infecciosas etc. En hematología, empezó a utilizarse para el diagnóstico rutinario de leucemias, luego de linfomas para la identificación de agentes virales como el virus de Epstein Barr, que por integrarse al genoma frecuentemente no puede detectarse con la inmunohistoquímica para LMP1, mientras la hibridación *in situ* para EBER es muy sensible (110); es una herramienta muy útil en la identificación de rearrreglos en linfomas no Hodgkin para definir diagnósticos diferenciales y factores de pronóstico (111-114). Su aplicación ha contribuido al desarrollo de la medicina personalizada en el estudio de tumores sólidos para la identificación de blancos terapéuticos: entre las primeras aplicaciones del FISH y el CISH, se encuentran la amplificación de Her2-neu en casos de cáncer de mama con resultados ambiguos o equívocos en la evaluación de la expresión del marcador por inmunohistoquímica (87) de translocaciones de EML4-ALK en adenocarcinoma de pulmón (115, 116), detección de virus de papiloma humano y virus de Epstein Barr en carcinomas de cabeza y cuello y rearrreglos en neoplasias de glándulas salivares (117), rearrreglos para el diagnóstico diferencial de melanomas (118) y sarcomas (119) etc.

Para facilitar el proceso se han diseñado equipos, plataformas para su automatización y analizadores de imagen para su interpretación, mejorándose con ello la reproducibilidad y otros estándares de calidad (120).

Microdissección

En 1975 Frederik Sanger (1918- 2013) desarrolló en la Universidad de Cambridge la metodología de secuenciación de ácidos nucleicos (121), que le hiciera merecedor en 1980 a un segundo premio Nobel de Química, la cual pese a haberse descrito variantes y automatizado dando lugar a plataformas muy robustas, continua siendo el estándar de oro de estas técnicas, gracias a las cuales ha mejorado enormemente el conocimiento del genoma, contribuyendo en forma decisiva la investigación biomédica y más recientemente al diagnóstico de un sinnúmero de enfermedades (122).

En 1988 Kari Mullis (1944- 2019) describió la reacción en cadena de la polimerasa utilizando la DNA polimerasa aislada de *Thermus aquaticus*, la cual mantiene su actividad a temperaturas superiores a 75°C (123-125), que también le hiciera merecedor del premio nobel de química en 1993, su posterior automatización y la descripción de variantes (anidada, reversa, en tiempo real, multiplex, digital) permitiría contar con una herramienta muy eficiente y actualmente indispensable para el estudio del genoma en investigación biomédica.

Inicialmente estas metodologías demostraron su utilidad en patología tumoral para el estudio en muestras de tejido fresco congelado y posteriormente empezaron a aplicarse a muestras de tejidos fijados en formol e incluidos en parafina, con resultados progresivamente mejores en estudios genómicos y de expresión génica de tumores sólidos. En la actualidad, la principal fuente para estos estudios de diagnóstico y terapéutico son los tejidos incluidos en parafina disponibles en los archivos de los laboratorios de patología y los estudios histopatológicos continúan siendo la base para la se-

lección de material histológico para la adecuada aplicación de pruebas moleculares (126). Inicialmente se presentaron algunas dificultades para su análisis en los resultados, relacionadas con la variable representación de los tumores en las muestras por su agotamiento en los bloques de parafina, por la presencia de necrosis extensa o de áreas con preservación deficiente, que se obviaron con el desarrollo de la microdissección de tejidos (127-130), técnica que se basa en la selección de los bloques con mejor representación de los tumores con base en la observación de las preparaciones histológicas correspondientes, de los cuales se obtienen nuevos cortes más gruesos que se colorean con eosina y de los cuales se extrae manualmente el tejido con adecuada representación de los tumores, para colocarlos en tubos eppendorf y cuando las muestras son muy limitadas se extrae el tejido disponible del bloque. A partir de este material, luego de la desparafinización, se realiza la extracción de los ácidos nucleicos y posteriormente su amplificación mediante PCR y su secuenciación (131, 132). Para algunos estudios de investigación, sin embargo, las técnicas manuales no garantizan la obtención de muestras sin elementos tisulares contaminantes, por lo cual posteriormente se desarrolló la técnica de microdissección láser (133, 134), que se basa en la observación en un microscopio provisto de una cámara de video de la lámina histológica para luego delimitar el área de tejido seleccionado para estudio, el cual se corta mediante láser y luego se transfiere a un tubo eppendorf. La precisión de esta metodología incluso permite obtener células aisladas (135) para su estudio molecular, con las cuales ha sido posible develar la patogenia de neoplasias como el linfoma de Hodgkin caracterizado por la presencia de células de Reed Sterneberg o sus variantes dispersas en una población predominante de células reactivas (136, 137).

Las técnicas de microdissección, han sido incorporadas para la evaluación sistemática de factores predictivos en un número creciente de tumores sólidos avanzados, para terapia personalizada dirigida a blancos específicos con anticuerpos monoclonales y moléculas peque-

ñas, con una significativa mejoría de los resultados en sobrevida global y libre de recaída en tumores en los que antes del advenimiento de estos tratamientos, los resultados eran muy limitados.

Biopsia Líquida

La identificación de células tumorales circulantes se convirtió en un objetivo importante del estudio de la biología de las metástasis, luego ocurriría lo mismo con fragmentos circulantes de las células neoplásicas denominados exosomas, resultantes de procesos de apoptosis, para los cuales se postuló un papel importante en el precondicionamiento de los nichos metastásicos. Luego hubo un enfoque específico sobre fracciones de ácidos nucleicos libres como DNA y diferentes tipos de RNAs de células tumorales en la circulación (Figura 5);

en su sentido más amplio, el concepto de biopsia líquida, término acuñado en 2010 (138), aunque, el concepto empezara a usarse algunos años antes (139), abarca el estudio además de la sangre de otros líquidos corporales como pleural, peritoneal, cefalorraquídeo, orina etc. El estudio de estos elementos aporta información adicional sobre la heterogeneidad tumoral, por presentar frecuentemente características moleculares diferentes de los tumores primarios e incluso de las metástasis (138-140). El limitado número de estos elementos circulantes planteó un importante reto para su estudio, que llevó inicialmente al desarrollo de metodologías para su aislamiento diferencial de elementos circulantes similares provenientes de elementos celulares no neoplásicos, que se basa en el uso de métodos inmunocitoquímicos para aislar los mediante anticuerpos dirigidos contra antígenos de células epiteliales (141, 142).

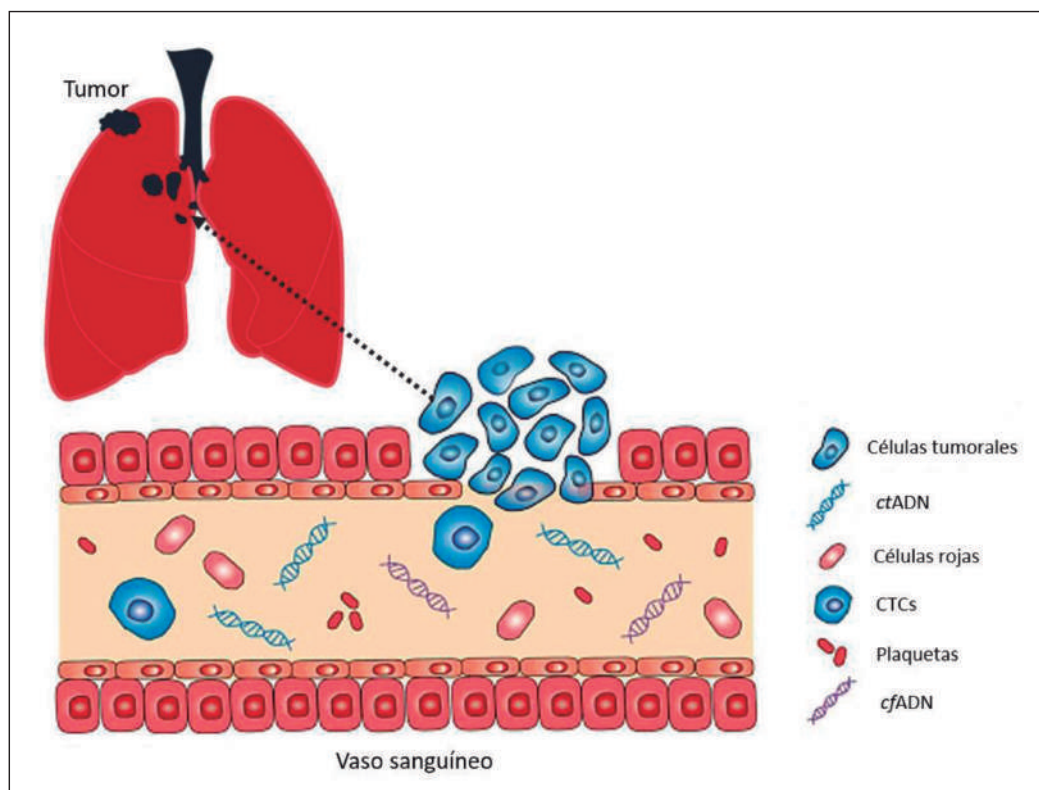


Figura 5. Representación esquemática de los elementos que se analizan en una biopsia líquida provenientes de una neoplasia pulmonar.

La evaluación de pacientes con recidivas recurrentes de neoplasias que habitualmente requieren de la obtención de varias biopsias para su demostración y la necesidad de estudiar factores asociados a resistencia al tratamiento, encontraría en el estudio de estos elementos circulantes una alternativa, que dio lugar al desarrollo de la biopsia líquida, técnica que se basa en su evaluación mediante pruebas de PCR y secuenciación profunda (143-147). Esta metodología además de sus ventajas por no ser invasiva, permite efectuar seguimiento a largo plazo de los pacientes, evaluando información genómica, transcriptómica y epigenética relacionada con la heterogeneidad tumoral, para brindar a las pacientes alternativas terapéuticas cuando se detecten nuevas alteraciones moleculares que provean a los tumores de ventajas proliferativas, de escape de la respuesta inmune o asociadas a resistencia los tratamientos (141, 142, 148).

En la actualidad la biopsia líquida ya se utiliza rutinariamente en el estudio de pacientes con tumores metastásicos de seno (149, 150), pulmón (151, 152), colon (153, 154), páncreas (155), melanomas (156) entre otros y sus indicaciones ya han empezado a ser reguladas (157).

En el futuro, incluso se plantea la posibilidad de que la biopsia líquida haga parte del abordaje diagnóstico inicial de pacientes con cáncer junto con las biopsias de tejidos, e inclusive reemplazándolas en algunas situaciones como tumores de difícil acceso (142, 158, 159).

Referencias

1. Coons AH, Creech HJ, Jones RN. Immunological Properties of an Antibody Containing a Fluorescent Group. *Exper Biol Med*. 1941;47(2):200-2.
2. Taylor CR. Immunoenzyme techniques and their application to diagnostic studies. *Ann N Y Acad Sci*. 1983;420:115-26.
3. Huang SN, Minassian H, More JD. Application of immunofluorescent staining on paraffin sections improved by trypsin digestion. *Lab Invest*. 1976;35(4):383-90.
4. Nakane PK, Pierce GB, Jr. Enzyme-labeled antibodies for the light and electron microscopic localization of tissue antigens. *J Cell Biol*. 1967;33(2):307-18.
5. Mason TE, Phifer RF, Spicer SS, Swallow RA, Dreskin RB. An immunoglobulin-enzyme bridge method for localizing tissue antigens. *J Histochem Cytochem*. 1969;17(9):563-9.
6. Avrameas S. Enzyme markers: their linkage with proteins and use in immuno-histochemistry. *Histochem J*. 1972;4(4):321-30.
7. Taylor CR, Burns J. The demonstration of plasma cells and other immunoglobulin-containing cells in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues using peroxidase-labeled antibody. *J Clin Pathol*. 1974;27(1):14-20.
8. Pinkus GS. Diagnostic immunocytochemistry of paraffin-embedded tissues. *Hum Pathol*. 1982;13(5):411-5.
9. Burns J. Background staining and sensitivity of the unlabelled antibody-enzyme (PAP) method. Comparison with the peroxidase labelled antibody sandwich method using formalin fixed paraffin embedded material. *Histochemistry*. 1975;43(3):291-4.
10. Taylor CR. An exaltation of experts: concerted efforts in the standardization of immunohistochemistry. *Hum Pathol*. 1994;25(1):2-11.
11. Burry RW. Specificity controls for immunocytochemical methods. *J Histochem Cytochem*. 2000;48(2):163-6.
12. Torlakovic EE, Nielsen S, Francis G, Garratt J, Gilks B, Goldsmith JD et al. Standardization of positive controls in diagnostic immunohistochemistry: recommendations from the International Ad Hoc Expert Committee. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2015;23(1):1-18.
13. Torlakovic EE, Francis G, Garratt J, Gilks B, Hyjek E, Ibrahim M et al. Standardization of negative controls in diagnostic immunohistochemistry: recommendations from the international ad hoc expert panel. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2014;22(4):241-52.
14. Mason JT, O'Leary TJ. Effects of formaldehyde fixation on protein secondary structure: a calorimetric and infrared spectroscopic investigation. *J Histochem Cytochem*. 1991;39(2):225-9.
15. Werner M, Chott A, Fabiano A, Battifora H. Effect of formalin tissue fixation and processing on immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(7):1016-9.
16. Leong AS, Gilham PN. The effects of progressive formaldehyde fixation on the preservation of tissue antigens. *Pathology*. 1989;21(4):266-8.
17. Vincek V, Nassiri M, Nadji M, Morales AR. A Tissue Fixative that Protects Macromolecules (DNA, RNA, and Protein) and Histomorphology in Clinical Samples. *Lab Invest*. 2003;83(10):1427-35.
18. Wester K, Asplund A, Bäckvall H, Micke P, Dervenièce A, Hartmane I et al. Zinc-based fixative improves preservation of genomic DNA and proteins in histoprocessing of human tissues. *Lab Invest*. 2003;83(6):889-99.
19. Shibutani M, Uneyama C, Miyazaki K, Toyoda K, Hirose M. Methacarn Fixation: A Novel Tool for Analysis of Gene

- Expressions in Paraffin-Embedded Tissue Specimens. *Lab Invest.* 2000;80(2):199-208.
20. Prentø P, Lyon H. Commercial formalin substitutes for histopathology. *Biotech Histochem.* 1997;72(5):273-82.
21. Sternberger LA, Hardy PH, Jr., Cuculis JJ, Meyer HG. The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry: preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. *J Histochem Cytochem.* 1970;18(5):315-33.
22. DeLellis RA, Sternberger LA, Mann RB, Banks PM, Nakane PK. Immunoperoxidase technics in diagnostic pathology. Report of a workshop sponsored by the National Cancer Institute. *Am J Clin Pathol.* 1979;71(5):483-8.
23. Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem.* 1981;29(4):577-80.
24. Levisky JM, Singer RH. Fluorescence in situ hybridization: past, present and future. *J Cell Sci.* 2003;116(Pt 14):2833-8.
25. Streefkerk JG. Inhibition of erythrocyte pseudoperoxidase activity by treatment with hydrogen peroxide following methanol. *J Histochem Cytochem.* 1972;20(10):829-31.
26. Weir E, Pretlow T, Pitts A, Williams EE. Destruction of endogenous peroxidase activity in order to locate cellular antigens by peroxidase-labeled antibodies. *J Histochem Cytochem.* 1974;22:51 - 4.
27. Andrew SM, Jasani B. An improved method for the inhibition of endogenous peroxidase non-deleterious to lymphocyte surface markers. Application to immunoperoxidase studies on eosinophil-rich tissue preparations. *Histochem J.* 1987;19(8):426-30.
28. Cordell JL, Falini B, Erber WN, Ghosh AK, Abdulaziz Z, MacDonald S et al. Immunoenzymatic labeling of monoclonal antibodies using immune complexes of alkaline phosphatase and monoclonal anti-alkaline phosphatase (APAAP complexes). *J Histochem Cytochem.* 1984;32(2):219-29.
29. Wagner L, Worman CP. Color-contrast staining of two different lymphocyte subpopulations: a two-color modification of alkaline phosphatase monoclonal anti-alkaline phosphatase complex technique. *Stain Technol.* 1988;63(3):129-36.
30. Kuhlmann WD, Peschke P. Glucose oxidase as label in histological immunoassays with enzyme-amplification in a two-step technique: coimmobilized horseradish peroxidase as secondary system enzyme for chromogen oxidation. *Histochemistry.* 1986;85(1):13-7.
31. Mason DY, Sammons R. Alkaline phosphatase and peroxidase for double immunoenzymatic labelling of cellular constituents. *J Clin Pathol.* 1978;31(5):454-60.
32. Faulk WP, Taylor GM. An immunocolloid method for the electron microscope. *Immunochemistry.* 1971;8(11):1081-3.
33. Krenács T, Lászik Z, Dobó E. Application of immunogold-silver staining and immunoenzymatic methods in multiple labelling of human pancreatic Langerhans islet cells. *Acta Histochem.* 1989;85(1):79-85.
34. ADL DP, Mukdsi J, JP P, Gutiérrez S, AA Q, CA M et al. Immunoelectron Microscopy: A Reliable Tool for the Analysis of Cellular Processes. En: IntechOpen, editor. *Applications of Immunohistochemistry*; 2011.
35. Park C-H, Kim H, Chang B-J, Lee S, Chang B, Bae C-S et al. Overview of Immunoelectron Microscopy. *Appl Microsc.* 2018;48:87-95.
36. Fraenkel-Conrat H, Olcott HS. The reaction of formaldehyde with proteins; cross-linking between amino and primary amide or guanidyl groups. *J Am Chem Soc.* 1948;70(8):2673-84.
37. Fraenkel-Conrat H, Olcott HS. Reaction of formaldehyde with proteins; cross-linking of amino groups with phenol, imidazole, or indole groups. *J Biol Chem.* 1948;174(3):827-43.
38. Huang SN. Immunohistochemical demonstration of hepatitis B core and surface antigens in paraffin sections. *Lab Invest.* 1975;33(1):88-95.
39. Battifora H, Kopinski M. The influence of protease digestion and duration of fixation on the immunostaining of keratins. A comparison of formalin and ethanol fixation. *J Histochem Cytochem.* 1986;34(8):1095-100.
40. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 1975;256(5517):495-7.
41. Taylor CR. The total test approach to standardization of immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(7):945-51.
42. Swaab DF, Pool CW, Van Leeuwen FW. Can specificity ever be proved in immunocytochemical staining. *J Histochem Cytochem.* 1977;25(5):388-91.
43. Fitzgibbons PL, Bradley LA, Fatheree LA, Alsabeh R, Fulton RS, Goldsmith JD et al. Principles of Analytic Validation of Immunohistochemical Assays: Guideline From the College of American Pathologists Pathology and Laboratory Quality Center. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(11):1432-43.
44. Fetsch PA, Abati A. Overview of the Clinical Immunohistochemistry Laboratory: Regulations and Troubleshooting Guidelines. En: Javois LC, editor. *Immunocytochemical Methods and Protocols*. Totowa, NJ: Humana Press; 1999.
45. Bass BP, Engel KB, Greytak SR, Moore HM. A review of preanalytical factors affecting molecular, protein, and morphological analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue: how well do you know your FFPE

- specimen? Arch Pathol Lab Med. 2014;138(11):1520-30.
46. Wester K, Wahlund E, Sundström C, Ranefall P, Bengtsson E, Russell PJ et al. Paraffin section storage and immunohistochemistry. Effects of time, temperature, fixation, and retrieval protocol with emphasis on p53 protein and MIB1 antigen. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2000;8(1):61-70.
47. Xie R, Chung JY, Ylaya K, Williams RL, Guerrero N, Nakatsuka N et al. Factors influencing the degradation of archival formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections. J Histochem Cytochem. 2011;59(4):356-65.
48. Leong A, Millos J. An Assessment of the Efficacy of the Microwave Antigen-Retrieval Procedure on a Range of Tissue Antigens. Appl Immunohistochem. 1993;1(4):267-74.
49. Shi SR, Imam SA, Young L, Cote RJ, Taylor CR. Antigen retrieval immunohistochemistry under the influence of pH using monoclonal antibodies. J Histochem Cytochem. 1995;43(2):193-201.
50. Shi S, Cote R, Taylor C. Standardization and further development of antigen retrieval immunohistochemistry: Strategies and future goals. J Histotechnol. 1999;22:177-92.
51. Grabau D, Nielsen O, Hansen SR, Nielsen MM, nkholm A-VL, Knoop A et al., editores. Influence of Storage Temperature and High-Temperature Antigen Retrieval Buffers on Results of Immunohistochemical Staining in Sections Stored for Long Periods; 1998.
52. Taylor CR, Shi SR, Chen C, Young L, Yang C, Cote RJ. Comparative study of antigen retrieval heating methods: microwave, microwave and pressure cooker, autoclave, and steamer. Biotech Histochem. 1996;71(5):263-70.
53. Heras A, Roach CM, Key ME. Enhanced Polymer Detection System for Immunohistochemistry. Lab Invest. 1995;72(1):A165-A.
54. Vyberg M, Nielsen SR, editores. Dextran Polymer Conjugate Two-Step Visualization System for Immunohistochemistry: A Comparison of EnVision+ With Two Three-Step Avidin-Biotin Techniques; 1998.
55. Sabattini E, Bisgaard K, Ascani S, Poggi S, Piccioli M, Ceccarelli C et al. The EnVision++ system: a new immunohistochemical method for diagnostics and research. Critical comparison with the APAAP, ChemMate, CSA, LABC, and SABC techniques. J Clin Pathol. 1998;51(7):506-11.
56. Yaziji H, Taylor CR, Goldstein NS, Dabbs DJ, Hammond EH, Hewlett B et al. Consensus recommendations on estrogen receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2008;16(6):513-20.
57. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. J Clin Oncol. 1999;17(5):1474-81.
58. Rhodes A, Jasani B, Balaton AJ, Barnes DM, Miller KD. Frequency of oestrogen and progesterone receptor positivity by immunohistochemical analysis in 7016 breast carcinomas: correlation with patient age, assay sensitivity, threshold value, and mammographic screening. J Clin Pathol. 2000;53(9):688-96.
59. Yaziji H, Taylor CR. Begin at the beginning, with the tissue! The key message underlying the ASCO/CAP Task-force Guideline Recommendations for HER2 testing. Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM. 2007;15(3):239-41.
60. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol. 2007;25(1):118-45.
61. Taylor CR, Levenson RM. Quantification of immunohistochemistry--issues concerning methods, utility and semiquantitative assessment II. Histopathology. 2006;49(4):411-24.
62. Taylor CR. Quantifiable internal reference standards for immunohistochemistry: the measurement of quantity by weight. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2006;14(3):253-9.
63. Herman GE, Elfont EA, Floyd AD. Overview of automated immunostainers. Methods Mol Biol. 1994;34:383-403.
64. Le Neel T, Moreau A, Laboisie C, Truchaud A. Comparative evaluation of automated systems in immunohistochemistry. Clin Chim Acta. 1998;278(2):185-92.
65. Moreau A, Néel TL, Joubert M, Truchaud A, Laboisie C. Approach to automation in immunohistochemistry. Clin Chim Acta. 1998;278 2:177-84.
66. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B et al. Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. Adv Anat Pathol. 2017;24(6):311-35.
67. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B et al. Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part

- 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Adv Anat Pathol*. 2017;24(5):235-51.
68. Gorris MAJ, Halilovic A, Rabold K, van Duffelen A, Wicramasinghe IN, Verweij D et al. Eight-Color Multiplex Immunohistochemistry for Simultaneous Detection of Multiple Immune Checkpoint Molecules within the Tumor Microenvironment. *J Immunol*. 2018;200(1):347-54.
69. Klauschen F, Müller KR, Binder A, Bockmayr M, Hägele M, Seegerer P, et al. Scoring of tumor-infiltrating lymphocytes: From visual estimation to machine learning. *Semin Cancer Biol*. 2018;52(Pt 2):151-7.
70. H. R. Tumors of the hematopoietic system. In: *Atlas of Tumor Pathology*. Washington D.C: Armed Institute of Pathology 1966.
71. Lukes RJ, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer*. 1974;34(4 Suppl):suppl:1488-503.
72. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer*. 1982;49(10):2112-35.
73. Bernard A, Boumsell L. The clusters of differentiation (CD) defined by the First International Workshop on Human Leucocyte Differentiation Antigens. *Hum Immunol*. 1984;11(1):1-10.
74. Subcommittee I-WN. Nomenclature for clusters of differentiation (CD) of antigens defined on human leukocyte populations. IUIS-WHO Nomenclature Subcommittee. *Bull World Health Organ*. 1984;62(5):809-15.
75. C.R. T, R.J. C. Tumors of unknown origin. En: C.R T, editor. *Immunomicroscopy A diagnostic tool for the Surgical Pathologist Major Problems in Pathology*. 3 ed: Saunders; 2006.
76. D.J. D. Immunohistology of metastatic carcinoma of unknown primary site. En: R. B, D.J. D, editores. *Diagnostic immunohistochemistry. Theranostic and Genomic Applications*. 5 ed: Elsevier; 2019.
77. Hofman V, Lassalle S, Bence C, Long-Mira E, Nahon-Estève S, Heeke S et al. Any Place for Immunohistochemistry within the Predictive Biomarkers of Treatment in Lung Cancer Patients? *Cancers (Basel)*. 2018;10(3):70.
78. Gu J, Taylor CR. Practicing pathology in the era of big data and personalized medicine. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology: AIMM*. 2014;22(1):1-9.
79. Taylor CR. Predictive biomarkers and companion diagnostics. The future of immunohistochemistry: "in situ proteomics," or just a "stain"? *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM*. 2014;22(8):555-61.
80. Yuan J, Hegde PS, Clynes R, Foukas PG, Harari A, Kleen TO et al. Novel technologies and emerging biomarkers for personalized cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016;4(1):3.
81. Fisher B, Redmond C, Brown A, Wickerham DL, Wolmark N, Allegra J et al. Influence of tumor estrogen and progesterone receptor levels on the response to tamoxifen and chemotherapy in primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 1983;1(4):227-41.
82. Lerner LJ, Jordan VC. Development of antiestrogens and their use in breast cancer: eighth Cain memorial award lecture. *Cancer Res*. 1990;50(14):4177-89.
83. Jordan VC. Tamoxifen: a personal retrospective. *Lancet Oncol*. 2000;1(1):43-9.
84. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med*. 1996;2(5):561-6.
85. Goldman JM, Druker BJ. Chronic myeloid leukemia: current treatment options. *Blood*. 2001;98(7):2039-42.
86. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82.
87. Hanna WM, Hammond E, Taylor CR, Dabbs DJ, Penault-Llorca F, Bloom KJ et al. Re: High concordance between immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization testing for HER2 status in breast cancer requires a normalized IHC scoring system. *Mod Pathol*. 2008;21(10):1278-80; author reply 80-1.
88. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.
89. Foran JM, Cunningham D, Coiffier B, Solal-Celigny P, Reyes F, Ghielmini M et al. Treatment of mantle-cell lymphoma with Rituximab (chimeric monoclonal anti-CD20 antibody): analysis of factors associated with response. *Ann Oncol*. 2000;11 Suppl 1:117-21.
90. In Vitro Diagnostics [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2016 [consultado 09 noviembre 2020]. Disponible en: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm301431.htm>.
91. Matos LLd, Trufelli DC, de Matos MGL, da Silva Pinhal MA. Immunohistochemistry as an important tool in biomarkers detection and clinical practice. *Biomark Insights*. 2010;5:9-20.
92. Nowell PC. The minute chromosome (Ph1) in chronic granulocytic leukemia. *Blut*. 1962;8:65-6.
93. J. R. Chromosomes in leukemia and lymphoma. *Seminars in Hematology*. 1978;15(3):301-19.

94. Watson JD, Crick FHC. Genetical Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid. *Nature*. 1953;171(4361):964-7.
95. Watson JD, Crick FHC. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature*. 1953;171(4356):737-8.
96. van der Ploeg M. Cytochemical nucleic acid research during the twentieth century. *Eur J Histochem*. 2000;44(1):7-42.
97. Smeets DF. Historical prospective of human cytogenetics: from microscope to microarray. *Clin Biochem*. 2004;37(6):439-46.
98. Speicher MR, Carter NP. The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology. *Nat Rev Genet*. 2005;6(10):782-92.
99. Penault-Llorca F, Bilous M, Dowsett M, Hanna W, Osamura RY, Rüschoff J, et al. Emerging technologies for assessing HER2 amplification. *Am J Clin Pathol*. 2009;132(4):539-48.
100. Gall JG. The origin of in situ hybridization - A personal history. *Methods*. 2016;98:4-9.
101. Gall JG, Pardue ML. Formation and detection of RNA-DNA hybrid molecules in cytological preparations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1969;63(2):378-83.
102. John HA, Birnstiel ML, Jones KW. RNA-DNA hybrids at the cytological level. *Nature*. 1969;223(5206):582-7.
103. Buongiorno-Nardelli M, Amaldi F. Autoradiographic detection of molecular hybrids between RNA and DNA in tissue sections. *Nature*. 1970;225(5236):946-8.
104. Bauman JG, Wiegant J, Borst P, van Duijn P. A new method for fluorescence microscopical localization of specific DNA sequences by in situ hybridization of fluorochromelabelled RNA. *Exp Cell Res*. 1980;128(2):485-90.
105. Wilcox JN. Fundamental principles of in situ hybridization. *J Histochem Cytochem*. 1993;41(12):1725-33.
106. Jensen E. Technical review: In situ hybridization. *Anat Rec (Hoboken)*. 2014;297(8):1349-53.
107. Tanner M, Gancberg D, Di Leo A, Larsimont D, Rouas G, Piccart MJ et al. Chromogenic in situ hybridization: a practical alternative for fluorescence in situ hybridization to detect HER-2/neu oncogene amplification in archival breast cancer samples. *Am J Pathol*. 2000;157(5):1467-72.
108. Park K, Han S, Kim J-Y, Kim H-J, Kwon JE, Gwak G. Silver-Enhanced In Situ Hybridization as an Alternative to Fluorescence In Situ Hybridization for Assaying HER2 Amplification in Clinical Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2011;14(4):276-82.
109. Pedersen M, Rasmussen BB. The correlation between dual-color chromogenic in situ hybridization and fluorescence in situ hybridization in assessing HER2 gene amplification in breast cancer. *Diagn Mol Pathol*. 2009;18(2):96-102.
110. Gulley ML, Glaser SL, Craig FE, Borowitz M, Mann RB, Shema SJ et al. Guidelines for interpreting EBER in situ hybridization and LMP1 immunohistochemical tests for detecting Epstein-Barr virus in Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2002;117(2):259-67.
111. Cook JR. Paraffin section interphase fluorescence in situ hybridization in the diagnosis and classification of non-hodgkin lymphomas. *Diagn Mol Pathol*. 2004;13(4):197-206.
112. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2019;94(5):604-16.
113. Ting C-Y, Chang K-M, Kuan J-W, Sathar J, Chew L-P, Wong O-LJ et al. Clinical Significance of BCL2, C-MYC, and BCL6 Genetic Abnormalities, Epstein-Barr Virus Infection, CD5 Protein Expression, Germinal Center B Cell/Non-Germinal Center B-Cell Subtypes, Co-expression of MYC/BCL2 Proteins and Co-expression of MYC/BCL2/BCL6 Proteins in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Clinical and Pathological Correlation Study of 120 Patients. *Int J Med Sci*. 2019;16(4):556-66.
114. Ma Z, Niu J, Cao Y, Pang X, Cui W, Zhang W et al. Clinical significance of 'double-hit' and 'double-expression' lymphomas. *J Clin Pathol*. 2020;73(3):126-38.
115. Thunnissen E, Bubendorf L, Dietel M, Elmberger G, Kerr K, Lopez-Rios F, et al. EML4-ALK testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations. *Virchows Arch*. 2012;461(3):245-57.
116. Schildhaus HU, Deml KF, Schmitz K, Meiboom M, Binot E, Hauke S, et al. Chromogenic in situ hybridization is a reliable assay for detection of ALK rearrangements in adenocarcinomas of the lung. *Mod Pathol*. 2013;26(11):1468-77.
117. Luk PP, Selinger CI, Cooper WA, Mahar A, Palme CE, O'Toole SA, et al. Clinical Utility of In Situ Hybridization Assays in Head and Neck Neoplasms. *Head Neck Pathol*. 2019;13(3):397-414.
118. Ferrara G, De Vanna AC. Fluorescence In Situ Hybridization for Melanoma Diagnosis: A Review and a Reappraisal. *Am J Dermatopathol*. 2016;38(4):253-69.
119. Tanas MR, Goldblum JR. Fluorescence in situ hybridization in the diagnosis of soft tissue neoplasms: a review. *Adv Anat Pathol*. 2009;16(6):383-91.
120. Nitta H, Hauss-Wegrzyniak B, Lehrkamp M, Murillo AE, Gaire F, Farrell M et al. Development of automated bright-field double in situ hybridization (BDISH) application for HER2 gene and chromosome 17 centromere (CEN 17) for breast carcinomas and an assay performance comparison to manual dual color HER2 fluorescence in situ hybridization (FISH). *Diagn Pathol*. 2008;3:41121.

121. Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol.* 1975;94(3):441-8.
122. Heather JM, Chain B. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. *Genomics.* 2016;107(1):1-8.
123. Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1986;51(Pt 1):263-73.
124. Mullis KB, Faloona FA. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods Enzymol.* 1987;155:335-50.
125. Mullis KB. The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Sci Am.* 1990;262(4):56-61, 4-5.
126. Nathwani BN, Sasu SJ, Ahsanuddin AN, Hernandez AM, Drachenberg MR. The critical role of histology in an era of genomics and proteomics: a commentary and reflection. *Adv Anat Pathol.* 2007;14(6):375-400.
127. Eltoum IA, Siegal GP, Frost AR. Microdissection of histologic sections: past, present, and future. *Adv Anat Pathol.* 2002;9(5):316-22.
128. Hunt JL, Finkelstein SD. Microdissection techniques for molecular testing in surgical pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(12):1372-8.
129. Espina V, Heiby M, Pierobon M, Liotta LA. Laser capture microdissection technology. *Expert Rev Mol Diagn.* 2007;7(5):647-57.
130. Going J. Histological microdissection in diagnostic and investigative pathology. *Diagnostic Histopathology.* 2010;16:43-8.
131. Goelz SE, Hamilton SR, Vogelstein B. Purification of DNA from formaldehyde fixed and paraffin embedded human tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 1985;130(1):118-26.
132. Bianchi AB, Navone NM, Conti CJ. Detection of loss of heterozygosity in formalin-fixed paraffin-embedded tumor specimens by the polymerase chain reaction. *Am J Pathol.* 1991;138(2):279-84.
133. Going JJ, Lamb RF. Practical histological microdissection for PCR analysis. *J Pathol.* 1996;179(1):121-4.
134. Emmert-Buck MR, Bonner RF, Smith PD, Chuaqui RF, Zhuang Z, Goldstein SR et al. Laser capture microdissection. *Science.* 1996;274(5289):998-1001.
135. Gross A, Schoendube J, Zimmermann S, Steeb M, Zengerle R, Koltay P. Technologies for Single-Cell Isolation. *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):16897-919.
136. d'Amore F, Stribley JA, Ohno T, Wu G, Wickert RS, Delabie J et al. Molecular studies on single cells harvested by micromanipulation from archival tissue sections previously stained by immunohistochemistry or nonisotopic in situ hybridization. *Lab Invest.* 1997;76(2):219-24.
137. Fend F, Raffeld M. Laser capture microdissection in pathology. *J Clin Pathol.* 2000;53(9):666-72.
138. Pantel K, Alix-Panabières C. Circulating tumour cells in cancer patients: challenges and perspectives. *Trends Mol Med.* 2010;16(9):398-406.
139. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(8):781-91.
140. Francis G, Stein S. Circulating Cell-Free Tumour DNA in the Management of Cancer. *Int J Mol Sci.* 2015;16(6):14122-42.
141. Finotti A, Allegretti M, Gasparello J, Giacomini P, Spanidos DA, Spoto G et al. Liquid biopsy and PCR-free ultrasensitive detection systems in oncology (Review). *Int J Oncol.* 2018;53(4):1395-434.
142. Fernández-Lázaro D, Hernández JLG, García AC, Castillo ACD, Hueso MV, Cruz-Hernández JJ. Clinical Perspective and Translational Oncology of Liquid Biopsy. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(7):443.
143. Cappelletti V, Appierto V, Tiberio P, Fina E, Callari M, Daidone MG. Circulating Biomarkers for Prediction of Treatment Response. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2015;2015(51):60-3.
144. von Bubnoff N. Liquid Biopsy: Approaches to Dynamic Genotyping in Cancer. *Oncol Res Treat.* 2017;40(7-8):409-16.
145. Arneth B. Update on the types and usage of liquid biopsies in the clinical setting: a systematic review. *BMC Cancer.* 2018;18(1):527.
146. Bennett CW, Berchem G, Kim YJ, El-Khoury V. Cell-free DNA and next-generation sequencing in the service of personalized medicine for lung cancer. *Oncotarget.* 2016;7(43):71013-35.
147. Cristiano S, Leal A, Phallen J, Fiksel J, Adleff V, Bruhm DC, et al. Genome-wide cell-free DNA fragmentation in patients with cancer. *Nature.* 2019;570(7761):385-9.
148. Wang J, Chang S, Li G, Sun Y. Application of liquid biopsy in precision medicine: opportunities and challenges. *Front Med.* 2017;11(4):522-7.
149. Alimirzaie S, Bagherzadeh M, Akbari MR. Liquid biopsy in breast cancer: A comprehensive review. *Clin Genet.* 2019;95(6):643-60.
150. Koch C, Kuske A, Joosse SA, Yigit G, Sfomos G, Thaler S et al. Characterization of circulating breast cancer cells with tumorigenic and metastatic capacity. *EMBO Mol Med.* 2020;12(9):e11908.
151. Johann DJ, Jr., Steliga M, Shin IJ, Yoon D, Arnaoutakis K, Hutchins L et al. Liquid biopsy and its role in an advanced clinical trial for lung cancer. *Exp Biol Med (Maywood).* 2018;243(3):262-71.
152. Couraud S, Vaca-Paniagua F, Villar S, Oliver J, Schuster T, Blanché H et al. Noninvasive diagnosis of actionable mutations by deep sequencing of circulating free DNA in lung cancer from never-smokers: a proof-of-concept

- study from BioCAST/IFCT-1002. Clin Cancer Res. 2014;20(17):4613-24.
153. Wills B, Gorse E, Lee V. Role of liquid biopsies in colorectal cancer. Curr Probl Cancer. 2018;42(6):593-600.
154. Marcuello M, Vymetalkova V, Neves RPL, Duran-Sanchon S, Vedeld HM, Tham E et al. Circulating biomarkers for early detection and clinical management of colorectal cancer. Mol Aspects Med. 2019;69:107-22.
155. Gao Y, Zhu Y, Yuan Z. Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA Provide New Insights into Pancreatic Cancer. Int J Med Sci. 2016;13(12):902-13.
156. Gray ES, Reid AL, Bowyer S, Calapre L, Siew K, Pearce R, et al. Circulating Melanoma Cell Subpopulations: Their Heterogeneity and Differential Responses to Treatment. J Invest Dermatol. 2015;135(8):2040-8.
157. Strotman LN, Millner LM, Valdes R, Jr., Linder MW. Liquid Biopsies in Oncology and the Current Regulatory Landscape. Mol Diagn Ther. 2016;20(5):429-36.
158. Siravegna G, Mussolin B, Venesio T, Marsoni S, Seoane J, Dive C et al. How liquid biopsies can change clinical practice in oncology. Ann Oncol. 2019;30(10):1580-90.
159. Rossi G, Ignatiadis M. Promises and Pitfalls of Using Liquid Biopsy for Precision Medicine. Cancer Res. 2019;79(11):2798-804.

Recibido: Noviembre 13, 2020

Aceptado: Diciembre 15, 2020

Correspondencia:

María del Pilar Archila-Gomez
archilapilar@yahoo.com

CÁNCER DE SENO: DE LA CIRUGÍA Y EL TAMOXIFEN A LA TERAPIA DIRIGIDA EN PACIENTES CON TUMORES HER2 POSITIVO Y LUMINALES

Hernán Carranza¹

Resumen

El cáncer de mama es la neoplasia más común entre las mujeres y representa un problema global para la salud pública. De acuerdo con estimaciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud, en el año 2018 hubo a nivel mundial 2.1 millones casos nuevos y 627.000 muertes causadas por cáncer de mama. Historicamente el primer tratamiento considerado para cáncer de mama era quirúrgico. Si bien la estratificación histológica sigue siendo una práctica común, los avances tecnológicos han entrañado más complejidades con la aparición de al menos cinco subtipos moleculares distintos. Sobre esta base, los análisis combinados genómico/transcriptómico de cánceres de mama han dado como resultado la identificación de diez subtipos distintos de cáncer de mama basados en grupos integrados. En línea con estos avances, también se han realizado esfuerzos para segregar aún más algunos de los subtipos histológicos establecidos para los cánceres de mama ER-negativos y triple negativos. En este artículo se presenta la evolución del manejo del cáncer de mama a la luz de los nuevos avances en el diagnóstico de la enfermedad.

Palabras clave: *Cáncer de mama; tratamiento médico; terapia hormonal; receptor; terapia dirigida.*

¹ Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Colsánitas, Bogotá, Colombia. Investigador Asociado ONCOLGroup. Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Asociada al Cáncer FICMAC.

BREAST CANCER: FROM SURGERY AND TAMOXIFEN TO TARGETED THERAPY IN PATIENTS WITH HER2 POSITIVE AND LUMINAL TUMORS

Abstract

Breast cancer is the most common neoplasm among women and represents a global problem for public health. According to estimates made by the World Health Organization, in 2018, there were 2.1 million new cases worldwide and 627,000 deaths caused by breast cancer. Historically the first treatment considered for breast cancer was surgical. Although histological stratification remains a common practice, technological advances have unraveled more complexities with the emergence of at least five different molecular subtypes. This combined genomic/transcriptomic analysis of breast cancers has identified ten distinct subtypes of breast cancer based on integrated clusters. In accord with these advances, efforts have also been made to further segregate some of the established histologic subtypes for ER-negative and triple-negative breast cancers. This article presents the evolution of breast cancer management in the light of new advances in diagnosing the disease.

Keywords: *Breast cancer; medical treatment; hormonal therapy; receptor; targeted therapy.*

Epidemiología

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más común entre las mujeres y representa un problema global para la salud pública (1). De acuerdo con estimaciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2018 hubo a nivel mundial 2.1 millones casos nuevos y 627.000 muertes causadas por CM, mientras la prevalencia alcanzó los 4.4 millones de casos (1). Más de la mitad de los casos de cáncer de mama los casos ahora se diagnostican en países de bajos y medianos ingresos, donde una mayor proporción de casos (y a veces una marcada mayor proporción) son diagnosticados en etapas avanzadas, que están vinculadas a peor supervivencia (2). El riesgo de desarrollar CM durante la vida es del 5% (1 de cada 5-7

mujeres) y la posibilidad de morir por la enfermedad después del diagnóstico es cercana al 30% (2,3).

En Colombia la tasa de incidencia anual estimada para el CM es de 36/100.000 mujeres, cifra inferior a la documentada en los países del primer mundo (3). En relación con la mortalidad, el CM ocupa el tercer lugar en el país, valor precedido únicamente por el cáncer de cérvix y las neoplasias gástricas (4). En nuestro entorno la distribución geográfica de la mortalidad muestra un mayor riesgo para las mujeres que viven en las capitales departamentales, hallazgo que se puede asociar al nivel de urbanización, por la disminución en la fecundidad y con el sedentarismo. La tendencia de la mortalidad por CM en el país es creciente durante los últimos años (5,6) a pesar de que en algunas ciudades, y específicamente en Bogotá se observa un descenso (7).

Evolución del tratamiento quirúrgico de CM

Historicamente el primer tratamiento considerado para CM era quirúrgico, La medicina greco-latina se apunta a la cirugía de mama, a través de todo su recorrido, desde el *Corpus Hippocraticum* hasta el siglo I d.C., en el que Celso hace una mención de este tema en su obra y Leónidas describe concisamente la técnica de la mastectomía asociada a la cauterización (11) y es la radicalidad el eje fundamental del tratamiento quirúrgico hasta mediados del siglo XX. Halsted, fue quien primero realizó una mastectomía radical en 1882, publicó sus resultados en 1894 (12). El enfoque halstediano siguió siendo el estándar de oro para el tratamiento quirúrgico de CM durante casi 80 años. Durante los últimos 30 años, la gestión quirúrgica del CM ha pasado de enfoques radicales a procedimientos menos extremos para conservar la mama, aunque recientemente ha sido una tendencia de aumento de las tasas de mastectomía para casos inciertos (13). La evolución hacia procedimientos menos radicales ha sido evaluado con toda la rigurosidad necesaria. Un ensayo aleatorio, NSABP B-04, que comenzó en 1971, comparó la mastectomía radical sin radiación vs. mastectomía simple con radiación vs. mastectomía simple sin radiación, reclutaron a 1.765 pacientes durante 126 meses, y la aleatorización se basó en parte en el estado ganglionar, con pacientes con enfermedad con ganglios linfáticos “clínicamente” positivos asignados al azar a mastectomía radical o mastectomía simple con radiación. Los pacientes con ganglios “clínicamente” negativos fueron asignados aleatoriamente a cualquiera de los 3 grupos. No se observaron diferencias de supervivencia, sobrevida libre de enfermedad o sobrevida libre de enfermedad a distancia, y este estudio marcó el fin de la la mastectomía radical como base para el tratamiento quirúrgico del CM(14).

Otro ensayo, NSABP B-06, incluyó una comparación aleatoria de mastectomía frente a tumorectomía sola

frente a tumorectomía con radiación para pacientes que tenían enfermedad en estadio I o II con tumores de menos de 4 cm. En total, se incluyeron 2.163 mujeres desde 1976 hasta 1984, con disección axilar que se realizó en todos los grupos. El seguimiento de 20 años de 1.851 pacientes se publicó en 2002. No hubo diferencias en la supervivencia general, pero si diferencias significativas en la recurrencia, con los grupos de tumorectomía sola con una tasa del 39,2% de recurrencia a los 20 años (15). Por lo tanto, el estándar del cuidado de la cirugía conservativa de la mama se ha convertido en cuadrantectomía más radioterapia. Las contraindicaciones absolutas para la tumorectomía incluyen radioterapia previa, embarazo, tumor multicéntrico, incapacidad para obtener márgenes claras (tumor grande o invasión a estructuras adyacentes), e incapacidad física para tolerar la radioterapia. Las contraindicaciones relativas incluyen tumor multifocal, enfermedad del tejido conectivo (16) y una gran cantidad de tumores en relación al tamaño de la mama. Las recurrencias deben ser manejadas con mastectomía.

El estado de los ganglios linfáticos axilares (ALN) determina la necesidad de radioterapia y terapia sistémica adyuvante. La disección de ALN en el momento de

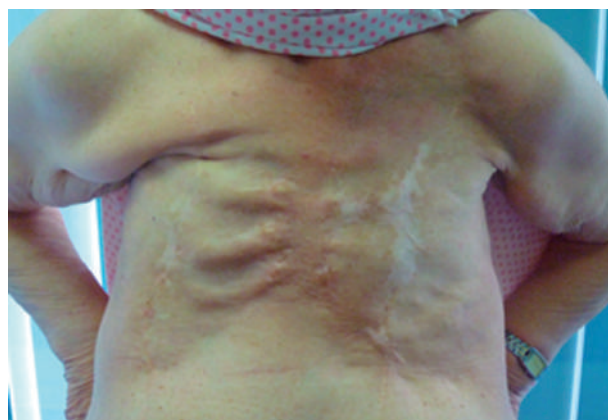


Figura 1. Paciente con mastectomía supraradical derecha y mastectomía radical izquierda por cáncer de mama bilateral metacrónico (Cortesía Dra María Claudia Ramírez)

la cirugía fue la atención estándar hasta la década de 1990, pero a menudo resultó en dolor, entumecimiento, edema y disminución de la movilidad en el brazo afectado. En pacientes con ganglios clínicamente negativos, una biopsia intraoperatoria de ganglio linfático centinela (SLN) negativa descarta la necesidad de disección de ALN.

La biopsia de SLN reduce los síntomas del brazo en comparación con la disección de ALN. La biopsia del GLC tiene una sensibilidad de 95 a 100%, una tasa de falsos negativos del 5,5% (17), y un valor predictivo negativo del 98%. Un análisis prospectivo proporciona evidencia de que las pacientes con cáncer de mama en estadio temprano que tienen un SLN negativo tienen una mejor supervivencia libre de enfermedad y en general en comparación con las pacientes que tienen una disección de ALN negativa (18). Esto es más probable debido a una estadificación axilar más precisa en pacientes del grupo de SLN. La disección de ALN está indicada para todas las mujeres con ganglios linfáticos palpables o un SLN positivo.

Evolución del tratamiento sistémico de CM

Si bien la estratificación histológica sigue siendo una práctica común, los avances tecnológicos han desentrañado más complejidades con la aparición de al menos cinco subtipos moleculares distintos (Luminal A, Luminal B, Basal, HER2 enriquecido y Clonal Low) (8). Sobre esta base, los análisis combinados genómico/transcriptómico de cánceres de mama han dado como resultado la identificación de diez subtipos distintos de cáncer de mama basados en grupos integrados (9). En línea con estos avances, también se han realizado esfuerzos para segregar aún más algunos de los subtipos histológicos establecidos para los cánceres de mama ER-negativos y triple negativos. Estos estudios han identificado al menos cuatro subtipos distintos de cáncer de mama ER negativo y seis subtipos de cáncer de mama

triple negativo, respectivamente (10). El progreso realizado en estas áreas destaca la intrincada complejidad de los subtipos de cáncer de mama y es probable que en el futuro se descubran caracterizaciones más definidas y precisas basadas en nuevos parámetros (por ejemplo, metabolitos). Sin embargo, cabe destacar que existe una brecha entre los métodos de investigación y la práctica clínica actual. Aunque la subtipificación intrínseca del CM se ha empleado en el ámbito de la investigación durante más de dos décadas.

Con la experiencia acumulada a lo largo de los años se ha evidenciado que no todos los CM tienen un comportamiento similar desde el punto de vista clínico, ya que las pacientes tienden a presentar respuestas diferentes frente a los tratamientos y resultados variables, a pesar de ser diagnosticadas en idéntico estadio tumoral. A raíz de ello, se ha buscado introducir la información molecular en clasificación clínica (sistema TNM) para determinar el pronóstico y planificar el tratamiento de forma individualizada (19). En la práctica, la información necesaria para identificar el subtipo molecular se obtienen antes de la cirugía, mediante el análisis inmunohistoquímico de la muestra histológica obtenida en la biopsia generalmente mediante aguja trucut. Asimismo, la determinación del genotipo tumoral resulta de gran utilidad en las pacientes con cáncer de mama infiltrante en estadio precoz, proporciona información sobre la probabilidad de recidiva y, por tanto, sobre la conveniencia o no de recibir quimioterapia adyuvante. Los tumores se pueden clasificar en subtipos que se distinguen por diferencias dominantes de los patrones de expresión genética (8) y estos subtipos se pueden inferir mediante el estudio de inmunohistoquímica de receptores hormonales, HER2 y KI 67.

El subtipo Luminal A Representa más del 50% de los CM, suele ser de grado histológico bajo y su pronóstico es el más favorable de todos, con una supervivencia a los 5 años mayor del 80% (20). El porcentaje de tumores multifocales y multicéntricos es del 30-44% y el 9-37%, respectivamente. Las metástasis tienden a afec-

tar con preferencia al hueso, el subtipo Luminal B. Su incidencia media es del 15%. Inicialmente se describían tasas de supervivencia a los 5 años del 40% (20).

Terapia de primera línea HER2 positivo

El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) se ha identificado en aproximadamente el 20% de todos los pacientes con CM y corresponde a tumores de grado histológico intermedio o alto, con tendencia a ser multifocales. Su supervivencia a los 5 años era del 31% antes de la introducción del trastuzumab. Las metástasis tienen predilección por el hueso, el cerebro, el hígado y el pulmón (21).

En los últimos 20 años, múltiples agentes anti-HER2 abarcan una serie de clases de fármacos incorporados a la práctica clínica, incluidos los anticuerpos monoclonales (trastuzumab y pertuzumab), los inhibidores de la tirosina quinasa intracelular de molécula pequeña (lapatinib y neratinib) y el fármaco de anticuerpos conjugado (ADC) ado-trastuzumab emtansina (T-DM1) (22).

El resultado del primer ensayo clínico de fase III proporcionado por Slamon *et al.* (23) en 2001, demostró que trastuzumab aumentó el beneficio clínico de la quimioterapia de primera línea en MBC que sobreexpresa HER2. Los pacientes con CMM HER2 positivo se dividieron al azar en dos grupos en la terapia de primera línea, uno fue quimioterapia con trastuzumab ($n = 235$) y el otro fue quimioterapia sola ($n = 234$). Una mejora significativa en el tiempo hasta la progresión (TTP) (7,4 frente a 4,6 meses; $P < 0,001$) y SG (25,1 vs. 20,3 meses; $P = 0,01$) se había obtenido con una mediana de seguimiento de 30 meses. El evento adverso más importante fue la disfunción cardíaca (23).

Luego, se probó trastuzumab en combinación con varios medicamentos de quimioterapia. Robert *y col.* asignaron al azar a 196 pacientes a trastuzumab y paclitaxel con o sin carboplatino. Sin embargo, la adición de

carboplatino al paclitaxel y trastuzumab mejoró la tasa de respuesta objetiva (TRO) (52% frente al 36%) y la SLP (10,7 frente a 7,1 meses) en mujeres con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo, sin diferencias significativas en la SG (35,7 frente a 32,2 meses, $P = 0,76$) y se observó mas toxicidad hematológica (24).

De manera similar, el estudio 007 del Breast Cancer International Research Group (BCIRG) evaluó trastuzumab y docetaxel con o sin carboplatino, y encontró que la adición de carboplatino no mejora la actividad antitumoral (25).

Dos ensayos de fase III compararon trastuzumab más taxano o vinorelbina como terapia de primera línea. Los tratamientos con trastuzumab / taxano y trastuzumab / vinorelbina fueron eficaces y tolerables para las pacientes CMM HER2 positivo. Y ambos esquemas pueden considerarse como una opción alternativa de tratamiento de primera línea (26,27).

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une a un epítipo de HER2 diferente al trastuzumab (28), en el ensayo de fase III CLEOPATRA, pertuzumab se agregó al estándar de tratamiento de primera línea de docetaxel más trastuzumab; pacientes con CMM HER2 positivo se aleatorizaron para recibir trastuzumab más docetaxel más placebo (grupo de control) o trastuzumab más docetaxel más pertuzumab (grupo de pertuzumab) como terapia de primera línea. La mediana de la SLP evaluada de forma independiente para la adición de pertuzumab se prolongó en 6,1 meses (12,4 frente a 18,5 meses, $P < 0,001$) (29). Los resultados finales preespecificados de SG con una mediana de seguimiento de 50 meses informaron 56,5 meses en el grupo de pertuzumab y mejoraron significativamente en comparación con 40,8 meses en el grupo de control ($P < 0,001$) (30).

El ensayo MARIANNE (31) mostró que el grupo de T-DM1 y el grupo de T-DM1 más pertuzumab tenían una SLP no inferior en comparación con trastuzumab

más taxano (T-DM1, 14,1 meses; T-DM1 más pertuzumab, 15,2 meses; trastuzumab más taxano, 13,7 meses). y ninguno de los brazos experimentales mostró superioridad en la SLP a trastuzumab más taxano para el tratamiento de primera línea de CMM HER2 positivo. La incidencia de eventos adversos de grado ≥ 3 fue significativamente mayor en el grupo de trastuzumab más taxano (54,1%) que en el grupo de T-DM1 (45,4%) y el grupo de T-DM1 más pertuzumab (46,2%). En los brazos de T-DM1, hubo menos pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos

Por lo tanto, actualmente pertuzumab, trastuzumab más docetaxel es el tratamiento estándar en la terapia de primera línea para CMM HER2 positivo, T-DM1 puede ser una alternativa.

Terapia de segunda línea HER2 positivo

Las opciones terapéuticas basadas en evidencia incluyen la continuación de trastuzumab con un compañero de quimioterapia diferente. El ensayo de fase III del estudio German Breast Group 26 (32) demostró que la continuación de trastuzumab más capecitabina tuvo una mejora significativa en la respuesta general y TTP en comparación con capecitabina sola en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo que tuvieron progresión durante el tratamiento con trastuzumab, pero la diferencia de SG no fue estadísticamente significativa (25,5 frente a 20,4 meses, $P = 0,257$).

El lapatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de pequeña molécula dirigida al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y HER2 disponible por vía oral. El estudio MA.31 (33) comparó lapatinib con trastuzumab, ambos combinados con un taxano en primera línea metastásica demostró que lapatinib con la terapia con taxanos se asocia con una SLP más corta en comparación con trastuzumab con taxano. Pero, lapatinib más capecitabina es una opción para los pacientes que progresaron con trastuzumab. Un ensayo de

fase III de Geyer *et al.* (34) comparando lapatinib más capecitabina vs. capecitabina sola en pacientes que habían progresado con un tratamiento previo basado en trastuzumab, se encontró que había una mejoría significativa en la SLP (8,4 vs. 4,4 meses, $P < 0,001$). Aunque la terminación prematura de la inclusión y el posterior cruce resultaron en un poder insuficiente para detectar diferencias en la SG, los análisis exploratorios finales demostraron una tendencia hacia una ventaja de supervivencia con lapatinib más capecitabina.

T-DM1 es un conjugado de anticuerpo dirigido contra HER2 y emtamsine (antineoplásico DM1) que incorpora las propiedades antitumorales de trastuzumab dirigidas a HER2 con la actividad citotóxica del agente inhibidor de microtúbulos. El ensayo EMILA (35), que comparó T-DM1 y lapatinib-capecitabina para pacientes que habían sido tratados previamente con trastuzumab y taxano, informó una ventaja de SG estadísticamente significativa a favor de T-DM1 en el segundo análisis intermedio en el año 2012, llevó al registro y rápida adopción clínica de T-DM1. En 2017, el análisis final de EMILA mostró que la mediana de SG fue más prolongada con T-DM1 que con lapatinib-capecitabina (29,9 vs. 25,9 meses), aunque 136 (27%) de 496 pacientes pasaron del control a T-DM1, después del segundo análisis de supervivencia global provisional. Además, las tasas de eventos adversos de grado 3 o 4 fueron numéricamente más altas en lapatinib más capecitabina frente a T-DM1 (57% frente a 41%). Pero, la trombocitopenia y el aumento de los niveles séricos de aminotransferasas fueron más frecuentes para los pacientes que recibieron T-DM1.

Por lo tanto, en la actualidad, T-DM1 es el tratamiento estándar en la terapia de segunda línea para CMM HER2 positivo.

Rara vez se informa sobre un ensayo de fase III para la terapia anti-HER2 en el entorno de tercera línea. En el estudio TH3RESA (36), incluyó pacientes ($n = 602$) tratados previamente con trastuzumab, lapatinib, un ta-

xano y con progresión en dos o más regímenes dirigidos por HER2 en enfermedad avanzada. Los pacientes fueron aleatorizados en una forma 2: 1 a T-DM1 y la elección de la terapia por parte del médico. En el punto de corte de los datos, el 47% de los pacientes del grupo de elección del médico habían pasado a T-DM1. La SG fue significativamente más prolongada con T-DM1 en comparación con el tratamiento control elegido por el médico (22,7 frente a 15,8 meses, $P = 0,0007$).

Nuevos agentes en anti-HER2

Neratinib es un inhibidor irreversible y activo por vía oral de la tirosina quinasa HER-2 que bloquea la transducción de señales a través de un amplio espectro de 3 receptores, erbB-1, erbB-2 y erbB-4 (37). El primer ensayo abierto multicéntrico de fase II con neratinib en monoterapia para pacientes con cáncer de mama avanzado incluyó pacientes que se dividieron en dos cohortes, la cohorte con tratamiento previo con trastuzumab ($n = 66$) y la cohorte sin tratamiento previo con trastuzumab ($n = 70$). Los resultados mostraron que las tasas de SLP a las 16 semanas fueron del 59% para los pacientes con tratamiento previo con trastuzumab y del 78% para los pacientes sin tratamiento previo con trastuzumab. La mediana de SLP fue de 22,3 y 39,6 semanas. La diarrea fue el evento adverso más frecuente, grados 3 a 4, en el 30% de los pacientes con tratamiento previo con trastuzumab y en el 13% de los pacientes sin tratamiento previo con trastuzumab (38). El ensayo clínico aleatorizado NEfERT-T (39) mostró que en las pacientes con CMM HER2 positivas de primera línea, neratinib-paclitaxel no era superior a trastuzumab-paclitaxel en términos de SLP. Pero neratinib-paclitaxel puede retrasar la progresión de la enfermedad a sistema nervioso central. Estos resultados deben ser confirmados por ensayos aleatorizados a gran escala.

Margetuximab es un anticuerpo anti-HER2 modificado con Fc que se une con elevada afinidad a las formas de menor y mayor afinidad de CD16A, importante para

la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) contra las células tumorales. Un estudio de fase I en pacientes con CMM HER2 positivo mostró que el margetuximab se tolera bien y tiene una actividad prometedora como agente único. Se están realizando más esfuerzos de desarrollo de agentes únicos o en combinación con otros agentes terapéuticos (40)

MM-302 es un liposoma PEGilado dirigido a HER2 que encapsula la doxorubicina para facilitar su administración a las células tumorales que sobreexpresan HER2. Está en marcha un ensayo aleatorizado de fase 2 (HERMIONE) de MM-302 más trastuzumab vs. quimioterapia a elección del médico más trastuzumab en pacientes con CMM HER2 positivo, sin antraciclinas y previamente tratado (41,42)

Nuevas combinaciones (con inhibidores de mTOR o inhibidores de PI3K) en pacientes HER positivo

Las mutaciones en la vía PI3K son frecuentes en el cáncer de mama y provocan resistencia a los agentes dirigidos a HER 2. PI3K está aguas abajo de HER2 y mTOR está aguas abajo de PI3K, por lo tanto esta vía puede ser un paso importante para superar la resistencia a trastuzumab en CMM HER2 positivo. En el estudio BOLERO-3 fueron asignados al azar everolimus o placebo en pacientes con CM avanzado resistente a trastuzumab y demostró que la adición de everolimus a trastuzumab más vinorelbine prolonga significativamente la SLP (7,0 frente a 5,78; $p = 0,0067$), pero con mayor frecuencia de eventos adversos (43). El ensayo de fase III BOLERO-1 compara paclitaxel y trastuzumab con o sin everolimus para el tratamiento de primera línea de mujeres con CMM HER2 positivo (44). Aunque la SLP no fue significativamente diferente entre los grupos de la población completa, se observó una prolongación de 7,2 meses con la adición de everolimus en la población HER2 positiva y receptores hormonales negativos.

Pilralisib (SAR245408) es un inhibidor de PI3K pan-clase I. Se realizó un estudio de fase I / II de pilralisib en combinación con trastuzumab o paclitaxel más trastuzumab en pacientes con CMM HER2 positivo que habían progresado con un régimen previo que contenía trastuzumab y dio como resultado que pilralisib en combinación con trastuzumab con o sin paclitaxel tuvo un nivel aceptable en el perfil de seguridad y con actividad clínica en el grupo de paclitaxel (45).

Ca de mama receptor hormona positivo

La terapia hormonal tiene el propósito de prevenir la interacción entre los estrógenos y las vías dependientes de estrógenos para estimular las células neoplásicas. Se puede realizar a través de:

1. Bloqueo de la producción de estrógenos:
 - inhibición ovárica:
 - quirúrgico (ooforectomía);
 - radiológico;
 - químico (análogos de LH-RH);
 - inhibidores de la aromatasa (conversión enzimática de los precursores de andrógenos en estrógenos).
2. Bloquear la acción de los estrógenos sobre células tumorales:
 - SERM: actúan como agonistas de estrógenos, antagonistas o ambos, según el objetivo tisular: tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno;
 - SERD - inhibición de la actividad de ER: fulvestrant, antagonista de ER sin efectos agonistas de estrógenos.

El análogo de LH-RH utilizado en la práctica actual es goserelina 3,6 mg, intradérmico a los 28 días. Los inhibidores de la aromatasa que se utilizan actualmente son los inhibidores de la aromatasa no esteroideos de 3ª generación (reversibles): Anastrozol 1 mg / día p.o y Letrozol 2,5 mg / día p.o o esteroideos (irreversibles):

Exemestan 25 mg / día p.o. Activo solo en pacientes posmenopáusicas. No existe resistencia cruzada entre los dos tipos de inhibidores de la aromatasa. El tamoxifeno es el SERM más utilizado, activo en pre y posmenopausia en la dosis de 20 mg / día p.o; la respuesta al tamoxifeno varía según el porcentaje de ER y PR de las células de cáncer de mama HR +. El beneficio de la terapia con tamoxifeno continúa después de la finalización del tratamiento (46) y es independiente y se suma al beneficio de la quimioterapia. Actúa como antagonista de estrógenos en células de cáncer de mama HR positivo, agonista de estrógenos parcialmente en células endometriales y agonista de estrógenos en células óseas. Oxford Review (2005-5) en ensayos clínicos aleatorizados mostró que la terapia adyuvante (46) ofrecía beneficio en sobrevida libre de progresión para las pacientes con tumores receptores hormonales positivos.

La terapia hormonal adyuvante está indicada en todas las pacientes con neoplasia de mama HR positivo. No se recomienda su administración concomitante a la quimioterapia, pero puede administrarse durante la radioterapia. En la premenopausia consiste en Tamoxifeno +/- inhibición ovárica quirúrgica / química. Es equivalente a la quimioterapia CMF y puede reemplazarla. También está indicado para pacientes premenopáusicas que no presentaron amenorrea después de la quimioterapia (47). Disminuye el riesgo de recurrencia en un 6% y el riesgo de muerte por cáncer de mama en un 6,3%. A diferencia de la inhibición quirúrgica o radiológica, la inhibición química ovárica no es definitiva, que es una ventaja en pacientes jóvenes, cuya fertilidad se conserva. Por ahora, no se ha demostrado un beneficio claro de asociar el tratamiento con análogos de LH-RH al tamoxifeno en enfermedad adyuvante, pero según el consenso de Lisboa (2011), se recomienda utilizar la asociación de análogos de LH-RH en los dos primeros años de tratamiento en pacientes menores de 35 años con neoplasia de mama HR positivo, que reciben tratamiento adyuvante con Tamoxifeno (los dos primeros años representan el período con mayor incidencia de recidivas locales y/o distantes en la historia natural

de un cáncer de mama). En pacientes posmenopáusicas, la terapia hormonal adyuvante es el tamoxifeno o inhibidores de la aromatasas (8). La terapia adyuvante con inhibidores de la aromatasas está indicada desde el inicio en pacientes de “alto riesgo” (por ejemplo Her2 positivo, invasión importante de ganglios linfáticos) o en pacientes con contraindicación para Tamoxifeno por comorbilidad. Hay estudios que demostraron el beneficio de la terapia adyuvante en la posmenopausia con Tamoxifeno 2-3 años, seguido de Exemestano 3-2 años (48). Además, teniendo en cuenta la larga historia natural del cáncer de mama HR positivo, donde las recidivas suelen aparecer entre los años 6-15, existen estudios clínicos que demostraron el beneficio del tratamiento adyuvante con un inhibidor de la aromatasas durante 5 años, después de 5 años. período de un año de tratamiento adyuvante con tamoxifeno (49).

Casi la mitad de las pacientes con neoplasia de mama HR positivo tienen resistencia de novo o adquirida a la terapia hormonal, siendo uno de los mecanismos de resistencia a la terapia hormonal la activación de la vía celular mTor. La quinasa beta-1 S6, el sustrato del complejo mTor, fosforila el dominio activador independiente del ligando de ER. El inhibidor de mTor Everolimus bloquea la reacción y puede revertir la resistencia a la terapia hormonal. El ensayo clínico Bolero 2 demostró que la asociación de Everolimus 10 mg / día VO con Exemestano 25 mg / día VO en pacientes con HR positivo, su cáncer de mama 2- metastásico en progresión bajo un inhibidor de aromatasas no esteroideo duplica SLP comparado con Exemestano solo (50).

Las quinasas dependientes de ciclina 4 y 6, que regulan el crecimiento y la división celular, son inhibidas por Palbociclib. Los estudios clínicos demostraron que las pacientes sin tratamiento hormonal con cáncer de mama HR positivo, Her2- avanzado que recibieron 125 mg / día de palbociclib y 2,5 mg / día de letrozol por vía oral tuvieron una SLP de 24,8 meses en comparación con 14,5 meses para las pacientes que recibieron solo letrozol. (Paloma 2), (51) y pacientes con

HR positivo, Her2 - neoplasia de mama metastásica en progresión en terapia hormonal el ribociclib ha demostrado mejoría en la supervivencia global (52).

Conclusión

En conclusión, me gustaría citar al profesor Gabriel Hortobagyi del MD Anderson Cancer Center: “El cáncer de mama es un conglomerado de síndromes múltiples definidos molecularmente, que son diferentes en cuanto a su historia natural, evolución clínica y sensibilidad a agentes terapéuticos externos”.

Referencias

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA A Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
2. Ginsburg O, Bray F, Coleman M, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha S et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. *Lancet*. 2017;389(10071):847-860.
3. DANE [Internet]. Dane.gov.co. 2020 [consultado 18 Octubre 2020]. Disponible en: http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/defunciones/defun_2005/CUADRO5.xls
4. Murillo R, Piñeros M, Hernández G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Bogotá. Instituto Nacional de Cancerología, Instituto Geográfico Agustín Codazzi; Bogotá: INC, 2004.
5. Piñeros M, Hernández G, Bray F. Increasing mortality rates of common malignancies in Colombia: an emerging problem. *Cancer*. 2004;101(10):2285-92.
6. Hernández G, Herrán S, Cantor LF. Análisis de las tendencias de mortalidad por cáncer de mama en Colombia y Bogotá, 1981 a 2000. *Rev Colomb Cancerol*. 2007;11(1):32-9.
7. Observatorio Nacional de Cáncer [Internet]. Minsalud.gov.co. 2020 [consultado 18 Octubre 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/Biblioteca-Digital/RIDE/VS/ED/GCFI/guia-ross-cancer.pdf>
8. Perou C, Sørli T, Eisen M, van de Rijn M, Jeffrey S, Rees C et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-752.
9. Curtis C, Shah S, Chin S, Turashvili G, Rueda O, Dunning M et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature*. 2012;486(7403):346-352.

10. Lehmann B, Jovanović B, Chen X, Estrada M, Johnson K, Shyr Y et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLOS ONE*. 2016;11(6):e0157368.
11. Crónica de la Medicina. Tomo I. 2ª Edición. Edit. Plaza y Janés. Barcelona, 1995.
12. Halsted WS. The results of operation for the cure of cancer of the breast performed at John Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Ann Surg*. 1894;20(5):497-555.
13. McGuire K, Santillan A, Kaur P, Meade T, Parbhoo J, Mathias M et al. Are Mastectomies on the Rise? A 13-Year Trend Analysis of the Selection of Mastectomy Vs. Breast Conservation Therapy in 5865 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(10):2682-2690.
14. Fisher B, Jeong J, Anderson S, Bryant J, Fisher E, Wolmark N. Twenty-Five-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Radical Mastectomy, Total Mastectomy, and Total Mastectomy Followed by Irradiation. *N Engl J Med*. 2002;347(8):567-575.
15. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese R, Deutsch M, Fisher E et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-1241.
16. Diao K, Chen Y, Catalano P, Lee S, Milani N, Killoran J et al. Radiation toxicity in patients with collagen vascular disease and intrathoracic malignancy treated with modern radiation techniques. *Radiother Oncol*. 2017;125(2):301-309.
17. Gill G. Sentinel-Lymph-Node-Based Management or Routine Axillary Clearance? One-Year Outcomes of Sentinel Node Biopsy Vs. Axillary Clearance (SNAC): A Randomized Controlled Surgical Trial. *Ann Surg Oncol*. 2008;16(2):266-275.
18. Langer I, Guller U, Hsu-Schmitz S, Ladewig A, Viehl C, Moch H et al. Sentinel lymph node biopsy is associated with improved survival compared to level I & II axillary lymph node dissection in node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(8):805-813.
19. Cancer Staging Manual. 8va ed. 2020.
20. Dai, X., Li, T., Bai, Z., Yang, Y., Liu, X., Zhan, J., & Shi, B. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res*. 2015;5(10):2929-2943.
21. Slamon D, Clark G, Wong S, Levin W, Ullrich A, McGuire W. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-182.
22. Baselga J, Albanell J. Mechanism of action of anti-HER2 monoclonal antibodies. *Ann Oncol*. 2001;12:S35-S41.
23. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-792.
24. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Ilegbodu D, Loesch D et al. Randomized Phase III Study of Trastuzumab, Paclitaxel, and Carboplatin Compared With Trastuzumab and Paclitaxel in Women With HER-2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2786-2792.
25. Valero V, Forbes J, Pegram M, Pienkowski T, Eiermann W, von Minckwitz G et al. Multicenter Phase III Randomized Trial Comparing Docetaxel and Trastuzumab With Docetaxel, Carboplatin, and Trastuzumab As First-Line Chemotherapy for Patients With HER2-Gene-Amplified Metastatic Breast Cancer (BCIRG 007 Study): Two Highly Active Therapeutic Regimens. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):149-156.
26. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen A et al. Phase III Randomized Study Comparing Docetaxel Plus Trastuzumab With Vinorelbine Plus Trastuzumab As First-Line Therapy of Metastatic or Locally Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The HERNATA Study. *J Clin Oncol*. 2011;29(3):264-271.
27. Burstein H, Keshaviah A, Baron A, Hart R, Lambert-Falls R, Marcom P et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: The trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer*. 2007;110(5):965-972.
28. Cortés J, Fumoleau P, Bianchi G, Petrella T, Gelmon K, Pivot X et al. Pertuzumab Monotherapy After Trastuzumab-Based Treatment and Subsequent Reintroduction of Trastuzumab: Activity and Tolerability in Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1594-1600.
29. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-19
30. Swain S, Baselga J, Kim S, Ro J, Semiglazov V, Campone M et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724-734.
31. Perez E, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im Y, Conte P et al. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Vs. Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):141-148.
32. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh F et al. Trastuzumab Beyond Progression in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: A German Breast Group 26/ Breast International Group 03-05 Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(12):1999-2006.

33. Gelmon K, Boyle F, Kaufman B, Huntsman D, Manikhas A, Di Leo A et al. Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer: Interim analysis (IA) of NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919. *J Clin Oncol.* 2012;30(15_suppl):LBA671-LBA671.
34. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.
35. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop I, Welslau M, Baselga J et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783-1791.
36. Krop I, Kim S, Martin A, LoRusso P, Ferrero J, Badovinac-Crnjevic T et al. Trastuzumab emtansine vs. treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):743-754.
37. Rabindran S, Discafani C, Rosfjord E, Baxter M, Floyd M, Golas J et al. Antitumor Activity of HKI-272, an Orally Active, Irreversible Inhibitor of the HER-2 Tyrosine Kinase. *Cancer Res.* 2004;64(11):3958-3965.
38. Burstein H, Sun Y, Dirix L, Jiang Z, Paridaens R, Tan A et al. Neratinib, an Irreversible ErbB Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced ErbB2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(8):1301-1307.
39. Awada A, Colomer R, Inoue K, Bondarenko I, Badwe R, Demetriou G et al. Neratinib Plus Paclitaxel vs Trastuzumab Plus Paclitaxel in Previously Untreated Metastatic ERBB2-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncology.* 2016;2(12):1557.
40. Bang Y, Giaccone G, Im S, Oh D, Bauer T, Nordstrom J et al. First-in-human phase 1 study of margetuximab (MGAH22), an Fc-modified chimeric monoclonal antibody, in patients with HER2-positive advanced solid tumors. *Ann Oncol.* 2017;28(4):855-861.
41. Munster P, Krop I, LoRusso P, Ma C, Siegel B, Shields A et al. Safety and pharmacokinetics of MM-302, a HER2-targeted antibody-liposomal doxorubicin conjugate, in patients with advanced HER2-positive breast cancer: a phase 1 dose-escalation study. *Br J Cancer.* 2018;119(9):1086-1093.
42. Miller K, Cortes J, Hurvitz SA, et al. HERMIONE: a randomized Phase 2 trial of MM-302 plus trastuzumab vs. chemotherapy of physician's choice plus trastuzumab in patients with previously treated, anthracycline-naïve, HER2-positive, locally advanced/metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2016;16:352
43. André F, O'Regan R, Ozguroglu M, Toi M, Xu B, Jerusalem G et al. Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):580-591.
44. Hurvitz S, Andre F, Jiang Z, Shao Z, Mano M, Neciosup S et al. Combination of everolimus with trastuzumab plus paclitaxel as first-line treatment for patients with HER2-positive advanced breast cancer (BOLERO-1): a phase 3, randomised, double-blind, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):816-829.
45. Tolaney S, Burris H, Gartner E, Mayer I, Saura C, Maurer M et al. Phase I/II study of pilaralisib (SAR245408) in combination with trastuzumab or trastuzumab plus paclitaxel in trastuzumab-refractory HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;149(1):151-161.
46. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet.* 2008;371(9606):29-40.
47. Bernhard J, Zahrieh D, Castiglione-Gertsch M, Hüry C, Gelber R, Forbes J et al. Adjuvant Chemotherapy Followed By Goserelin Compared With Either Modality Alone: The Impact on Amenorrhea, Hot Flashes, and Quality of Life in Premenopausal Patients—The International Breast Cancer Study Group Trial VIII. *J Clin Oncol.* 2007;25(3):263-270.
48. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Davidson N, Gershanovich M, Thomas R et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. *Eur J Cancer.* 2003;39(16):2318-2327.
49. Coombes R, Hall E, Gibson L, Paridaens R, Jassem J, Delozier T et al. A Randomized Trial of Exemestane after Two to Three Years of Tamoxifen Therapy in Postmenopausal Women with Primary Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(11):1081-1092.
50. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris H, Rugo H, Sahmoud T et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(6):520-529.
51. Finn R, Martin M, Rugo H, Jones S, Im S, Gelmon K et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925-1936.
52. Im S, Lu Y, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *NEngl J Med.* 2019;381(4):307-316.

Recibido: Noviembre 02,2020

Aceptado: Diciembre 03,2020

Correspondencia:

Hernán Carranza

carranza.hernan@gmail.com

HISTORIA DEL CÁNCER DE PULMÓN: DESDE DOLL Y HILL HASTA LAS TERAPIAS DE PRECISIÓN

Oscar Arrieta¹, Andrés F. Cardona^{2,3,4}, Zyania Lucía Zatarain-Barron¹, Christian Rolfo⁵, Camila Ordoñez², Alejandro Ruiz-Patiño², Rafael Rosell⁶

Resumen

El cáncer de pulmón fue una vez una enfermedad muy rara, tan rara que los médicos prestaban especial atención cuando se enfrentaban a un caso, pensando que era una entidad única. La mecanización y la publicidad masiva instaurada hacia finales del siglo XIX popularizaron el hábito del cigarrillo, sin embargo, causaron una epidemia global de cáncer de pulmón. Los cigarrillos fueron reconocidos como la causa primaria de la epidemia en las décadas de 1940 y 1950, con la confluencia de estudios epidemiológicos, experimentos con animales, patología celular y análisis bioquímicos. A pesar del enorme nihilismo generado por el cáncer de pulmón a nivel mundial, se han logrado avances notables en los últimos 50 años. Durante varios años, el papel de la quimioterapia se calificó con frecuencia como tóxico e ineficaz. No obstante, los regímenes basados en platino se establecieron después de demostrar un beneficio inequívoco, tanto en términos de aumento de las tasas de curación en el entorno adyuvante, y multimodal en etapas más avanzadas de la enfermedad donde mejora la calidad y duración de la vida. Las terapias dirigidas y la inmunoterapia han surgido en la última década como tratamientos verdaderamente efectivos para la enfermedad metastásica, y actualmente se están evaluando en estados más tempranos de la enfermedad. En la actualidad, el cáncer de pulmón es la enfermedad que aglutina las mayores variaciones terapéuticas gracias a la innovación de nuevos fármacos y formas de diagnóstico mediante la genómica.

Palabras clave: *Cáncer de pulmón; tabaco; historia de tabaquismo; carcinoma de pulmón de células no pequeñas; quimioterapia; terapia dirigida; inmunoterapia.*

- 1 Sección Oncología Torácica y Laboratorio de Medicina Personalizada del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología – INCaN, Ciudad de México, México.
- 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. 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.
- 6 Programa de Biología del Cáncer y Medicina de Precisión, Instituto Catalán de Oncología, Barcelona, España.

HISTORY OF LUNG CANCER: FROM DOLL AND HILL TO PRECISION THERAPIES

Abstract

Lung cancer was once a very rare disease, so rare that doctors took special notice when confronted with a case, thinking it a once-in-a-lifetime oddity. Mechanization and mass marketing towards the end of the 19th century popularized the cigarette habit, however, causing a global lung cancer epidemic. Cigarettes were recognized as the cause of the epidemic in the 1940s and 1950s, with the confluence of studies from epidemiology, animal experiments, cellular pathology and chemical analytics. Despite the enormous nihilism generated by lung cancer globally, remarkable advances have been made in the last 50 years. For several years the role of chemotherapy has frequently been denigrated as toxic and ineffective. However, platinum-based regimens is clearly established and have demonstrated unequivocal benefit, both in terms of increasing cure rates in adjuvant and multimodality settings in lower stages of disease and enhancing quality and length of life in advanced disease. Targeted therapies and immunotherapy have emerged in the past decade as truly effective treatments for advanced disease and are currently undergoing evaluation in lower stages of disease. At present, lung cancer is the disease that brings together the greatest therapeutic variations thanks to the innovation of new drugs and diagnostic formats using genomics.

Keywords: lung cancer; tobacco; smoking history; Non-small cell lung cancer; chemotherapy; targeted therapy; immunotherapy.

“Si he visto más lejos, ha sido al pararme sobre los hombros de gigantes que me han guiado”.

Isaac Newton

En honor a nuestro mentor, Rafael Rosell, que ha escrito y creado la historia misma del cáncer de pulmón.

Introducción

El cáncer de pulmón se ha convertido en una enfermedad formidable, desde una perspectiva epidemiológica y biológica. A nivel global constituye el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia (11,6%)

y representa la principal causa de muerte por esta enfermedad con 1.74 millones (18,4%) de casos/año. Las muertes por cáncer de pulmón superan la mortalidad por cáncer de seno entre las mujeres en 28 países y se prevé que su mortalidad alcance los 2.45 millones a nivel global para 2030, un aumento próximo al 40% desde 2018. De igual forma, los casos incidentes aumentarán globalmente en 38% (2.89 millones de casos nuevos/año) en la siguiente década (1). La tragedia se magnifica porque la abrumadora mayoría de las muertes, alrededor del 80%, son totalmente prevenibles y están asociadas a la exposición crónica al humo por combustión del

tabaco, seguidos en lejana frecuencia por el radón y los asbestos. A pesar del perfil de la enfermedad, la mortalidad por la variante de células no pequeñas ha disminuido, incluso más rápido que la incidencia, y este hecho se ha asociado con una mejora sustancial en la supervivencia desde el año 2010. Entre los hombres, la mortalidad descendió 6,3% anualmente, mientras la incidencia disminuyó 3,1% en el mismo periodo. De forma similar, la supervivencia global (SG) a cinco años mejoró hasta el 35%, logrando una diferencia positiva del 9% en 13 años (2). Esta situación es reflejo de la introducción de la genómica, de múltiples intervenciones dirigidas, y del uso regular de la inmunoterapia. No obstante, la tasa de supervivencia a 5 años en los países con ingresos medios para todos los tipos de cáncer de pulmón es del 19%, inferior a lo encontrado para las neoplasias de colon y recto (71%), seno (85%) y próstata (98%) (3).

El cáncer de pulmón ha cambiado a lo largo del último siglo, era una patología poco reconocida antes del siglo XX. Hasta 1900, solo se conocían alrededor de 140 casos en la literatura médica, y la enfermedad era diagnosticada erróneamente como tisis (tuberculosis), neumonía, o enfermedad del carbón. Sin embargo, el hallazgo de tumores pulmonares en secuencias de autopsias aumentó de forma progresiva en Alemania en la segunda mitad del siglo XIX, y aún más en la primera década del XX. Isaac Adler resumió esta evidencia en 1912, en la primera monografía sobre el cáncer de pulmón, y señaló que la incidencia de neoplasias malignas del pulmón parecía mostrar «un aumento decidido». Adler mencionó el «abuso de tabaco y alcohol» como una posible causa, al tiempo que comentó que el conocimiento “aún no estaba listo para generar un juicio final sobre el vínculo” (Figura 1) (4).

Al parecer, en ese entonces, ni siquiera se sospechaba que el tabaco fuera la principal causa de tumores pulmonares hasta la primera reseña de un joven es-

tudiante de medicina (Hermann Rottmann, Würzburg, Baviera, Alemania) que propuso en 1898 que el polvo de tabaco, y no el humo, podría estar causando la elevada incidencia de lesiones pulmonares entre los trabajadores del tabaco alemanes. El error de Rottmann no se corrigió hasta 1912, cuando Adler propuso que fumar podría ser el culpable de la creciente incidencia de tumores pulmonares. Durante la década de 1900 los profesores solían declarar frente a los torreones que el cáncer de pulmón era una condición tan rara que los novos practicantes podrían terminar su carrera sin volver a ver otro caso (5). No obstante, después de la Primera Guerra Mundial, los cirujanos se encontraban la enfermedad con una frecuencia cada vez mayor por lo que empezaron a preguntarse de forma sistemática cual sería su origen. Además del tabaco, se culpó al polvo de carbón y asfalto, a los efectos latentes por la exposición al gas mostaza, y a agentes letales como el fosgen. También se especuló sobre la contaminación del aire dada la creciente industrialización, al igual que al gran Jinete Pálido, la gran pandemia de influenza de 1918. Estas y varias otras teorías se presentaron como posibles explicaciones del aumento del cáncer de pulmón, hasta que la evidencia de múltiples fuentes de investigación dejó en claro que el tabaco era, por mucho, el principal culpable.

Ciento ocho años después, la historiografía del rey de reyes se escribe a partir de la biología molecular tumoral, de la introducción de la inmunoterapia y de nuevos formatos para implementación de la cirugía y la radioterapia. La presente revisión realiza un recorrido sobre los mayores hallazgos y eventos alrededor del cáncer de pulmón.

La iniciación

Mary Benbow tenía 50 años cuando fue admitida en el Guy's Hospital de Londres el 19 de agosto de 1841, bajo el cuidado de Richard Bright (Figura 2),

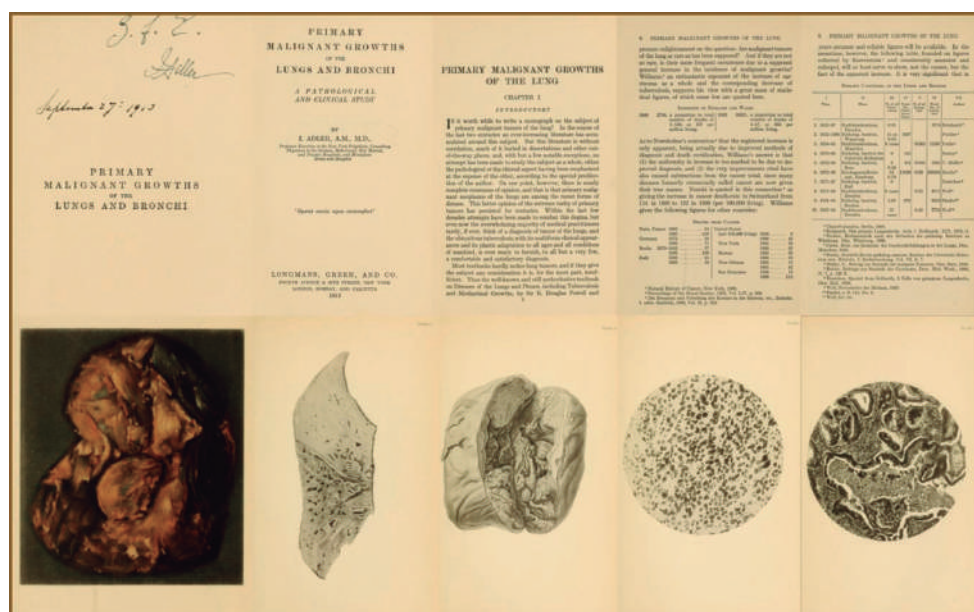
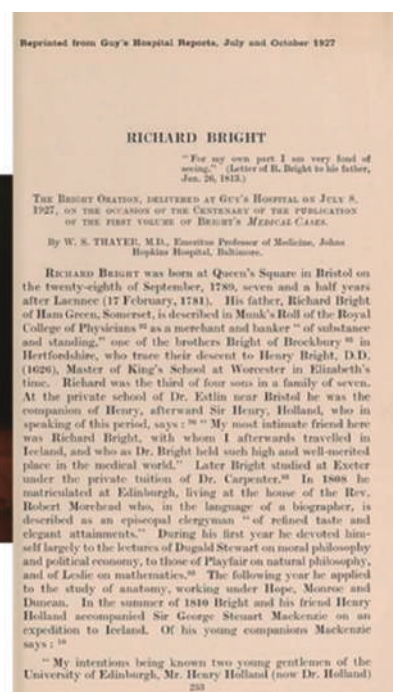


Figura 1. Detalles del reporte original de Isaac Adler, que describe por primera vez las características del cáncer de pulmón en una cohorte de pacientes afectados. Nótese la reseña a las primeras páginas de la monografía, la figura original realizada por el autor sobre las características visuales del órgano afecto, y la distribución patológica por tinción básica. *Primary malignant growths of the lungs and bronchi*, Isaac Adler 1912. Material proporcionado a la Colección de la Wellcome Library por Augustus C. Long en la Universidad de Columbia. Reproducción con autorización desde Julio 10, 1944 (<https://wellcomelibrary.org/item/b2123131x>).



Figura 2. Richard Bright. Oración de Bright realizada en el Hospital Guy's en Julio 8, 1927 en honor al centenario de la publicación del primer volumen del registro Bright's Medical Cases.



uno de los principales consultores de la ciudad y su médico asistente Henry Marshall Hughes, conocido tanto por su excéntrico sentido del vestido y su interés en la patología pulmonar. La señora Benbow había sido una persona notablemente sana hasta los dos años antes de su admisión, cuando lo que ella pensaba era un frío desagradable la confinó a su cama durante dos meses. Ella era una mujer trabajadora y templada; como esposa de un soldado, había seguido al ejército hasta que encontró empleo como lavandera. Después de su resfriado, ocasionalmente había tosido sangre. Finalmente fue valorada por el cirujano de Kingston, el señor Edward Kingsford, que designó el uso de diversos ácidos, acetato de plomo, digital y purgantes salinos. Pero su condición no mejoró y nueve meses después Kingsford la refirió al Guy's Hospital, donde se había formado y seguía teniendo contactos. Cuando ingresó, estaba bastante pálida, no tenía dolor, ni estaba particularmente demacrada. Ella se quejó de tos y dificultad para respirar, y Hughes la examinó con atención. Encontró que las glándulas en su axila derecha y debajo de la clavícula estaban aumentadas de tamaño (actualmente adenopatías axilares), y notó que las venas directamente debajo de la piel a la derecha de su abdomen y la parte inferior del pecho sobresalían. Las costillas de su lado derecho apenas se movían cuando respiraba. Cuando Hughes usó sus dedos para tamborilear en su pecho (procedimiento diagnóstico conocido como percusión), casi no había ningún sonido en el lado más comprometido (el pulmón sano y lleno de aire habría sonado diferente) (6,7).

Los síntomas de la señora Benbow empeoraron gradualmente. Le resultaba cada vez más difícil respirar y sus piernas estaban cada vez más inflamadas. Aproximadamente dos meses después de su admisión murió, según Hughes, “sin ningún sufrimiento en particular, o una gran emaciación”. Como Guy's era un hospital docente con su propia escuela de medicina con médicos interesados en la investigación,

su cuerpo fue sometido a un examen *post mortem* para averiguar qué enfermedad había causado sus síntomas. Ellos encontraron que toda la parte superior de su pulmón derecho se había convertido, en palabras de Hughes, en “una masa de hongo medular”. Los lóbulos medio e inferior también contenían masas de este “maligno crecimiento”, que Hughes, de nuevo, describió como “materia fungoide”. Él informó al médico de la Sra. Benbow que había estado sufriendo “de alguna afección maligna del pulmón”. Si no hubiera sido referida y expuesta a las nuevas técnicas de diagnóstico empleadas por los médicos allí, y si su cuerpo no hubiera sido sometido a un examen *post mortem*, es probable que la enfermedad de Mary Benbow se hubiera visto como un caso triste pero bastante común de “consumo”, un conjunto de síntomas también llamado “tisis” y luego cada vez más identificada como tuberculosis. Como ella se convirtió en uno de los pacientes de Bright y Hughes, sin embargo, el suyo es uno de los pocos casos de cáncer de pulmón que aparecieron en la literatura médica antes de 1900. Mientras tanto, desde la década de 1850, el cáncer (en general) pasó de una enfermedad de tejidos anormales a una enfermedad de anormalidades celulares (7).

A principios del siglo XX, se documentó un número creciente de casos de cáncer de pulmón, lo que generó debates sobre si la enfermedad era de hecho, cada vez más común, o si el aumento de la incidencia era un artefacto relacionado con las mejoras de los medios de diagnóstico. El fuerte incremento en los casos incidentes reportados en la década de 1940 convenció a la mayoría de los observadores de que esta variación no era un artilugio, y el debate internacional se centró en el tabaco.

Los estudios de comunitarios de corte poblacional fueron las primeras y más convincentes formas de prueba. Franz Hermann Müller en el Hospital de Colonia en 1939 publicó el primer estudio de este

tipo, comparando 86 casos de cáncer de pulmón y un número similar de controles libres de enfermedad (8). Müller pudo demostrar que los expuestos al humo por combustión del tabaco tenían mayor probabilidad de padecer la enfermedad, hecho confirmado por Eberhard Schairer y Eric Schöniger en la Universidad de Jenan, quienes ejecutaron un estudio más ambicioso en 1943 (9). Los resultados acuñados en Alemania fueron verificados y ampliados por académicos británicos y estadounidenses, quienes solo en 1950, realizaron cinco estudios epidemiológicos publicados por separado, incluidos los artículos de Ernst Wynder y Evarts (10) Graham en los Estados Unidos y Richard Doll y A Bradford Hill (11) en Inglaterra (Figura 3). Todos confirmaron esta creciente sospecha de que los fumadores tenían un riesgo incremental de tener cáncer de pulmón. Poco tiempo después, se obtuvo una confirmación adicional de una serie de estudios prospectivos de cohortes, realizados para eliminar la posibilidad del sesgo de recuerdo. La teoría fue que siguiendo dos grupos separados e inicialmente sanos a lo largo del tiempo, uno fumador y otro no fumador, emparejados por edad, sexo, ocupación y otros rasgos relevantes, se podía averiguar si el tabaquismo era un factor dominante en la génesis del cáncer de pulmón. Los resultados fueron inequívocos, Doll y Hill en 1954 concluyeron que los fumadores de 35 o más cigarrillos por día aumentaron sus probabilidades de morir por cáncer de pulmón en 40 veces vs. los no expuestos. Posteriormente, Hammond y Horn (12), trabajando en conjunto con la American Cancer Society confirmaron el vínculo más allá de la duda razonable.

Modelos animales y citopatología

Esta fue una segunda línea de experimentación clave para demarcar la evidencia entre el tabaquismo y el desarrollo del cáncer de pulmón (13). En 1900, se demostró que el “jugo de tabaco” causaba cáncer en animales de laboratorio, evento que permitió generar

diversas hipótesis entre los investigadores siendo el más activo en este ámbito el intrépido Ángel H. Roffo, director fundador del Instituto de Medicina Experimental para el Estudio y Tratamiento del Cáncer de Argentina, quien en 1931 demostró que el humo condensado de la destilación destructiva del tabaco podía causar tumores al untar el cabello depilado en la piel de conejos (14). Roffo en la década de 1930 y principios de la de 1940 publicó docenas de artículos (principalmente en alemán y español) que implicaban al tabaquismo en la génesis del cáncer, lo que provocó el apoyo entusiasta del Instituto de Salud Pública de Alemania, pero también el ridículo de la industria tabacalera. Los fabricantes de tabaco alemanes establecieron una revista completa, *Chronica Nicotiana*, y una “academia” científica, la *Academia Nicotiana Internationalis*, para apuntalar las fortunas del tabaco, entonces bajo el asedio de los activistas (15).

En 1953, se prestó mucha atención a los estudios de Ernst Wynder, Evarts Graham y Adele Croninger, que mostraban que se podían generar neoplasias al depositar alquitrán de humo de cigarrillo en el dorso de ratones (Figura 4) (16). La revista *Life* dedicó varias páginas a la historia, y citó la conclusión de Graham de que el caso contra el tabaco ahora se había probado “más allá de toda duda” (17). La confianza pública en el tabaco se vio sacudida y los precios de las acciones de los fabricantes de cigarrillos estadounidenses se desplomaron. Los fabricantes de tabaco vieron este nuevo problema sanitario como una amenaza para su sustento y decidieron organizar una respuesta. El 14 de diciembre de 1953, en el Plaza Hotel de Manhattan, los directores ejecutivos de los seis mayores fabricantes de tabaco de EE. UU. (Todos menos Liggett) se reunieron para planificar una respuesta. El resultado fue un plan de gran alcance para refutar la evidencia acumulada, utilizando anuncios y libros blancos, comunicados de prensa y charlas corporativas con escritores de divulgación científica y periodistas. El apoyo a la cien-

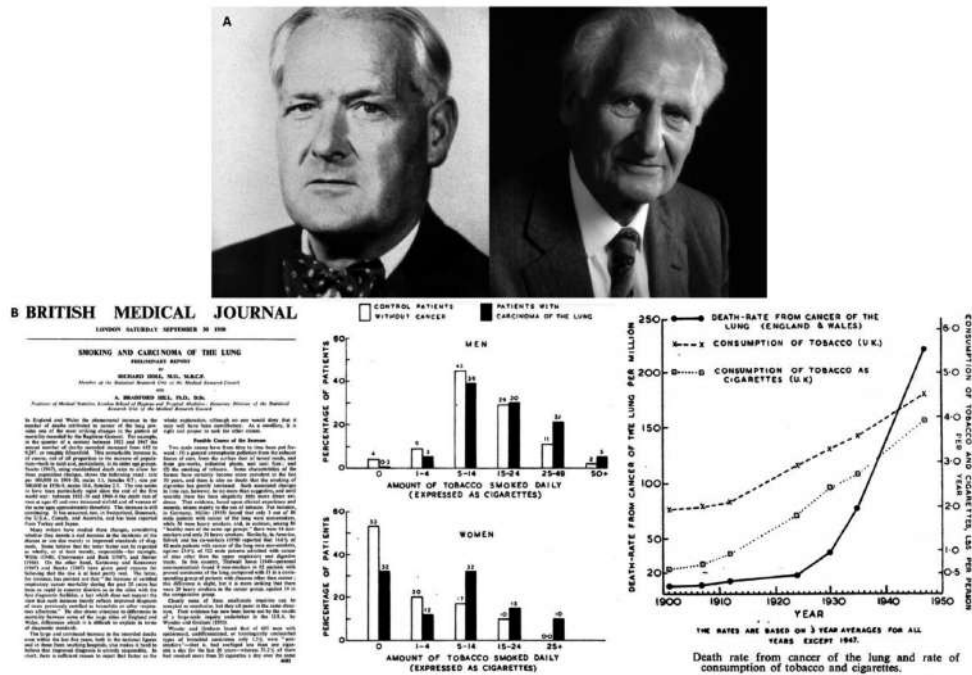


Figura 3A. Austin Bradford Hill y Richard Doll, epidemiólogos ingleses relacionados con la Universidad de Oxford y el Medical Research Council que relacionaron la exposición al tabaco con el desarrollo de cáncer de pulmón. **B.** Imagen del artículo publicado en el British Medical Journal el sábado 30 de Septiembre de 1950, tres años después de iniciar el estudio comunitario que confirmaría los hallazgos de Wynder y Graham, quienes habían encontrado en 605 pacientes, que el 51,2% de los enfermos por cáncer de pulmón habían fumado más de 20 cigarrillos al día durante 10 años. En adición, la tasa de nunca fumadores no excedió el 2% (10). En contraste Doll y Hill, habían documentado que el 14,6% eran no fumadores, y que solo el 20% había consumido 20 cigarrillos o más por día a lo largo de 10 años.

cia (favorable a la industria) fue una parte vital de esta empresa: los fabricantes de cigarrillos pidieron más investigación para resolver una supuesta controversia y se propusieron tranquilizar al público. Esa campaña fue en general un éxito, a juzgar por el hecho de que el consumo *per cápita* se recuperó de su caída en 1953. De hecho, el consumo de cigarrillos en los Estados Unidos continuaría creciendo durante las décadas de 1960 y 1970, alcanzando un máximo de aproximadamente 630 mil millones de cigarrillos en 1982.

Una tercera línea de evidencia de la relación entre el cáncer y el cigarrillo provino de la patología ce-

lular. En la década de 1930, los patólogos habían comenzado a notar la capacidad del humo del cigarrillo para causar ciliastasis, el amortiguamiento de las estructuras diminutas en forma de látigo o pelos que recubren las vías respiratorias superiores, estructuras que se sabe son responsables de expulsar contaminantes particulados de los pulmones (18). Al parecer, la ciliastasis podría hacer que el humo del cigarrillo quedara atrapado en los pulmones, provocando cáncer. Los patólogos también comenzaron a explorar si el daño del tabaquismo se podía discernir a nivel de la célula. Anderson C. Hilding confirmó en 1956 que los fumadores estaban experimentando ciliastasis pulmonar, pero también que los cilios esta-

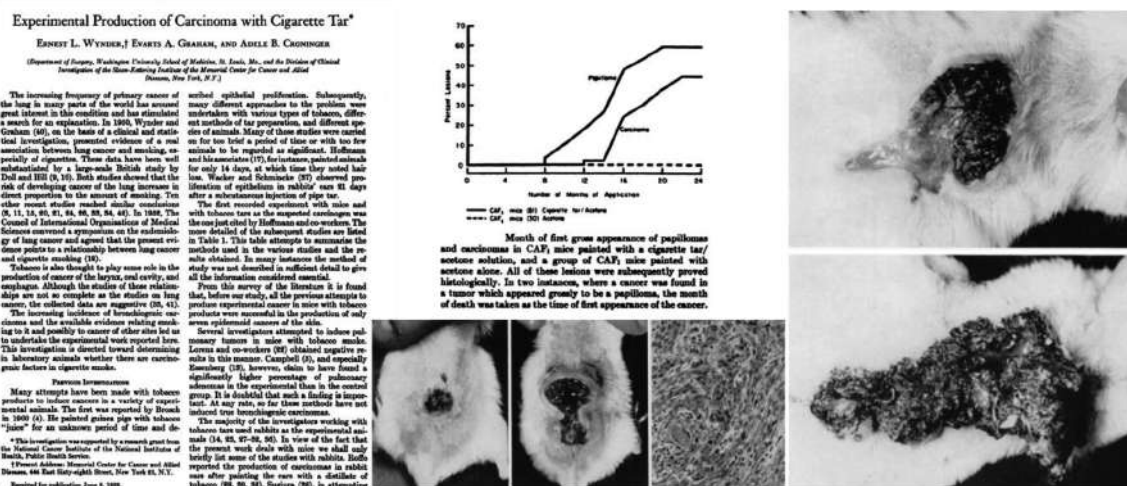


Figura 4. Apartados de la publicación de Wynder *et al.* hecha en Cancer Research 1953. El estudio obtuvo un condensado de alquitrán de cigarrillo con una máquina de fumar que simulaba los hábitos de los humanos. El alquitrán resultante se disolvió en acetona y se aplicó en el dorso de ratones CAF1 en una dosis de 40 mg de solución de alquitrán/acetona 3 veces por semana. De 81 ratones tinturados con alquitrán, el 59% desarrolló papilomas, observando la primera lesión 33 semanas después de la administración. De igual forma, de los ratones tratados el 44% tuvo carcinomas probados histológicamente. El primer carcinoma se observó en la semana 42 y el tiempo promedio para la aparición fue de 71 semanas. De 62 ratones vivos a los 12 meses, el 58% desarrolló cáncer. Esto se corresponde aproximadamente con el hecho de que en el ser humano se requieren aproximadamente 20 a 35 años de tabaquismo para la producción de un carcinoma bronquiogénico. Ninguno de los ratones de control tratados con acetona sola no mostró lesiones cutáneas. Al final de los 20 meses de intervención, el 53% continuaba vivo, en comparación con el 9,8% en el grupo marcado con alquitrán de tabaco.

ban siendo dañados precisamente en aquellas partes del pulmón donde era más probable que se desarrollaran neoplasias (19). En paralelo, Oscar Auerbach mostró (a partir de estudios de autopsias) que en las células preneoplásicas se podían detectar arquitecturales y nucleares, incluso en los que habían muerto por otras causas (Figura 5) (20).

La siguiente línea de evidencia para amplificar la naciente investigación relacionada con el cáncer de pulmón surgió del descubrimiento de sustancias químicas cancerígenas en el humo del cigarrillo. Los hidrocarburos aromáticos policíclicos se habían identificado como componentes cancerígenos del alquitrán de hulla en la década de 1930, y entonces surgió la pregunta: ¿podría haber compuestos similares en el humo del cigarrillo? Angel Roffo en Argen-

tina fue el primero en identificar los hidrocarburos aromáticos policíclicos en el humo de los cigarrillos a partir de sus firmas espectrográficas distintivas, y durante un tiempo al menos su voz fue la más autorizada en este ámbito (21). En 1947, en un informe interno a la compañía Lorillard, los fabricantes de cigarrillos Old Gold, John B Fishel de la Universidad Estatal de Ohio reconoció la presencia de benzopireno cancerígeno en los alquitranes de tabaco, citando a Roffo como autoridad (22). Los laboratorios de la industria tabacalera llevaron a cabo sus propias investigaciones, Brown y Williamson identificaron el benzopireno en el humo del cigarrillo en 1952, y al final de la década los fabricantes de cigarrillos habían caracterizado varias docenas de carcinógenos en el humo del mismo, incluidos el arsénico, el cromo, el níquel y un verdadero zoológico de hidrocarburos

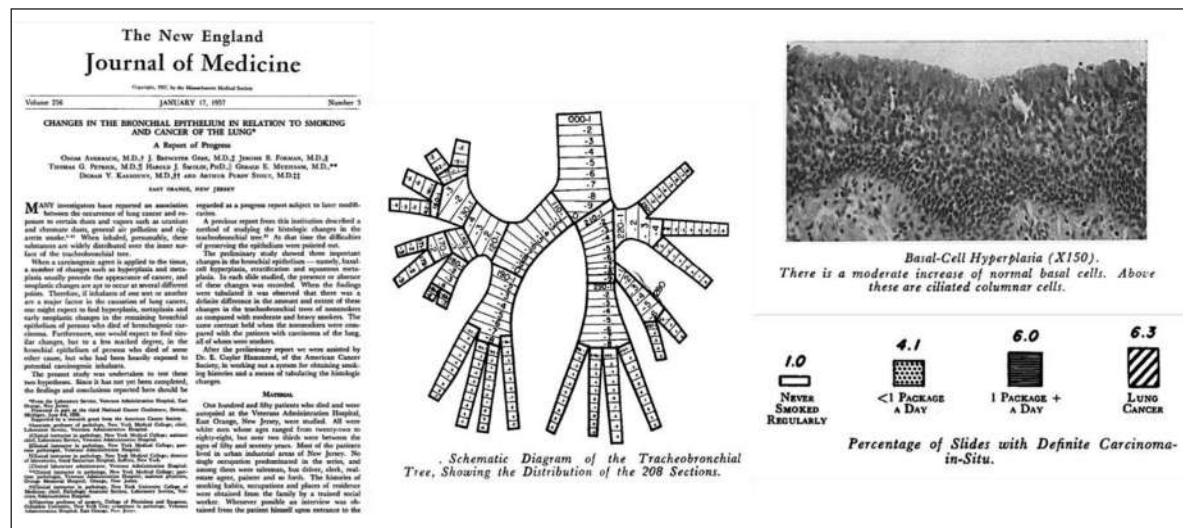


Figura 5. Referencia gráfica del estudio de Oscar Auervach y colaboradores publicado el 17 de enero de 1957 en el New England Journal of Medicine. El manuscrito incluye la información del análisis de 150 casos y más de 28.000 placas histológicas analizadas para determinar el vínculo patológico entre la exposición al tabaco, la hiperplasia de células basales, y la generación de cáncer de pulmón.

aromáticos policíclicos (criseno, metilcolantreno, dibenzantraceno, dibenzacrideno, etc.). Como dijo el director de investigación de Philip Morris, Helmut Wakeham, en 1961, se encontraron carcinógenos en “prácticamente todas las clases de compuestos del humo de los cigarrillos”.

La confluencia de estas diversas formas de evidencia, desde las epidemiológicas, hasta los experimentos con animales, observación clínica y análisis químico, combinadas con la evidencia cada vez menor de explicaciones alternativas, llevó a las autoridades médicas y de salud de todo el mundo a reconocer públicamente un vínculo entre el consumo de tabaco y la creciente ola de cáncer de pulmón. La Junta Directiva Nacional de la American Cancer Society anunció en 1954, sin disenso, que “la evidencia actualmente disponible indica una asociación entre el tabaquismo, en particular el tabaquismo de cigarrillos, y el cáncer de pulmón”. Ese mismo año, la Public Health Cancer Association recomendó dejar de fumar como una forma de prevenir el cáncer, y

las autoridades contra el cáncer en Noruega, Suecia, Finlandia, Dinamarca y los Países Bajos llegaron a conclusiones similares. Las autoridades del Reino Unido se sumaron, al igual que la Sociedad Conjunta de Tuberculosis de Gran Bretaña y el Departamento Nacional de Salud y Bienestar de Canadá. Los escépticos se convirtieron y la atención médica global inició el arduo cuestionamiento para los siguientes 50 años, ¿qué haremos entonces al respecto?

El cigarrillo es el artefacto más mortífero en la historia de la civilización humana (23). Las tasas de consumo están cayendo en la mayoría de los países más avanzados económicamente, pero siguen siendo altas o incluso están aumentando en muchas partes del mundo. En China, el consumo de cigarrillos ha aumentado de 500.000 millones en 1980 en más de cuatro veces en 2010, y aún no está claro si el consumo ha alcanzado su punto máximo. China fabrica ahora alrededor de 2.4 billones de cigarrillos/año, cerca del 40% del total mundial. El consumo se ha visto facilitado por la introducción de máquinas de

fabricación de cigarrillos de ultra alta velocidad. La fábrica de cigarrillos Yuxi de Hongta, por ejemplo, produce más de 90 mil millones de cigarrillos al año, utilizando 52 máquinas de fabricación de cigarrillos Molins de alta velocidad. Las modernas máquinas para fabricar cigarrillos producen tasas de hasta 20.000 unidades por minuto, lo que ayuda a explicar la dramática caída de los costos de fabricación durante el último siglo. *Las fábricas de cigarrillos hoy producen muertes a un ritmo más rápido y más económico que cualquier forma anterior de fabricación industrial. Si los cigarrillos causan 1 cáncer de pulmón por cada 3 o 4 millones consumidos (24), esto significa que fábricas como estas, son responsables de generar 25.000 a 30.000 muertes/año por cáncer de pulmón. Y aproximadamente el doble de esa cantidad por otras enfermedades (25).* La Figura 6 resume los principales cambios directos y paralelos relacionados con la inflamación crónica generada por tabaco a nivel pulmonar.

Una lenta evolución

En la historiografía de la medicina, las narrativas del progreso superan fácilmente en número a las historias de fracaso y decepción. No obstante, la biografía del cáncer de pulmón ilustra la impotencia de la ciencia, que se mantuvo estática hasta la década de 1990. En 1951 el rey Jorge VI de Inglaterra fue el paciente más destacado de Gran Bretaña. Después del agobiante diagnóstico de un cáncer de pulmón, relacionado con una amplia exposición al tabaco, se expuso a los nuevos métodos quirúrgicos dispuestos contra la enfermedad.

La neumonectomía se realizó la mañana del domingo 23 de septiembre por Sir Clement Price Thomas a pesar del considerable riesgo de una trombosis recurrente. La cirugía fue un éxito, sin embargo, un par de meses después desarrolló una molesta tos, por lo que el doctor Thomas le realizó una nueva broncoscopia, tras lo cual el síntoma desapareció para dar paso a

cierta ronquera. El 5 de febrero del año siguiente, el rey realizó sus labores deportivas habituales, planeó el siguiente día y dio paso a una noche tranquila. En la madrugada del próximo día murió inesperadamente por un coagulo de sangre en el corazón. Su majestad no fue un paciente normal, recibió muchos más cuidados que el promedio de los sujetos con cáncer de pulmón. Prueba de ello fue una encuesta de la COCEF realizada en 1952, que reveló que las cirugías con intención curativa se hicieron solo en 178 pacientes de 1.024 casos registrados, y solo uno de estos sobrevivió después de la intervención por 5 años o más. De esta misma población, 239 pacientes fueron expuestos a radioterapia, y solo 4 de estos alcanzaron los 5 años de supervivencia (7).

Hasta 1968 la cirugía continuó siendo la forma esencial de tratamiento, dando los mejores resultados a largo plazo. La radioterapia proporcionaba un alivio paliativo para algunos de los síntomas sin tener tasas de control adecuadas, en especial para lo que se considerada enfermedad localmente avanzada. Sin embargo, el uso de fármacos citotóxicos (quimioterapia) empezó a volverse más común, siendo de continua controversia dada su pobre relación riesgo beneficio. Este periodo también permitió diferenciar el pronóstico entre los carcinomas de células no pequeñas y el de células en avelana (células pequeñas), transcribiendo un mejor pronóstico para los adenocarcinomas que además resultaban más fáciles de operar. Paradójicamente, los carcinomas de células escamosas tenían un mejor pronóstico, solían ser más aptos para la cirugía y la resección ganglionar parecía ser más sencilla. De igual forma, la mayoría de los estudios poblacionales del MRC demostraron que los pacientes mayores de 60 años alcanzaban con mayor frecuencia una supervivencia superior a los 18 meses, en contraposición a los jóvenes que tenían perspectivas terapéuticas más limitadas y enfermedades biológicamente más agresivas. De los más de 25.000 británicos diagnosticados por año con

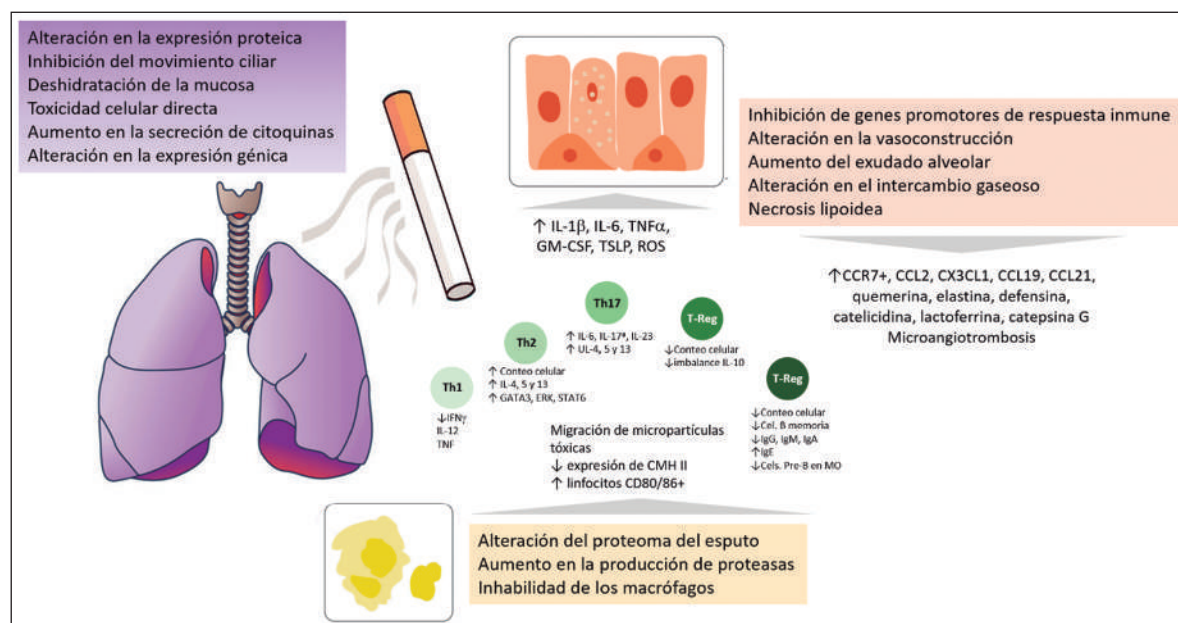


Figura 6. Integración del proceso inflamatorio inducido por la nicotina y el humo por combustión del tabaco en el microambiente pulmonar.

cáncer de pulmón a mediados y finales de la década de 1960, sólo alrededor del 25% por ciento se encontraron aptos para una cirugía, y sólo en el 15% de estos el procedimiento fue técnicamente viable (26).

A medida que la oncología médica se estableció como especialidad en la década de 1970, varios se han concentrado en el estudio de las neoplasias torácicas. En 1967, se establecieron en Londres los comités interinstitucionales de Windeyer, descritos y gestionados por Sir Brian Wellingham Windeyer un radio-oncólogo interesado en gestionar la integralidad en el tratamiento del cáncer. Poco después, Bleehen promovería el Grupo de Trabajo sobre el Cáncer de pulmón, segmento que iniciaría el estímulo para promover el desarrollo de experimentos clínicos, y en parte, la fundación de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) (27). En 1972, la extensión de esta idea, la creciente preocupación por la salud pública, y el interés en

desarrollar experimentos clínicos hizo que David T. Carr, Oleg S. Selawry, Lawrence Broder, Clifton Mountain, Nathan Bleehen y George Higgins iniciaran la construcción de una organización internacional multidisciplinaria. En 1974, el grupo lanzó la Asociación en su primera reunión formal en Florencia, Italia, después de haber reclutado a más de 250 miembros fundadores de todo el mundo con diferentes perspectivas.

El enfoque de tratamiento basado en protocolos se estableció adecuadamente a partir de 1975. Sin embargo, la utilidad de la quimioterapia seguía siendo controvertida para los pacientes con enfermedad localmente avanzada y metastásica. La reunión del Lung Cancer Working Group permitió la gestión de un estudio clínico para probar la eficacia y seguridad del uso de la radioterapia con o sin ciclofosfámidas para tumores localizados. El experimento mostró que no había diferencia en términos de superviven-

cia entre el grupo sin tratamiento y el grupo que recibió tratamiento, de hecho, resultó que los pacientes que recibieron ciclofosfamida les fue peor que a los que recibieron radioterapia (7).

Poco después apareció un desarrollo diferente que involucró de nuevo a los cirujanos. En 1986, se anunció la adopción generalizada de un nuevo sistema internacional de estadificación en cáncer de pulmón (28). La estadificación fue y es el procedimiento de asignar un código simple para el cáncer de cada paciente, de acuerdo con un conjunto de reglas establecidas, clasificando efectivamente la extensión anatómica de la enfermedad. La oncología definió entonces que la estadificación precisa del cáncer de pulmón es esencial para la planificación del tratamiento y la valoración del pronóstico. La estadificación también fue esencial cuando se incluyeron diferentes modalidades de tratamiento al momento de comparar las intervenciones y comunicar los resultados. No obstante, los orígenes del sistema de estadificación se remontan a la década de 1940 con la aplicación del modelo del Tumor, Nodo, Metástasis (TNM) desarrollado por el Enquête Permanente y promovido por el cirujano, director del Institut Gustav Roussy y expresidente de la UICC, Pierre Denoix y sus colegas. El sistema TNM fue adoptado por el Comité de Nomenclatura de Tumores de la UICC y Estadística como base para la clasificación de la extensión anatómica del cáncer.

Esperando la transición

La eficacia limitada, la toxicidad y el estado funcional basal de muchos de los pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas limitaron el uso regular de la quimioterapia durante las décadas de 1980 y 1990. Sin embargo, la información emergió progresivamente para que el tratamiento sistémico superará a las mejores medidas de soporte (BSC, *Best Supportive Care*). Carlei y colaboradores demostraron

una ventaja sustancial en la SG (8,5 frente a 4,0 meses; $p < 0,0001$) utilizando cisplatino/ciclofosfamida/mitomicina frente a BSC (29). En paralelo, Rapp y colaboradores informaron los resultados del estudio del NCI-Canadá que comparó dos regímenes de quimioterapia (vindesina/ cisplatino y ciclofosfamida/doxorubicina/cisplatino) entre sí y con BSC, y encontrando equivalencia entre los tratamientos activos, y superioridad sobre el BSC (30). Luego Cullen y colaboradores valoraron la efectividad de la combinación de mitomicina/ifosfamida y cisplatino vs. BSC o radioterapia. En ambos estudios, hubo una ventaja en términos de supervivencia y calidad de vida con la quimioterapia. La calidad de vida se evaluó mediante el instrumento EORTC QLQ-LC13, que involucra módulos que evalúan síntomas y toxicidad, tos, disnea (en tres niveles de ejercicio diferentes), hemoptisis, dolor, apetito, ansiedad, depresión, disfagia, náuseas y malestar. Hubo una ventaja notable con la quimioterapia en ambos ensayos. Estos hallazgos fueron aún más notables dado que demostraron la utilidad base de la sal de platino, a pesar de encontrarse en la era anterior a la profilaxis antiemética con antagonistas de la serotonina. El hecho de que las pruebas para valorar la calidad de vida favorecieran el tratamiento activo fue testimonio tanto de la repercusión funcional de la enfermedad como de la eficacia de la terapia sistémica activa (31).

Cisplatino como agente único vs. combinaciones con nuevos fármacos introducidos después de 1990

En 1990, existía consenso alrededor de que la terapia basada en platino era superior a la mejor atención de soporte para pacientes con buen estado funcional (ECOG 0-1). Sin embargo, hubo un debate considerable sobre si la combinación del platino con otros fármacos tenía ventajas con impacto real en los principales desenlaces clínicos. El estudio ECOG-1583 evaluó el uso de un agente único seguido de terapia

combinada vs. terapia combinada, demostrando que las combinaciones podrían ser superiores en términos de tasa de respuesta global, pero no en términos de supervivencia (32). En ese momento, se introdujeron varios medicamentos revolucionarios por su actividad sobre el carcinoma de células no pequeñas, en particular, la vinorelbina, el paclitaxel, el docetaxel, la Gemcitabina, y el irinotecán. La vinorelbina se convirtió en el primer fármaco autorizado como monoterapia en esta década después de que un estudio comparativo frente a la combinación de 5-fluoruracilo/leucovorin demostrara ventaja a favor del alcaloide de la vinca (30 semanas frente a 22 semanas; $P=0,03$) (32). Estos resultados conllevaron a la ejecución de otros experimentos clínicos que valoraron la utilidad de los nuevos nuevos medicamentos en combinación frente al cisplatino como agente único. Los estudios probaron de manera uniforme el beneficio de las combinaciones, estableciendo un nuevo estándar de manejo (33,34).

Comparación entre los esquemas con base en platino: la era de Joan Schiller

La pregunta principal a mediados de la década de 1990 era si alguno de los nuevos regímenes era superior a los demás (Tabla 1). Dos estudios representativos desarrollados en Estados Unidos, el SWOG 9509 y el ECOG 1594, abordaron esta cuestión. El SWOG probó la combinación de cisplatino/vinorelbina vs. carboplatino/paclitaxel, mientras que el ECOG evaluó dos regímenes diferentes de paclitaxel (cisplatino/paclitaxel y carboplatino/paclitaxel) vs. cisplatino/ docetaxel y cisplatino/Gemcitabina (35,36). Ambos estudios llegaron a la misma conclusión, dado que los esquemas en combinación resultaron equivalentes. Entonces, hubo uniformidad notable en los resultados, y todos los regímenes descritos demostraron una mediana de SG de aproximadamente 8 meses, y una supervivencia de

un año próxima al 35%. Estos estudios establecieron el punto de referencia para los resultados obtenidos en el tratamiento del cáncer de pulmón en la siguiente década. De forma similar, otros estudios con una variedad de regímenes similares llegaron a la misma conclusión; sin embargo, considerando la ausencia de superioridad de alguno de los brazos en estudio, los experimentos se consideraron negativos, abriendo la conciencia alrededor de la necesidad de tipificar las características de las subpoblaciones, definir marcadores potenciales de respuesta, así como otros para definir las características biológicas de la enfermedad. Además, se documentaron diferencias significativas en la toxicidad, incluyendo la presentación de neuropatía, neutropenia, fatiga, y en el costo. Tras la demostración del beneficio otorgado por los nuevos medicamentos se probó la posibilidad de combinarlos para intentar reducir la tasa de efectos adversos excluyendo el cis o carboplatino, no obstante, ninguno demostró ventajas tangibles respecto de la toxicidad o supervivencia (37).

Segunda línea: una nueva expectativa

Al mismo tiempo que se abordaba la búsqueda de una intervención óptima en primera línea, surgió el concepto revolucionario de una segunda alternativa. Hasta la década de 1990 aún existía un intenso debate sobre el valor de la quimioterapia inicial, incluso en los pacientes con buen estado funcional. De cara al nuevo milenio, Fossella y colaboradores presentaron los datos del estudio TAX 320, diseño que incluyó 373 pacientes asignados aleatoriamente a recibir docetaxel 100 mg/m² (D100) vs. 75 mg/m² (D75) y un régimen de control constituido por vinorelbina o ifosfamida. La tasa de respuesta global (TRG) fue del 10,8 y 6,7% con D100 y 75, respectivamente. Este hallazgo fue significativamente superior a lo encontrado con vinorelbina o ifosfamida (0,8%), y se tradujo en la mejoría de la SLP (26 semanas) sin impacto aparente en la SG (supervivencia a un año

Tabla 1. Estudios seleccionados que transformaron la historia temprana del tratamiento sistémico del cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado,

Estudio	N	Esquema de quimioterapia	TRG (%)	SG (m)	1-año (%)	2-años (%)
Rapp/NCI-Canada (1988)	150	VP	25,3	7,5		
		CAP	15,3	5,7		
		BSC		4,1		
				(P=0,02)		
Cartei (1993)	102	Cisplatino/ciclofosfamida/MMC		8,5	39	
		BSC		4,0		
				(P<0,0001)		
Cullen (1999)	351	MIC		6,7		
		BSC		4,8		
				(P=0,03)		
Crawford (1996)	216	Vinorelbina	12	6,9	25	
		5FU/leucovorin	3	5,1	16	
				(P=0,03)		
Kelly/SWOG (2001)	408	Cisplatino/Vinorelbina	28	8	36	16
		Carboplatino/Paclitaxel	25	8	38	15
Schiller/ECOG (2002)		Cisplatino/Paclitaxel	21	7,8	31	10
		Cisplatino/Gemcitabina	22	8,1	36	13
		Cisplatino/Docetaxel	17	7,4	31	11
		Carboplatino/Paclitaxel	17	8,1	34	11
Gridelli (2003)	501	Gemcitabina/vinorelbina	25	7,4	31	
		Cisplatino/vinorelbina o Gemcitabina	30	8,8	37	
Kosmidis (2002)	509	Carboplatino/Paclitaxel	28	10,4		
		Gemcitabina/Paclitaxel	35	9,8		
Scagliotti (2008)	1,669	Cisplatino/Gemcitabina		10,3	41,9	14
		Cisplatino/Pemetrexed		10,3	43,5	18,9
Ciuleanu (2009)	663	Terapia con platino × 4 → pemetrexed	N/A	13,4		
		Quimioterapia con base en platino × 4		10,6		

del 32% vs. 19% para el grupo control; P=0,025). En adición, se encontró una mejor eficacia con el docetaxel en el grupo de sujetos refractarios al platino, y en aquellos con un mejor estado funcional (38).

En paralelo, Shepherd y colaboradores desarrollaron y presentaron un estudio que comparó dos niveles de dosis del docetaxel vs. la mejor terapia de soporte en pacientes con cáncer de pulmón de células no pe-

queñas. El estudio incluyó 104 pacientes y encontró una mejoría discreta en la respuesta (7,1%) con prolongación de la SLP (10,6 vs. 6,7 semanas, para la quimioterapia y la terapia de soporte). Esta diferencia fue más significativa para los pacientes tratados con Docetaxel 75 mg/m², intervención que mejoró la supervivencia en 2,9 meses y la tasa para esta cuantificado a 1 año de 37 vs. 11% para los pacientes expuestos al taxano vs. el cuidado de soporte paliati-

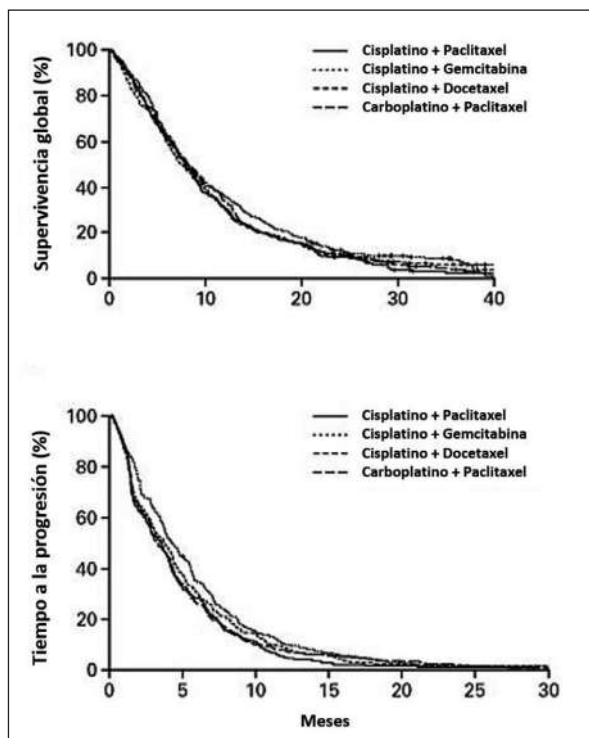


Figura 7. Supervivencia global y tiempo libre de progresión equivalente entre los cuatro esquemas de quimioterapia probados por Joan Schiller y colaboradores. Reproducido con autorización del New England Journal of Medicine (36).

vo, respectivamente (39). Esta información dio paso a la introducción del pemetrexed que se comparó con el docetaxel en la configuración de la segunda línea. Aunque diseñado para demostrar superioridad, el ensayo clínico demostró una eficacia similar en términos de supervivencia pero mejoró la tolerabilidad, y condujo a la aprobación del antifolato globalmente (40). De igual forma, el estudio NCIC CTG BR21 demostró una mejoría significativa en la duración de la respuesta para el erlotinib (7,9 meses) en comparación con el placebo (3,7 meses; $P < 0,001$). No obstante, la diferencia para la SLP entre los dos grupos fue de 2,2 y 1,8 meses, respectivamente, y la extensión de la SG solo fue 2 meses (41). Por lo tan-

to, a mediados de la década del 2000, tres agentes habían demostrado una mejora menor, pero real, en la supervivencia durante la segunda e incluso la tercera línea de tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. La Tabla 2 incluye los principales resultados de los estudios con quimioterapia en segunda línea.

La importancia de las variantes histológicas del carcinoma de células no pequeñas

Con el advenimiento de la broncoscopia flexible, las biopsias dirigidas por tomografía computarizada (TC), y el uso cada vez mayor de la aspiración con aguja fina para el diagnóstico, una de las preguntas más relevantes fue cual era el linaje histológico del primario, células pequeñas o no pequeñas, y la variante fenotípica del último (adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas). Hasta ese momento el tratamiento se mantenía uniforme para el cáncer de pulmón de células pequeñas, sin discriminar el subtipo como predictor de respuesta lo que hacía innecesario un esfuerzo adicional del patólogo para estratificar la enfermedad. Sin embargo, la toxicidad asociada con el bevacizumab en los pacientes con carcinomas escamosos, y la eficacia del pemetrexed en los adenocarcinomas, ambos en el contexto de la primera línea, renovaron la importancia de un diagnóstico más preciso.

En un experimento clínico fase II con asignación aleatoria Johnson y colaboradores evaluaron la introducción del bevacizumab, un antiangiogénico revolucionario en diferentes niveles de dosis y en combinación con carboplatino y paclitaxel. Además de observar un nivel prometedor de actividad, que finalmente se confirmó en el ensayo ECOG 4599, también notaron seis episodios de hemoptisis masiva, cuatro de los cuales fueron fatales (42,43). Todos los casos ocurrieron en pacientes con carcinoma de

Tabla 2. Ensayos clínicos seleccionados sobre el uso de la quimioterapia de segunda línea.

Estudio	N	Protocolo	TRG	SG (meses)	SG 1 año (%)
Fosella (TAX 320) (2000)	373	Docetaxel (75)	6,7	5,7	32
		Docetaxel (100)	10,8	5,5	21
		Ifosfamida o vinorelbina	0,8	5,6	19
Shepherd (2000)	203	Docetaxel (75)	7	7,5	37
		Docetaxel (100)	7	5,9	19
		Mejor terapia de soporte	0	4,6	19
Hanna (2004)	571	Pemetrexed	9,1	8,3	29,7
		Docetaxel	8,8	7,9	29,7

células escamosas y resultó en la exclusión de esta histología en el estudio confirmatorio que condujo a la aprobación. El estudio ECOG 4599 demostró una SG de 12,3 meses en el grupo asignado a quimioterapia más bevacizumab en comparación con 10,3 meses para el control (reducción del riesgo de muerte del 21%; $P=0,003$). De igual forma, la mediana de LSP en los dos grupos fue 6,2 y 4,5 meses, lo que se tradujo en unas tasas de respuesta del 35 y 15% para el tratamiento con y sin el bevacizumab, respectivamente ($P < 0,001$). Los resultados para el bevacizumab dividieron al planeta en dos frentes, Estados Unidos y Europa, el segundo aferrado al uso de las combinaciones con gemcitabina. El estudio AVAIL demostró una extensión de la SLP con la adición del bevacizumab a la quimioterapia en comparación con el placebo (HR 0,75, $P=0,0003$) sin claras diferencias entre dos niveles de dosis (7,5 y 15 mg/kg). La mediana para la SG fue superior a 13 meses en todos los grupos de tratamiento, sin embargo, esta no aumentó con el uso del antiangiogénico (HR 0,93, $P=0,42$) (44).

La importancia de la histología se afirmó de manera positiva con la introducción del pemetrexed en la primera línea. Un análisis estratificado por la histología realizado por Scagliotti y colaboradores demostró una ventaja terapéutica con el antifolato para el carcinoma no escamoso (SG para el adenocarcinoma 12,6 frente a 10,9 meses, $P=0,03$). Por el contrario, hubo una supervivencia superior para los

pacientes con carcinoma escamoso que recibieron gemcitabina (10,8 frente a 9,4 meses, $P=0,05$) (45). Curiosamente, esta cuestión aparentemente básica permaneció confusa, ya que existió una marcada discordancia entre los patólogos sobre la realización de diagnósticos basados en muestras quirúrgicas y porque ninguno de los estudios que demostraron la importancia de la histología en realidad se basó en técnicas de inmunohistoquímica. Tiempo después la discusión se concentraría en el principio biológico relacionado con la expresión diferencial de la timidilato sintasa entre los diferentes fenotipos del carcinoma de pulmón de células no pequeñas (46). La Tabla 3 hace un recuento de los estudios más representativos combinando quimioterapia más o menos bevacizumab o inhibidores de tirosin-quinasa.

La era molecular

La era molecular del cáncer de pulmón nació de forma inadvertida hacia el 2004, momento en que los inhibidores del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (epidermal growth factor receptos, EGFR) se usaban de forma irrestricta y sin guía molecular. El factor de crecimiento epidérmico (epidermal growth factor, EGF) fue descubierto hace más de 40 años, y la purificación y caracterización de su receptor de superficie celular, el EGFR, se describió por primera vez en 1980 (47,48); este hallazgo, realizado por Stanley Cohen le llevó a ganar el premio Nobel en Medicina. El EGFR fue el primer recep-

Tabla 3. Estudios representativos de las combinaciones de quimioterapia más bevacizumab o inhibidores de tirosin-quinasa.

Estudio	N	Régimen de tratamiento	TRG	SG (meses)	SG 1 año (%)	SG 2 años (%)
Sandler/ECOG	878	Carboplatino/Paclitaxel	15	10,3	51	23
		Carboplatino/Paclitaxel/Bevacizumab	35	12,3	44	15
Reck 2010	1,043	Cisplatino/Gemcitabina	21,6	13,1		
		Cisplatino/Gemcitabina/Bevacizumab (7.5)	37,8	13,6		
		Cisplatino/Gemcitabina/Bevacizumab(15)	34,6	13,4		
Giaccone (INTACT-1)	1,093	Cisplatino/Gemcitabina	49,7	9,9	44	
		Cisplatino/Gemcitabina/Gefitinib500	50,3	9,9	43	
		Cisplatino/Gemcitabina/Gefitinib 250	44,8	10,9	41	
Herbst (INTACT-2)	1,037	Carboplatino/Paclitaxel	28,7	9,9	42	
		Carboplatino/Paclitaxel/Gefitinib500	30	8,7	37	
		Carboplatino/Paclitaxel/Gefitinib250	30,3	9,8	41	
Herbst (TRIBUTE)	1,059	Carboplatino/Paclitaxel	19,3	10,5		
		Carboplatino/Paclitaxel/Erlotinib	21,5	10,6		
Gatzmeir (TALENT)	1,172	Cisplatino/Gemcitabina	29,9	44,1 sem	42	
		Cisplatino/Gemcitabina/Erlotinib	31,5	43 sem	41	

tor de superficie celular asociado al cáncer (49) y, posteriormente, se documentó que su actividad está mediada por un estímulo específico cuya interacción supone la activación de una tirosin-quinasa (v-erbB), que fue identificada como una proteína homóloga del oncogén viral aviar (50) (Figura 8).

El EGFR es un miembro de la familia ErbB de receptores transmembrana de tirosin-quinasa, dentro de los cuales se incluyen ErbB1 (HER-1 o EGFR), ErbB2 (o Her-2/neu), ErbB3 (o HER-3) y el ErbB4 (o HER-4). El primero, es una glicoproteína transmembrana de 170 Kd de peso molecular que posee un dominio extracelular, una porción transmembrana y un componente intracelular; este receptor se encuentra en la membrana celular como monómero inactivo y cuando se produce la unión del ligando con el componente extracelular se genera una dimerización con algún receptor homónimo (homodimerización), o bien una unión pareada con otro miembro de la superfamilia ErbB, o incluso con otros receptores (heterodimerización) (51). Una gran cantidad de ligandos endógenos pueden activar el EGFR, en-

tre otros el EGF, el TGF- α (*transforming growth factor α*), el HB-GF (heparin-binding growth factor), la betacelulina y la epirregulina (52).

La dimerización del EGFR produce una fosforilación cruzada del carbono-terminal del residuo de la tirosina que se encuentra en el dominio intracelular; esta fosforilación origina una cascada de señales de transducción intracelulares que incluyen las vías MAPK (Ras/mitogen-activated protein kinase) y PI3-K/Akt (phosphatidylinositol-3-kinase/Akt) (80), generando reacciones intracelulares en serie que se traducen en un incremento de la proliferación celular, en la movilidad, adhesión, invasión tisular, bloqueo de la apoptosis y resistencia a la quimioterapia (53). La expresión del EGFR es común en diversos tejidos epiteliales normales, no obstante, se encuentra elevada en numerosos tumores sólidos (54). Se ha estimado que aproximadamente 50% de los carcinomas de pulmón de células no pequeñas presentan sobreexpresión del EGFR, 40% demuestran amplificación del gen, y entre el 15% y 50%, exhiben mutaciones en los exones 18 a 21 (54,55).

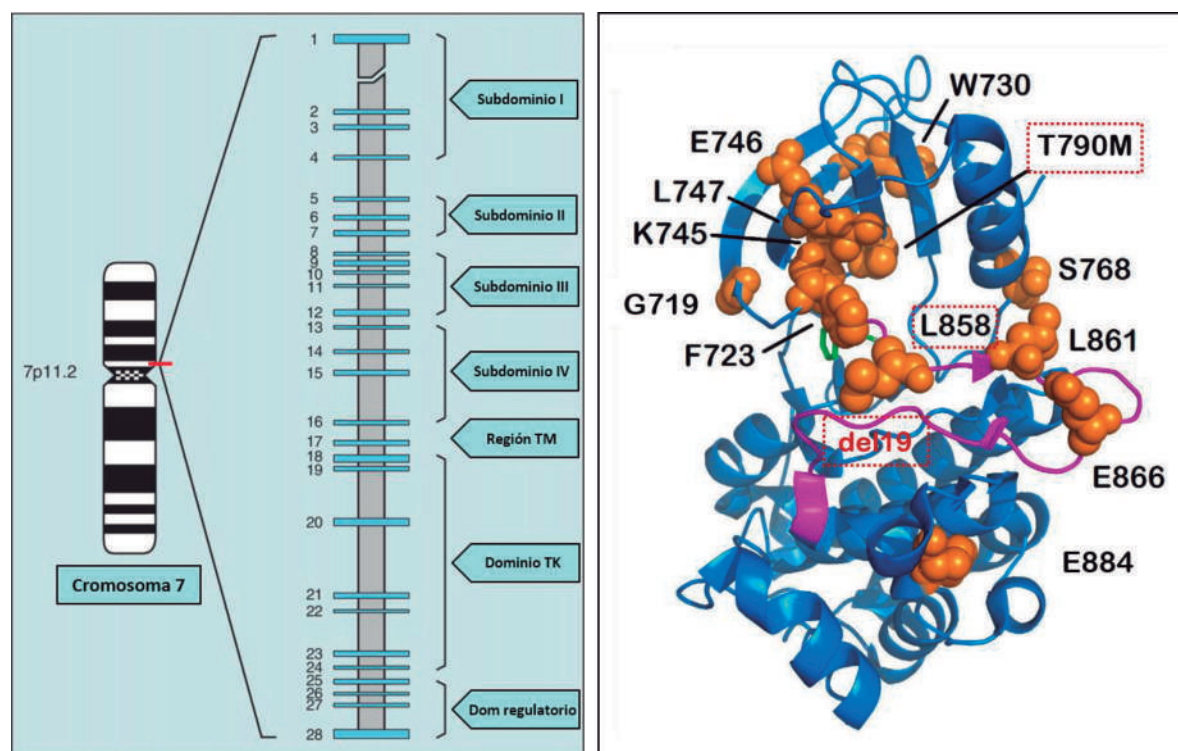


Figura 8. Gen para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB-1 o HER1 en el ser humano). El factor de crecimiento epidérmico es un miembro de la familia de receptores ErbB, una subfamilia relacionada con los receptores tirosina quinasa: EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) y Her 4 (ErbB-4). La proteína codificada por este gen es una glicoproteína transmembrana miembro de la superfamilia de proteínas quinasa que induce dimerización del receptor y la autofosforilación del residuo tirosina para conducir a la proliferación celular. Las mutaciones se enseñan en el modelo cristalográfico.

En dos estudios clínicos fase III se exploró el efecto de la adición de gefitinib a un tratamiento de quimioterapia estándar; ambos estudios recibieron el nombre INTACT (The Iressa NSCLC Trial Assessing Combination Treatment) y utilizaron una dosis de gefitinib entre 250 y 500 mg/día, o placebo más los agentes citotóxicos. Las dosis empleadas de gefitinib se eligieron atendiendo los hallazgos de Giaccone y colaboradores (56), que encontraron que las combinaciones eran seguras y eficaces, sin existir grandes interacciones farmacológicas entre los compuestos. En el estudio INTACT-1 (57) se utilizó la combinación de cisplatino (80 mg/m² día 1) y gemcitabina (1.250 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días), mientras que

en el INTACT-2 (58), se utilizó la combinación de carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (225 mg/m² cada 21 días). La quimioterapia, en ambos casos, se administraba por seis ciclos y el placebo o el gefitinib se mantuvieron hasta el momento de la progresión de la enfermedad. Entre los dos estudios se logró reclutar 2.130 pacientes en menos de un año; a pesar de lo que cabría esperar, ambos estudios fracasaron a la hora de demostrar un aumento significativo en la SG para quienes recibieron gefitinib respecto al control con placebo. Los objetivos secundarios de los dos estudios (SLP y TRG) fueron igualmente negativos, posiblemente por la acción citostática del inhibidor de tirosin-quinasa que pudo reducir el efecto poten-

cial de la quimioterapia al administrarse de manera concomitante (59). Luego, se reportaron los resultados del estudio ISEL (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer) que comparó gefitinib 250 mg/día frente a placebo en pacientes en recaída tras un régimen de quimioterapia con base en platino (60); este experimento clínico incluyó 1.692 pacientes, en él no se documentaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con gefitinib y el de placebo en términos de incremento en la SG (5,6 vs. 5,1 meses; $P = 0,11$), ni siquiera, en la población de sujetos con adenocarcinoma (6,3 vs. 5,4 meses; $P = 0,07$) (60).

Al igual que con el gefitinib, se realizaron varios estudios con erlotinib junto a quimioterapia, en los que se obtuvieron resultados similares. Existen datos de dos grandes estudios clínicos en los que se comparó el erlotinib 150 mg/día frente a placebo en combinación con esquemas basados en platino (la medicación oral se continuó hasta la progresión de la enfermedad). Ambos experimentos fracasaron al no encontrar ningún beneficio para el grupo de pacientes tratados con el inhibidor tirosin-quinasa. El estudio TALENT (Tarceva Lung Cancer Investigation) reclutó 1.172 pacientes a los que se administró cisplatino y gemcitabina utilizando las mismas dosis que en el INTACT-1, con o sin erlotinib sin encontrar diferencias positivas para la SG (43 vs. 44,1 semanas para el grupo que recibió erlotinib y placebo respectivamente; HR 1,06), la SLP, TRG y para la calidad de vida (61).

El segundo estudio se denominó TRIBUTE (Tarceva Responses in Conjunction with Paclitaxel and Carboplatin), en él se aleatorizaron 1.079 pacientes de la misma forma que en el estudio previo, pero el régimen de quimioterapia empleado fue carboplatino más paclitaxel usando las dosis del estudio INTACT-2 (62). La mediana de SG para quienes recibieron erlotinib fue 10,6 meses y para el control 10,5 meses (HR 0.99, IC95% 0,86-1,16; $P = 0,95$),

no hubo diferencias estadísticamente significativas para la SLP ni para la TRG a favor del grupo de intervención, sin embargo, el análisis por subgrupos demostró que los no fumadores que recibieron el inhibidor tirosin-quinasa tuvieron una mayor SG (23 vs. 10 meses; HR 0,49) (63). Este hallazgo, y el reporte de varios casos de respuesta extraordinario con un prolongado control de la enfermedad supuso la presencia de un predictor positivo, lo que hizo que la discusión se concentrará alrededor de la expresión proteica y de la amplificación del gen.

En el año 2004, tres grupos independientes identificaron las mutaciones somáticas en el dominio tirosina-quinasa del gen EGFR en pacientes con respuesta clínica a gefitinib (64-66). Dichas mutaciones no se evidenciaron entre quienes no respondieron y, por tanto, se postuló que este hallazgo podría identificar a los pacientes susceptibles de recibir los inhibidores específicos del EGFR, reversibles y no reversibles (67). Hasta la fecha se han identificado cerca de 300 alteraciones, distribuidas entre las sustituciones de bases (51%), microdeleciones (38%), microdeleciones con microinserciones (microindels, 8%), microinserciones (2%), y modificaciones tipo tandem (1%) (<http://www.egfr.org>). Un análisis que incluyó 809 casos de pacientes con mutaciones permitió determinar que 46% presenta la delección del exón 19 (Glu746_Ala750del), seguida por la mutación puntual del exón 21 (L858R) en 42% de los casos, y en menor proporción, por la mutación del exón 18 (G719L, 6%), y por la presentación basal de la mutación en el exón 20 (T790M) en 3%-7% de los pacientes (<http://www.somaticmutations-egfr.info/NSCLC.html>). Múltiples estudios han confirmado que las mutaciones en el gen EGFR son más frecuentes entre las mujeres de origen asiático, en quienes no se han expuesto al humo por combustión del tabaco (consumo inferior a 100 cigarrillos durante la vida), y entre los que presentan adenocarcinoma, especialmente del tipo lepidico (64).

En los Estados Unidos se ha estimado una incidencia anual de 10.000 - 20.000 casos de carcinoma de pulmón con mutaciones en el gen EGFR, lo que corresponde con el 15% de la población con esta neoplasia. En Europa la incidencia se ha calculado en 16% (68), mientras en Asia podría estar alrededor del 40% (69). Hoy sabemos que la prevalencia en América Latina es del 35%, punto intermedio entre las dos latitudes y que responde a la ancestría de agrupaciones génicas concentradas alrededor de genes aborígenes (70).

En los pacientes con mutaciones, el tratamiento con inhibidores de tirosin-quinasa proporciona una respuesta clínica e imagenológica significativa; Costa y colaboradores integraron la información de cinco estudios que incluyeron 101 pacientes asiáticos tratados con gefitinib en primera línea encontrando una TRG de 80,8%, sin evidenciar inicialmente diferencias entre los sujetos con la delección del exón 19 y la mutación L858R (80,3% vs. 81,8%) (71). La mediana de SLP osciló entre los 7,7 y 12,9 meses y la SG no se alcanzó en cuatro de los cinco reportes, y en el otro fue de 15,4 meses. La administración del inhibidor de tirosin-quinasa resultó segura pues menos de 50% de los pacientes desarrolló una toxicidad cutánea menor y diarrea, y 2% presentó enfermedad pulmonar intersticial. Un estudio homólogo valoró el papel del gefitinib y del erlotinib como intervenciones de primera línea en 121 pacientes tratados en cinco experimentos clínicos realizados en Estados Unidos y Europa (72); la TRG fue de 67%, el tiempo libre de progresión (TLP) de 11,8 meses y la SG de 23,9 meses. En contraposición, los pacientes con la delección del exón 19 tuvieron una mejor SG y TLP respecto de aquellos que presentaron la mutación L858R.

Luego, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) diseñó el registro monográfico de seguimiento SLADB (Spanish Lung Adenocarcinoma

Data Base) que incluyó 2.105 pacientes con adenocarcinoma a partir de 129 centros hospitalarios (73); la mediana del tiempo requerido para la obtención del estudio de las mutaciones del EGFR fue siete días (rango, 5 a 9) y en 350 casos (16.6%) esta prueba fue positiva. Las mutaciones fueron más frecuentes entre las mujeres (69,7%; $P < 0,001$) y en los no fumadores (66%; $P < 0,001$), y 217 sujetos recibieron erlotinib en primera ($N = 113 / 52,1\%$) y segunda línea ($N = 104 / 47,9\%$). La delección del exón 19 y la mutación L858R se detectaron en el tumor y en el suero en 62,2% y 39%, y en 37,8% y 20%, respectivamente. En el grupo de pacientes con enfermedad evaluable ($N = 197$) la TRG fue 70,6% (IC95% 63,8%-76,5%; respuesta completa 12,2% y parcial 58,4%), 19,3% alcanzó la enfermedad estable y 10,2% tuvo progresión de la enfermedad. En paralelo se presentaron los resultados del estudio iPASS (Iressa Pan Asian Study) que permitió la inclusión del gefitinib como tratamiento de primera línea para pacientes con mutaciones del EGFR (74). Este experimento clínico reclutó 1.217 pacientes con adenocarcinoma según una serie de características clínicas como el sexo y el antecedente de exposición al humo por combustión del tabaco (nunca fumadores o exfumadores que hubieran dejado el consumo hace más de 15 años y que éste fuera inferior o igual a 10 paquetes/año). Los sujetos fueron asignados en forma aleatoria a recibir gefitinib 250 mg/día o carboplatino (AUC 5 o 6/paclitaxel 200 mg/m² cada tres semanas); la TRG fue superior en el grupo de sujetos tratados con el inhibidor tirosin-quinasa (43% vs. 32,2% para la quimioterapia con base en platino), el análisis global de la SLP demostró diferencias positivas a favor del gefitinib (5,7 vs. 5,8 meses, HR 0,74, IC 95% 0,65-0,85; $P < 0,0001$), al igual que para la SG (18,6 vs. 17,3 meses, HR 0,91, IC 95% 0,76-1,10). La evaluación del subgrupo de pacientes con mutaciones del EGFR ($N = 261$) demostró una diferencia dramática a favor del gefitinib para la TRG (71,2% vs. 47,3% para la quimioterapia, OR 2,75, IC 95%

1,65-4,60; $P = 0,0001$), la SLP (9,5 vs. 6,3 meses, HR 0,48, IC 95% 0,36- 0,64; $P < 0,0001$) y la SG (no alcanzada vs. 19,5 meses, HR 0,78, IC 95% 0,50-1,20) (74) confirmando el impacto de una sola alteración genómica conductora.

Desde entonces, la introducción de los inhibidores de segunda generación (afatinib y dacomitinib), del único que representa la tercera (osimertinib), y de las combinaciones con quimioterapia y bevacizumab o ramucirumab han transformado la historia natural de la enfermedad (75). Recientemente, se informaron los resultados finales del estudio FLAURA que incluyó pacientes con cáncer de pulmón EGFR con mutaciones comunes (Ex19del/L858R) y adecuado estado funcional. Se incluyeron sujetos con enfermedad metastásica cerebral estable que no tuvieron requerimiento de esteroides por más de dos semanas. La población se dividió para recibir osimertinib (N=279) o gefitinib/erlotinib (N=277). Los sujetos se estratificaron por el tiempo de mutación y la raza, y se permitió el entrecruzamiento tras la confirmación de la progresión y la positividad para la mutación T790M. El desenlace principal fue la SLP y la SG se definió como un criterio de evaluación coprimario. La tasa de entrecruzamiento fue del 25% y tras alcanzar el 58% de la madurez de la información se documentó una reducción en el riesgo de progresión del 54%. La mediana de SG para el osimertinib y los inhibidores de primera generación fue de 38,6 meses (IC 95% 34,5-41,8) frente a 31,8 meses (IC 95% 26,6-36,0), respectivamente (HR 0,79, $P=0,0462$). De igual forma, las tasas de SG a 12, 24 y 36 meses fueron 89, 83 y 74% vs. 59, 54, y 44%, respectivamente. Durante el seguimiento, se produjeron 155 (56%) muertes en los brazos de osimertinib vs. 166 (60%) en el comparador. Los eventos adversos ocurrieron en el 98% de los pacientes en ambas cohortes; de estos, el 42% fueron de grado ≥ 3 con osimertinib y el 47% con los inhibidores del EGFR de primera generación. Además, la toxicidad que lle-

vó a la interrupción de la intervención se produjeron en el 15% de los pacientes tratados con osimertinib frente al 18% de los pacientes tratados con gefitinib o erlotinib (75,76).

La revolución (2010 – 2020)

En la última década se han identificado cerca de 20 blancos moleculares potencialmente modulables en cáncer de pulmón de células no pequeñas. Después del EGFR, el primer protagonista fue ALK, y la evolución del conocimiento permitió confirmar el desempeño de los inhibidores específicos de múltiples conductores, todos con mayor impacto vs. el uso de la quimioterapia (Figura 9).

ALK en cáncer de pulmón como ejemplo de la oncología de precisión

El ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase, CD246, NBLCT3) es un gen que codifica un receptor de tirosin quinasa que pertenece a la superfamilia de los receptores de insulina, parece estar implicado en el desarrollo primitivo del sistema nervioso central y genera una proteína transmembrana de 1620 (180 kDa) aminoácidos formada por un dominio extracelular que incluye un péptido señal amino terminal y un segmento intracelular con un espacio yuxtapuesto que acoge el lugar de unión para el sustrato 1 del receptor y un dominio carboxiterminal. El receptor se identificó por primera vez en 1994 como parte de la traslocación T (2;5) asociada a la mayoría de los linfomas anaplásicos de células grandes (4,5); su identidad se reveló gracias a la creación de una proteína quimérica vía traslocación entre cromosomas (2;5) (p23;q35) que generó un elemento de fusión NPM (Nucleofosmina)-ALK. Las características globales del receptor no se conocieron hasta 1997 cuando se determinó que la región extracelular contiene una combinación única de dominios conocidos como MAM (meprin, A5 protein and receptor

protein tyrosine phosphatase mu) y LDLa (low-density lipoprotein class A) (77). Desde entonces, se han generado múltiples referencias que resaltan la importancia de las alteraciones en este gen, asociado con el desarrollo de patologías como el cáncer de pulmón ($\approx 5\%$), el tumor miofibroblástico inflamatorio (50%), los linfomas cutáneos (2%-30%), neuroblastoma (6%-8%), cáncer de tiroides (6%), cáncer de mama (2%-4%) y carcinoma de esófago ($\approx 1\%$) (77). En paralelo, se han diseñado y evaluado inhibidores del ALK de origen natural como las estauroporinas o los inhibidores de la HSP90 (Hit Shock Protein 90), que no son específicos ni potentes; posteriormente, se incluyeron 9 subtipos diferentes de moléculas sintéticas pequeñas, incluyendo las aminopirimidinas (crizotinib), diaminopirimidinas, las piridisoquinolinas, pirrolopirasoles, los indolocarboles, una pirrolopirimidina, una dianilino pirimidina, y dos moléculas sin estructura claramente definidas (78). Después de una década contamos con tres compuestos de segunda generación en uso (ceritinib, alectinib y brigatinib), y uno de tercera generación (lorlatinib).

Los resultados prometedores del estudio fase I de crizotinib (79) condujeron rápidamente al estudio PROFILE 1007 que comparó crizotinib con pemetrexed o docetaxel como segunda línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con el reordenamiento de ALK después de progresar a un tratamiento previo con base en platino (80). El desenlace primario fue la mediana para la SLP que resultó en 7,7 y 3,0 meses para el inhibidor de tirosin-quinasa y la quimioterapia (HR 0,49, $P < 0,001$), respectivamente (justo antes, el crizotinib había recibido la aprobación acelerada por la FDA el 26 de Agosto de 2011). En secuencia, el estudio PROFILE 1014 valoró la eficacia del crizotinib en comparación con la combinación de platino/pemetrexed como primera línea de intervención (81). La SLP en el grupo expuesto al inhibidor de tirosin-quinasa fue 10,9 meses en comparación con 7,0 meses para quienes recibieron quimioterapia estándar (HR 0,45, $P < 0,001$), y la TRG fue del 74 y 45% para el crizotinib y la combinación con base en platino, respectivamente. De igual for-

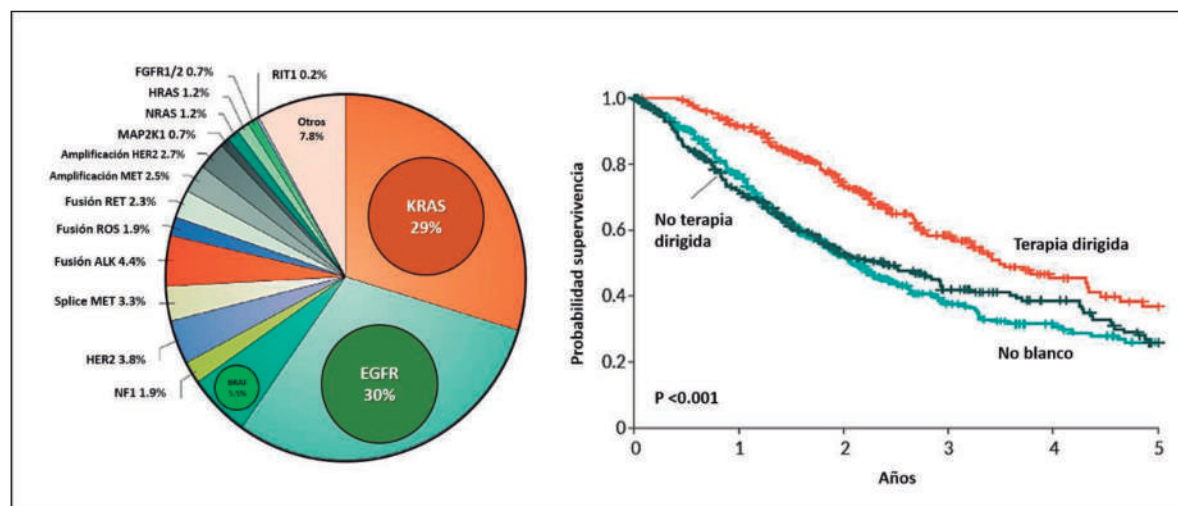


Figura 9. Distribución de mutaciones conductoras en cáncer de pulmón de células no pequeñas (modificado con autorización de Skoulidis F y colaboradores. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. Nature Rev Cancer. 2019;19(9):495-509.) e impacto en la SG del tratamiento dirigido vs. no dirigido a (adaptado con autorización de Kris M y colaboradores. Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs. JAMA. 2014;311(19):1998-2006.).

ma, la administración del crizotinib se asoció con una reducción significativa de los síntomas derivados de la enfermedad, más impacto en la calidad de vida. Como resultado, y después del cambio en la historia para la población EGFR positiva, el crizotinib se convirtió en el medicamento estándar para el tratamiento de primera línea entre los pacientes con rearreglos de ALK (82). A pesar de que el PROFILE 1014 no incluyó el mantenimiento con pemetrexed, intervención que impactó positivamente el control de la enfermedad en el estudio PARAMOUNT (83), el análisis final de la SG no alcanzó la mediana para los pacientes tratados con crizotinib, y fue de 45,8 meses para quienes iniciaron con la quimioterapia (HR 0,76, $P=0,0978$). En concordancia, la SG a 4 años fue 56,6 y 49,1% para los pacientes tratados con crizotinib y quimioterapia, respectivamente. Después del ajuste del modelo de riesgos proporcionales el grupo de intervención demostró una reducción en el riesgo de muerte del 66% (84).

El uso rutinario del crizotinib desató el desarrollo del alectinib y brigatinib, y recientemente del lorlatinib. El alectinib es un inhibidor de segunda generación con actividad sobre ALK y RET desarrollado en Japón. El estudio fase I/II (N=24) seleccionó como dosis óptima 300 mg c/12h, intervención que demostró en 46 pacientes una TRG del 93,5%, y una tasa de SLP y SG a 3 años del 63 y 78%, respectivamente (85). La eficacia de la dosis de 600 mg c/12 h se evaluó en dos estudios fase II que incluyeron pacientes con resistencia adquirida o intrínseca al crizotinib. El primero (NP28673), reclutó 138 pacientes y mostró una TRG del 50% más una SLP de 8,9 meses (86). El segundo (NP28761), evidenció resultados similares a partir del análisis de 87 pacientes que demostraron una TRG del 48% una SLP de 8,1 meses (87). Los hallazgos prometedores permitieron la aprobación acelerada del alectinib y la transición al diseño y ejecución de los estudios J-ALEX y ALEX, el primero en población japonesa, y el segundo, glo-

bal. El J-ALEX incluyó 207 pacientes, la mediana para la SLP fue 34,1 meses y 10,2 para el crizotinib en primera línea ($P < 0,0001$) (88). El estudio ALEX comparó alectinib con crizotinib reclutó 303 pacientes (incluidos aquellos con enfermedad asintomática del SNC) que fueron asignados de forma aleatoria a recibir alectinib 600 mg c/12 h o crizotinib 250 mg c/12 h. La SLP en el grupo de alectinib fue superior al de crizotinib (34,8 meses frente a 10,9 meses, HR 0,50; $P < 0,001$) (89). A pesar de la disparidad de dosis del alectinib, ambos estudios ALEX mostraron una superioridad evidente del inhibidor de segunda generación sobre el crizotinib (90). Conjuntamente, el alectinib demostró una elevada tasa de respuesta cerebral (64% y 22% respuesta completa) con una mediana de control basal en el sistema nervioso central del 36% a los 12 meses (91). En secuencia, se identificó que el alectinib tenía actividad contra la mutación gatekeeper L1196M. La Figura 10 ilustra la rápida respuesta reflejo del uso del alectinib en un paciente con extenso compromiso visceral y ganglionar por un adenocarcinoma de pulmón ALK positivo.

Brigatinib, otro inhibidor de ALK de segunda generación, se diferencia de otros en su amplia gama de propiedades inhibitoras contra varias mutaciones asociadas a resistencia. El brigatinib inhibe eficazmente ALK y ROS1, y también puede revertir la resistencia a EGFR mediada por la presencia de las comutaciones C797S-T790M. Diversos estudios sobre líneas celulares han permitido demostrar que la potencia del brigatinib *in vitro* e *in vivo* es 12 veces mayor que la del crizotinib. También se demostró que el brigatinib tiene capacidad inhibitoria sobre las 17 mutaciones secundarias de ALK, incluyendo la G1202R (92). Después de superar la fase I/II, el estudio fase IIB ALTA incluyó 222 pacientes resistentes a crizotinib, entre los cuales el 74% también había recibido quimioterapia. La TRG fue 54% y la SLP fue 12,9 meses, superior a la descrita para el ceritinib y el alectinib en segunda línea (93).

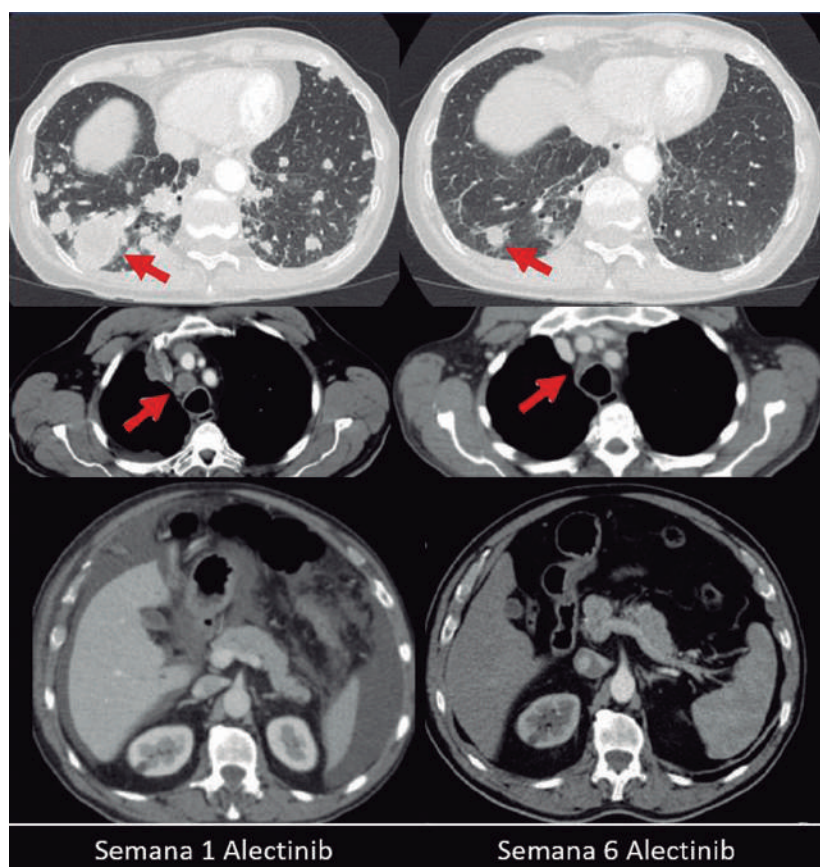


Figura 10. Paciente con adenocarcinoma de pulmón ALK positivo con extenso compromiso tumoral ganglionar mediastinal, pleuropulmonar y peritoneal que logró respuesta parcial máxima tras 6 semanas de exposición al alectinib.

Con base en los resultados del estudio ALTA-1L que incluyó 275 pacientes, se consideró la transición del brigatinib a primera línea, en particular, después de conocer el análisis interino preplaneado que encontró que los pacientes expuestos al inhibidor de segunda generación alcanzan una reducción en el riesgo de progresión del 51% respecto del crizotinib. Entre aquellos con metástasis cerebrales de novo, la reducción en el riesgo de progresión o muerte fue del 80%. Después de un año de tratamiento, el 67% de los pacientes expuestos al brigatinib permaneció libre de progresión, en comparación con el 43% de aquellos tratados con crizotinib y la mediana de SLP aún no había sido alcanzada por el brigatinib mientras fue de 9.8 meses

para el de crizotinib. La TRG para el inhibidor de segunda generación fue del 71%, en comparación con el 60% alcanzado con el crizotinib. A pesar de la diferencia negativa para los efectos adversos grado 3 (8%) y por la neumonitis en una mínima proporción de pacientes (3%), el beneficio con el brigatinib fue consistente entre las poblaciones, con especial énfasis en aquellos que debutan con alta carga de enfermedad y extensión al sistema nervioso central (94).

Lorlatinib, es un inhibidor ALK de tercera generación, fue diseñado específicamente para controlar las mutaciones que impulsan la resistencia y penetrar la barrera hematoencefálica. Este inhibidor de tirosin-

quinasa macrocíclico de ALK y ROS1 revierte incluso la mutación G1202R (95,96). Las fases iniciales de demostraron una alta eficacia del lorlatinib en pacientes ALK positivos previamente tratados y con extensión al sistema nervioso central (97); en este segmento, la TRG fue 46% y la mediana de duración de la respuesta (DoR) fue 12,4 meses. Además, el análisis de muestras pareadas de líquido cefalorraquídeo (LCR) y plasma mostró una alta penetración del fármaco a nivel cerebral donde la relación media de la concentración plasmática de lorlatinib fue 0,75 (75%), superior a la relación notificada del crizotinib (0,03). Sobre la base de la fase I y los datos de la II, se otorgó al lorlatinib una aprobación acelerada en la FDA el 2 de noviembre de 2018. En un reciente ensayo global fase II, lorlatinib demostró una alta actividad intracraneal en pacientes con diagnóstico de novo, que habían recibido crizotinib u otros inhibidores de segunda generación (CC). En el estudio se incluyeron 276 pacientes que fueron asignados a seis cohortes (EXP1-6) sobre la base de la terapia previa utilizada, siendo el criterio principal de evaluación la TRG y la respuesta órgano específica a nivel cerebral.

Entre los pacientes sin tratamiento previo (EXP1), la respuesta objetiva se logró en 27 de 30. Tres pacientes de esta cohorte tenían lesiones cerebrales basales logrando una respuesta intracraneal del 66,7%. La TRG en el subgrupo de pacientes pretratados con crizotinib fue 33% y 39% para aquellos expuestos a 2 o 3 inhibidores previos. Recientemente, Shaw y colaboradores presentaron los resultados finales del estudio CROWN que comparó al lorlatinib con el crizotinib en 296 pacientes ALK positivos (98). Los resultados demostraron que el 78 y 39% de los pacientes no presentaban progresión de la enfermedad al año con el lorlatinib y el crizotinib, respectivamente (HR 0,28, P <0,001). En adición, la TRG para la población general fue 76% con el inhibidor de tercera generación y 58% con el crizotinib, y del 82%

entre aquellos con metástasis cerebrales expuestos al lorlatinib (71% de respuesta completa). Los eventos adversos más comunes con el lorlatinib fueron hiperlipidemia, edema, aumento de peso, neuropatía periférica y efectos cognitivos.

Los hallazgos de esta secuencia de experimentos clínicos son el mejor reflejo de los notables cambios que ha sufrido el cáncer de pulmón de células no pequeñas en la última década. La selección de las intervenciones y su mejor secuencia siguen ahora un patrón basado en los perfiles de resistencia valorado por secuenciación de siguiente generación (NGS) (Tabla 4).

La confirmación en vida real viene de estudios como el IFCT-1302 CLINALK (N=209) que demostró que la exposición a los inhibidores del ALK de segunda y tercera generación impactó positivamente la SLP posterior al crizotinib (mediana 25 meses), y la SG a partir del diagnóstico de la enfermedad metastásica que alcanzó los 89,6 meses (7,4 años). Este periodo temporal sigue el comportamiento de una enfermedad crónica, diferenciando la biología de los pacientes ALK del resto de los adenocarcinomas de pulmón, incluso en presencia de metástasis cerebrales o en el caso de presentar más de 3 órganos comprometidos por metástasis al momento del diagnóstico (99). La Figura 11 demuestra el impacto en la SG madura reproducida por ese estudio.

Todo cambia, nada es (evolución del tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas)

El cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés) representa entre el 12 y 15% de todos los casos de cáncer de pulmón, y se distingue del cáncer de pulmón de células no pequeñas por su agresividad biológica, alta tasa mitótica, y desarrollo temprano de metástasis, con especial énfasis en el sistema nervioso central (40%) (100). Durante las últimas dos

Tabla 4. Patrones de resistencia dependientes de ALK según el perfil de los diversos medicamentos de 1 a 4ª generación. Ejemplo versátil de oncología de precisión en relación a la ejecución dinámica de biopsias (líquidas o de tejido) para la toma de decisiones.

Clasificación	1ª generación	2ª generación			3ª generación	4 generación	
Inhibidor ALK	Crizotinib	Ceritinib	Alectinib	Brigatinib	Lorlatinib	Entrectinib	Ensartinib
Blancos terapéuticos	ALK ROS1 MET	ALK ROS1 IGF1R IR	ALK GAK LTK RET	ALK EGFR ROS1	ALK ROS1	NTRK 1, 2 y 3 ALK ROS1	ALK ROS1 MET AXL
Mutaciones de resistencia sensibles	L1198F	I1171T/N L1196M S1206C/Y G1269AVS	L1152P/R C1156Y/T F1174C/L/V L1196M S1206C/Y G1269AVS	I1151T L1152P/R C1156Y/T F1174C/L/V L1196M G1202R G1269AVS	I1151T L1152P/R C1156Y/T I1171T/N/S F1174C/L/V L1196M G1202R S1206R E210K G1269AVS	C1156Y/T L1196M	C1156Y/T L1196M
Mutaciones de resistencia no reversibles	I1151T L1152P/R C1156Y/T I1171T/N/S F1174C/L/V V1180L L1196M G1202R S1206C/Y E210K G1269A/S	I1151T L1152P/R C1156Y/T F1174C/L/V G1202R	I1171T/N/S V1180L G1202R	E210K S1206C E120K D1203N	L1198F C1156Y	G1202R	ND

décadas, el patrón de presentación del SCLC ha seguido una tendencia constante, teniendo enfermedad limitada y extendida el 43 y 57%, respectivamente (101). En 1973, el 1,5% de todos los pacientes con enfermedad extendida por SCLC alcanzaron 2 años de supervivencia. Este número aumentó a 4,6% en 2000 y fue 4,9% en 2015, lo que implicó una variación positiva del 3,4% en 47 años (102).

Oze y colaboradores analizaron los desenlaces de 10.262 pacientes con enfermedad extendida por SCLC incluidos en 52 estudios clínicos y 110 brazos de quimioterapia, intervenciones que posicionaron

la combinación de cisplatino o carboplatino más etopósido como el estándar de tratamiento en primera línea desde 1985. La integración de los datos también encontró que las combinaciones con base en platino modificaron la supervivencia libre de progresión (SLP) sin afectar la supervivencia global (SG). A partir de 1990, la ganancia temporal estimada con la introducción de la quimioterapia clásica fue de 0,63 días/año, resultado que también se vio influenciado por el estado funcional de los pacientes y el uso de la radioterapia holocraneal profiláctica (103). La Figura 12 ilustra el mínimo impacto de la investigación en la historia de SCLC hasta 2019.

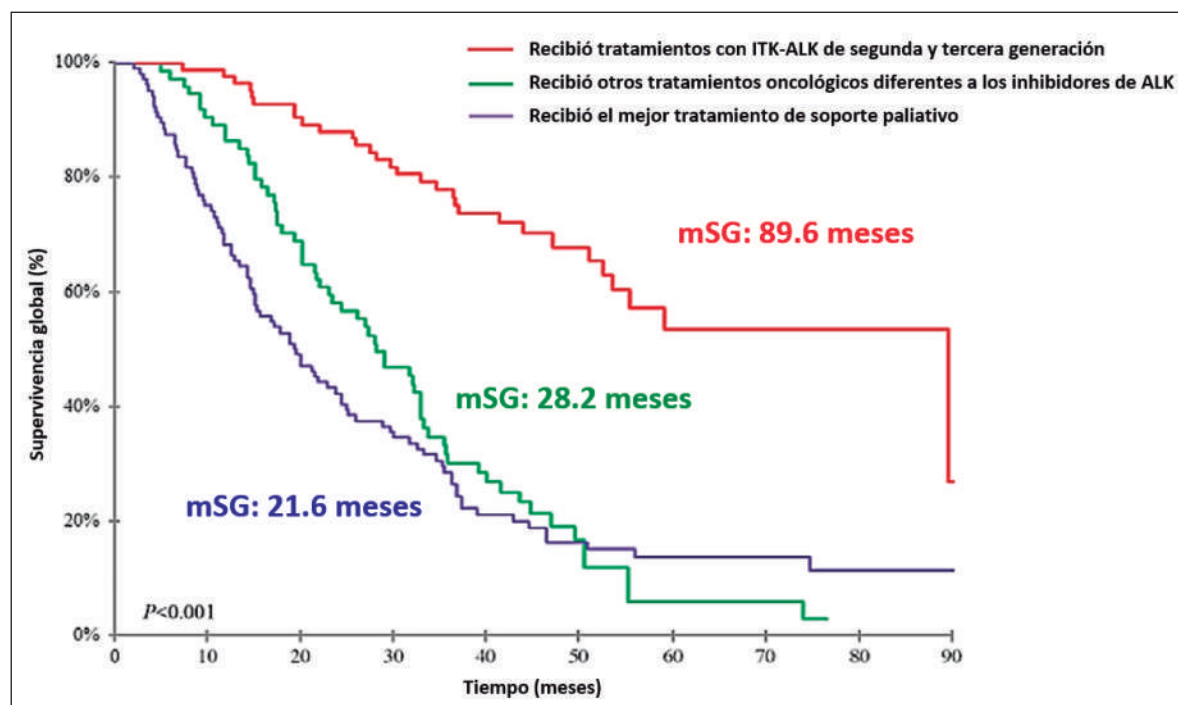


Figura 11. Supervivencia global de los pacientes ALK positivos tratados con múltiples líneas de intervención incluyendo 2 o más inhibidores de tirosin-quinasa. La SG alcanzó una mediana de 89.6 meses en el grupo expuesto a los medicamentos de segunda y tercera generación. Modificado con autorización de Duruisseaux M, Besse B, Cadranet J, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget*. 2017;8(13):21903-21917.

La evaluación integrada de diversos estudios usando inmunoterapia como parte del tratamiento de primera línea para la enfermedad extendida por SCLC demostró a partir de 5 estudios fase III (IMpower-133, CASPIAN, KEYNOTE-604, CheckMate-451 y Reck 2016)) y uno fase IIB (ECOG-ACRIN 5161) que incluyeron en conjunto 3.609 pacientes, un impacto significativo en la SG, con una reducción del riesgo de muerte a 3 años del 16% (HR para la SG 0,84, IC 95% 0,78-0,90). La gran mayoría de los pacientes que participaron fueron hombres (2.382 sujetos), usualmente fumadores (95%) con una mediana de edad para el diagnóstico de la enfermedad de 64 años. El mayor beneficio sobre la SG se encontró para los inhibidores de PD-L1 (especialmente, atezolizumab $p < 0,0001$), hallazgo que también se man-

tuvo en el análisis meta-analítico de la SLP (SLP, $p < 0,00001$). Adicionalmente, la ganancia global en SG osciló alrededor de los 3 meses, sin diferencia en la tasa de respuesta global (TRG) reflejando la quimiosensibilidad del SCLC, y consecuentemente la elevada respuesta en el grupo control (104).

El impacto descrito para la inmunoterapia en el estudio IMPower-133 demostró después de una mediana de seguimiento de 13,9 meses, que la SG fue mayor en el grupo que recibió carboplatino, etopósido y atezolizumab (CE+Atezolizumab) (mediana 12,3 meses; IC 95% 10,8-15,9) vs. el control expuesto a placebo (mediana 10,3 meses; IC 95% 9,3-11,3). El análisis estratificado para la mortalidad demostró una reducción del riesgo del 30% (IC 95% 0,54-0,91;

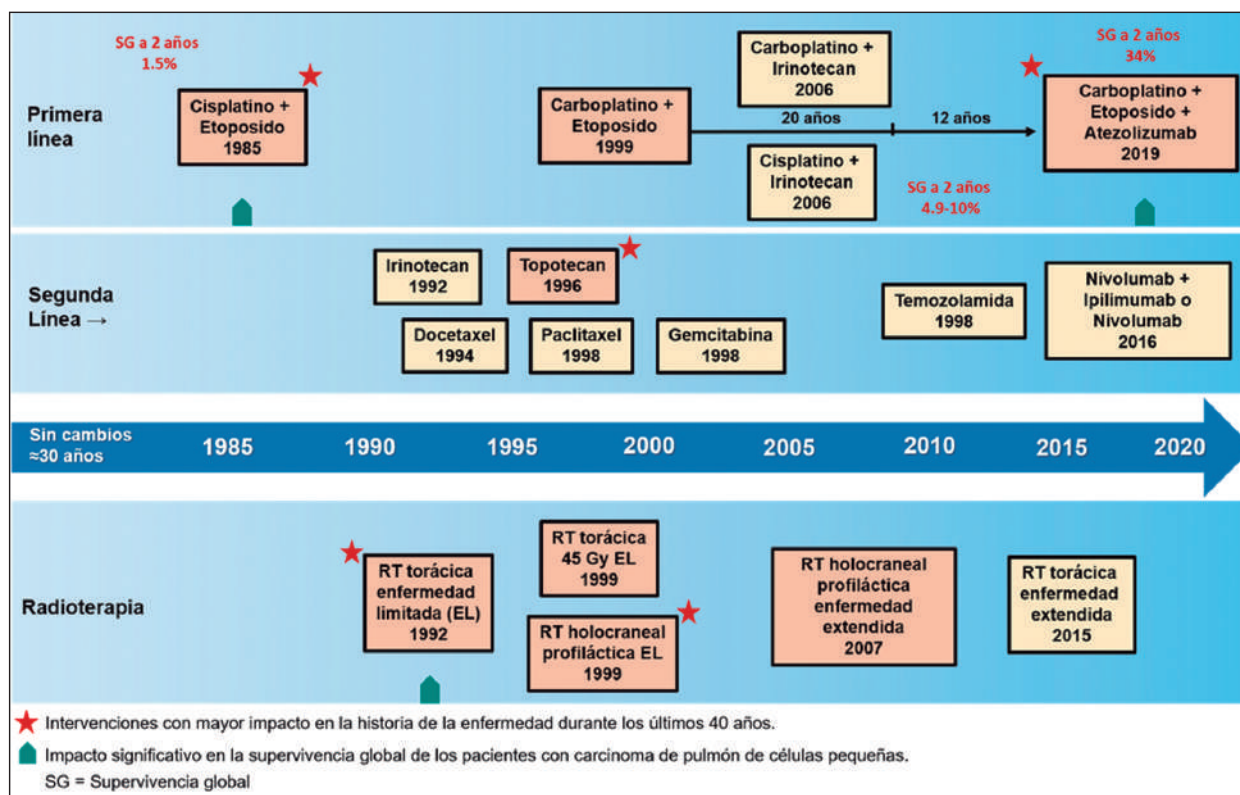


Figura 12. Cronología de los avances terapéuticos para el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, por su sigla en inglés). Esta línea de tiempo ilustra la escasez de nuevas opciones de tratamiento para los pacientes con SCLC durante las últimas tres décadas. Los recuadros sombreados en rojo representan las terapias estándar de atención que han sido aprobadas por la FDA y la EMA; los cuadros sombreados en amarillo representan terapias que han sido recomendadas por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN, Estados Unidos), pero que no cuentan con suficiente evidencia para considerarlas como estándar. Desde 1985 y hasta 2019, el régimen de quimioterapia con cisplatino y etopósido se mantuvo como el tratamiento sistémico de primera línea estándar para el manejo de los pacientes con SCLC y enfermedad extendida. Los regímenes posteriores, en los que el carboplatino o el irinotecan sustituyen al cisplatino o al etopósido, respectivamente, tienen una eficacia comparable, pero diferentes perfiles de toxicidad y han sido probados especialmente en población asiática. En 2019, y después de 35 años sin impactos notables en el curso de la enfermedad, se aprobó un nuevo modelo terapéutico que incluyó la combinación de carboplatino, etoposido y atezolizumab. Este nuevo régimen de tratamiento modificó notablemente la perspectiva de supervivencia a largo plazo. Las terapias de segunda línea que se recomiendan en las guías de la NCCN incluyen los inhibidores de la topoisomerasa, taxanos, agentes alquilantes y, desde 2016, la inmunoterapia. Sin embargo, la única intervención que agregó un beneficio real en este escenario ha sido la inmunoterapia. Para el SCLC que se presenta con enfermedad limitada (EL), se recomienda el uso temprano de la radioterapia en conjunto con quimioterapia, clásicamente a una dosis de 45 Gy administrada en 30 fracciones de 1,5 Gy dos veces al día (durante el curso de 3 semanas). De igual forma, y a pesar de la controversia, sigue en uso la irradiación craneal profiláctica (PCI). Recientemente, también se demostró que la radioterapia torácica proporciona algún beneficio en pacientes con enfermedad extendida que han respondido satisfactoriamente al tratamiento sistémico (Figura modificada con autorización de Gill J, Cetnar JP, Prasad V. A Timeline of Immune Checkpoint Inhibitor Approvals in Small Cell Lung Cancer. Trends Cancer. 2020 Sep;6(9):736-738. doi: 10.1016/j.trecan.2020.05.014. Epub 2020 Jun 29. y Sabari JK, Lok BH, Laird JH, et al. Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2017 Sep;14(9):549-561. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.71. Epub 2017 May 23.).

P=0,007) siendo la tasa de supervivencia global a un año del 51,7% en el grupo de atezolizumab y del 38,2% en el grupo de placebo (105). La información actualizada en 2019 demostró que la adición del atezolizumab al régimen clásico de quimioterapia con base en platino aumentó la supervivencia a 18 meses hasta 34%, 1,6 veces más que el control. Este hallazgo permitió identificar que cerca de la tercera parte de los pacientes expuestos al atezolizumab serían largos supervivientes (106).

Para el cierre de información del 24 de Enero de 2019 y con una mediana de seguimiento de 22,9 meses en la población analizada con intención de tratamiento (373 pacientes) se encontró un número mayor de largos supervivientes en el grupo de CE+Atezolizumab (n=61, 33,5%; IC 95% 26,7-40,9) vs. el de CE+Placebo (n=39, 20,4%; IC 95% 14,9-26,8). Cabe anotar que en el grupo expuesto al atezolizumab el IC para esta distribución fue el doble que para el placebo. Algunas de las características que se asociaron con una mejor supervivencia fueron la edad, el sexo, el estado funcional basal (ECOG), los niveles de LDH y la ausencia de enfermedad cerebral (107). Estos datos fueron confirmados por el análisis para la población de pacientes que iniciaron el mantenimiento con atezolizumab y placebo, ya que los pacientes expuestos al anti-PD-L1 tuvieron una mediana de SG de 15,7 meses vs. 11,3 meses del placebo, diferencia a favor de una ganancia en SG de 4,4 meses.

En concordancia con los resultados del estudio IM-Power-133 se encuentran los hallazgos de Durvalumab, en particular porque confirman el papel de la inmunoterapia como estándar de tratamiento en conjunto con la combinación CE en SCLC. En el estudio NCT01693562 (estudio fase I/II) los pacientes con enfermedad extendida recibieron Durvalumab 10 mg/kg cada 2 semanas después de una mediana de 2 líneas de tratamiento previo. La mayoría de los efectos adversos fueron 1 o 2 y la ORR fue del 9,5%.

Tras la demostración de seguridad, el Durvalumab demostró eficacia en el entorno de primera línea. El estudio CASPIAN fue un experimento clínico fase III, aleatorizado y abierto que demostró una ventaja en la SG para la combinación de Durvalumab más CE en comparación con la quimioterapia estándar (108). El estudio tenía tres brazos de tratamiento, los dos mencionados previamente, y la combinación de Durvalumab más Tremelimumab, un inhibidor de CTLA-4. En 2019, se informaron los datos de la SG para el brazo CE+Durvalumab en comparación con el régimen CE (108). El CASPIAN demostró una mejora significativa en la SG con una mediana de 13 meses en comparación con 10,3 meses para la quimioterapia sola, lo que representó una reducción del riesgo de muerte del 27% de muerte de 0,73 (HR 0,73, IC 95% 0,50-0,91; P=0,0047) (109). La razón de riesgo para la PFS fue de 0,78 (IC 95% 0,65-0,94), y la mediana para el grupo de tratamiento fue 5,1 meses frente a 5,4 meses del control. Esta información es análoga a la descrita extensamente para el IMpower-133.

Referencias

1. Wong MCS, Lao XQ, Ho KF, Goggins WB, Tse SLA. Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status. *Sci Rep.* 2017 30;7(1):14300.
2. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med.* 2020;383(7):640-649.
3. Nwagbara UI, Ginindza TG, Hlongwana KW. Lung cancer awareness and palliative care interventions implemented in low-and middle-income countries: a scoping review. *BMC Public Health.* 2020;20(1):1466.
4. Adler I. Primary Malignant Growths of the Lungs and Bronchi. London: Longmans, 1912:22.
5. Ochsner A. My first recognition of the relationship of smoking and lung cancer. *Prev Med* 1973;2:611-14.
6. Wilks S, Bettany GT. A biographical history of Guy's Hospital. London: Ward, Lock, Bowden. 1892.
7. Timmermann C. A History of Lung Cancer The Recalcitrant Disease. Palgrave Macmillan, London. 2015
8. Müller FH. Tabakmissbrauch und Lungencarcinom. *Zeitschrift für Krebsforschung* 1939;49:57-85.

9. Schairer E, Schöniger E. Lungenkrebs und Tabakverbrauch. *Zeitschrift für Krebsforschung* 1943;54:261–9.
10. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc.* 1950;143(4):329–36.
11. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. *BMJ* 1954;1:1451–5.
12. Hammond EC, Horn D. The relationship between human smoking habits and death rates: a follow-up study of 187,766 men. *JAMA* 1954;155:1316–28.
13. Brosch A. Theoretische und experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese und Histogenese der malignen Geschwülste. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1900;162:32–84.
14. Roffo AH. Durch Tabak beim Kaninchen entwickeltes Carcinom. *Zeitschrift für Krebsforschung* 1931;33:321.
15. Proctor RN. *The Nazi War on Cancer*. Princeton: Princeton University Press, 1999.
16. Wynder E, Graham EA, Croninger AB. Experimental production of carcinoma with cigarette tar. *Cancer Res* 1953;13:855–66.
17. Beyond Any Doubt. *Time* 1953;60–3.
18. Lewton LC. Substances present in tobacco smoke which are irritating to the nose and their removal by a new process. 1932.
19. Hilding AC. On cigarette smoking, bronchial carcinoma and ciliary action. *New Engl J Med* 1956;254:1155–60.
20. Auerbach O, Forman JB, Gere JB, Kassouny DY, Muehsam GE, Petrick HJ et al. Changes in the bronchial epithelium in relation to smoking and cancer of the lung. *New Engl J Med* 1957;256:97–104.
21. Roffo AH. Krebszeugendes Benzpyren gewonnen aus Tabakteer. *Zeitschrift für Krebsforschung* 1939;49:588–97.
22. Fishel JB. Study of Cigarette Smoke [internet]. *Legacy.library.ucsf.edu.1947* [consultado 14 noviembre 2020]. Disponible en: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/esa20e00>
23. Proctor RN. *Golden Holocaust: Origins of the Cigarette Catastrophe and the Case for Abolition*. Berkeley: University of California Press, 2011.
24. Proctor RN. Tobacco and the global lung cancer epidemic. *Nat Rev Cancer* 2001;1:82–6.
25. Proctor RN. The history of the discovery of the cigarette-lung cancer link: evidentiary traditions, corporate denial, global toll. *Tob Control.* 2012 Mar;21(2):87–91.
26. Bates, Michael, ed. *Bronchial Carcinoma: An Integrated Approach to Diagnosis and Management*. Berlin: Springer, 1984.
27. Bleehe NM. Lung cancer—still a long road ahead. *Br J Cancer.* 1990 Apr;61(4):493–494.
28. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest.* 1986;89(4 Suppl):225S–233S.
29. Carlei G, Carlei F, Cantone A, et al. Cisplatin-Cyclophosphamide-Mitomycin combination chemotherapy with supportive care vs. supportive care alone for treatment of metastatic non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:794–800.
30. Rapp E, Pater JL, Willan A, Cormier Y, Murray N, Evans WK et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer—report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 1988;6:633–641.
31. Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Blum RH, Green MD, Mason B et al. Combination chemotherapy vs. single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1989;7(11):1602–1613.
32. Crawford J, O'Rourke M, Schiller JH, Spiridonidis CH, Yanovich S, Ozer H et al. Randomized trial of vinorelbine compared with fluorouracil plus leucovorin in patients with stage IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:2774–2784.
33. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin vs. cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:122–130.
34. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, von Pawel J, Cormier Y, Gatzemeier U et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 16:2459–2465.
35. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, Presant CA, Grevstad PK, Moynour CM et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin vs. vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 2001 Jul 1; 19(13):3210–8.
36. Schiller JH, Harrington D, Belani CP. Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(2):92–8.
37. Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA, et al. Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(16):3025–34.
38. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F et al. Randomized phase III trial of

- docetaxel vs. vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2000;18(12):2354-62.
39. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel vs. best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18(10):2095-103.
40. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed vs. docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004; 22(9):1589-97.
41. Shepherd FA, Rodrigues-Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-132.
42. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22(11):2184-91.
43. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2542-50.
44. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAL). *Ann Oncol.* 2010;21(9):1804-1809.
45. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3543-51.
46. Monica V, Scagliotti GV, Ceppi P, Righi L, Cambieri A, Saviozzi S et al. Differential thymidylate synthase expression in different variants of large-cell carcinoma of the lung. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7547-7552.
47. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening the new-born animal. *J Biol Chem* 1962; 237: 1555-62.
48. Cohen S, Carpenter G, King L. Epidermal growth factor receptor protein kinase interactions. Copurification of receptor and epidermal growth factor-enhanced phosphorylation activity. *J Biol Chem* 1980; 255: 4834-42.
49. De Larco JE, Todaro GJ. Epithelioid and fibroblastic rat kidney cell clones: epidermal growth factor (EGF) receptors and the effect of mouse sarcoma virus transformation. *J Cell Physiol* 1978; 94: 335-42.
50. Ushiro H, Cohen S. Identification of phosphotyrosine as a product of epidermal growth factor-activated protein-kinase in A-431 cell membranes. *J Biol Chem* 1980; 255: 8363-5.
51. Burgess AW, Cho HS, Eigenbrot C, Ferguson KM, Garrett TP, Leahy DJ et al. An open-and-shut case? Recent insights into the activation of EGF/Erb receptors. *Mol Cell.* 2003; 12: 541-52.
52. Grunwald V, Hidalgo M. Developing inhibitors of the epidermal growth factor receptor for cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:851-67.
53. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001;2:127-37.
54. Downward J, Yarden Y, Mayes E, et al. Close similarity of epidermal growth factor receptor and verb-B oncogene protein sequences. *Nature* 1984;307:521-7.
55. Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12:7232-41.
56. Giaccone G, González-Larriba JL, van Oosterom AT, Alfonso R, Smit EF, Martens M et al. Combination therapy with gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, gemcitabine and cisplatin in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol.* 2004;15:831-8.
57. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: A phase III trial-INTACT 1. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):777-84.
58. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: A phase III trial-INTACT 2. *J Clin Oncol.* 2004;22:785-94.
59. Giaccone G. The role of gefitinib in lung cancer treatment. *Clin Cancer Res.* 2004;10(12 Pt 2):4233s-4237s.
60. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues J, Ciuleanu T, von Pawel J et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet.* 2005;366(9496):1527-37.
61. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, Brennscheidt U et al. Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2007;25(12):1545-52.
62. Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A et al. TRIBUTE-A phase III trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel (CP) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(25): 5892-9.
63. Miller V, Herbst RS, Hermann R. Long survival of never smoking non-small cell lung cancer (NSCLC) pa-

- tients (pts) treated with erlotinib HCl (OSI-774) and chemotherapy: sub-group analysis of TRIBUTE. *J Clin Oncol.* 2004;22(14 suppl):7061.
64. Paez JG, Jänne 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):1497-1500.
 65. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto R, 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.
 66. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from 'never smokers' and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(36):13306-11.
 67. Jänne PA. Challenges of detecting EGFR T790M in gefitinib/erlotinib-resistant tumours. *Lung Cancer.* 2008;60:3-9.
 68. Sirera R, Catot S, González-Larriba JL, Masutti T, Moran T, Camps C et al. Customizing erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer patients harboring EGFR mutations. *ESMO* 2008.
 69. Mok T, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu D, Saijo N, et al. Phase III, randomised, open-label, first-line study of gefitinib vs. carboplatin / paclitaxel in clinically selected patients with advanced nonsmall-cell lung cancer (IPASS). *ESMO*, 2008.
 70. Arrieta O, Cardona AF, Martín C, et al. Updated Frequency of EGFR and KRAS Mutations in NonSmall-Cell Lung Cancer in Latin America: The Latin-American Consortium for the Investigation of Lung Cancer (CLICaP). *J Thorac Oncol.* 2015;10(5):838-843.
 71. Costa DB, Kobayashi S, Tenen DG, Huberman MS. Pooled analysis of the prospective trials of gefitinib monotherapy for EGFR-mutant non-small cell lung cancers. *Lung Cancer* 2007; 58: 95-103.
 72. Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M, et al. First-line gefitinib vs. first-line chemotherapy by carboplatin (CB-DCA) plus paclitaxel (TXL) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR mutations: A phase III study (002) by North East Japan Gefitinib Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27:8016.
 73. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(10):958-67.
 74. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-57.
 75. Scodes S, Cappuzzo F. Determining the appropriate treatment for different EGFR mutations in non-small cell lung cancer patients. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(6):565-576.
 76. Bo Cheng, Shan Xiong, Caichen Li, et al. An annual review of the remarkable advances in lung cancer clinical research in 2019. *J Thorac Dis.* 2020;12(3): 1056–1069.
 77. Barreca A, Lasorsa E, Riera L, Machiorlatti R, Piva R, Ponzoni M et al. Anaplastic lymphoma kinase in human cancer. *J Molec Endocrinol.* 2011;47(1):R11-23.
 78. Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, et al. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2010;46(10):1773-80.
 79. Solomon B, Varella-Garcia M, Camidge DR. ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4(12):1450-4Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010 ;363(18):1693-703.
 80. Saw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib vs. chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368(25):2385-94.
 81. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib vs. chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2167-77.
 82. Chuang JC, Neal JW. Crizotinib as first line therapy for advanced ALK-positive non-small cell lung cancers. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(5):639-41.
 83. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed vs. placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2895-902.
 84. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Vs. Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2251-2258.
 85. Seto T, Kiura K, Nishio M, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):590-8.
 86. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: A phase II global study. *J Clin Oncol.* 2016;34(7):661–668.
 87. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):234-242.
 88. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib vs. crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017 ;390(10089):29-39.

89. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, ALEX Trial Investigators. Alectinib vs. Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829-838.
90. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol*. 2019;14(7):1233-1243.
91. Mok TSK, Shaw AT, Camidge RD, et al. The updated OS and safety data from the randomised, phase III ALEX study of alectinib (alc) vs. crizotinib (crz) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *Ann Oncol*. 2019;30(Supplement_5):v607.
92. Zhang S, Anjum R, Squillace R, et al. The Potent ALK Inhibitor Brigatinib (AP26113) Overcomes Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models. *Clin Cancer Res*. 2016;22(22):5527-5538.
93. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):1683-1696.
94. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib vs. Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2027-2039.
95. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, 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.
96. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1590-1599.
97. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2018-2029
98. Duruisseaux M, Besse B, Cadranet J, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget*. 2017;8(13):21903-21917.
99. Saltos A, Shafique M, Chiappori A. Update on the Biology, Management, and Treatment of Small Cell Lung Cancer (SCLC). *Front Oncol*. 2020;10:1074.
100. Albain KS, Crowley JJ, Le Blanc M, Livingston RB. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: An analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol*. 1990;8(9):1563-1574.
101. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006;24(28):4539-44.
102. Oze I, Hotta K, Kiura K, et al. Twenty-seven years of phase III trials for patients with extensive disease small-cell lung cancer: disappointing results. *PLoS One*. 2009;13(4):e7835.
103. Landre T, Chouahnia K, Guetz GD, et al. Immune Checkpoint Inhibitor plus Chemotherapy vs. Chemotherapy alone as first line for Extensive-Stage-Small-Cell-Lung-Cancer: a meta-analysis. *ESMO 2020 (Poster 1799)*
104. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al; IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2220-2229.
105. Reck M, Liu SV, Mansfield AS, et al. IMpower133: Updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl 5):v710-v711.
106. Liu SV, Horn L, Mok T, et al. IMpower133: Characterisation of long-term survivors treated first-line with chemotherapy ± atezolizumab in extensive-stage small cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(suppl_4):S974-S987.
107. Huang C, Gan GN, Zhang J. IMpower, CASPIAN, and more: exploring the optimal first-line immunotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*. 2020 Jun 5;13(1):69.
108. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al; CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide vs. platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929-1939.

Recibido: Diciembre 01, 2020

Aceptado: Diciembre 15, 2020

Correspondencia:

Oscar Arrieta

oscararrietaican@gmail.com

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO: UNA PERSPECTIVA HISTÓRICA

Juan Esteban García-Robledo¹

Resumen

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

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

HEAD AND NECK CANCER: A HISTORICAL PERSPECTIVE

Abstract

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

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

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

Introducción

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

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

Evidencia del cáncer en la literatura antigua

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

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

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

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

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

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

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

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

Evolución del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello

Era premoderna (1500-1900)

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



Figure 1. Écraseur clásico utilizado en la época premoderna

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

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

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

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

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

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

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

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



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

Era moderna (1900-1990)

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

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

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

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

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

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

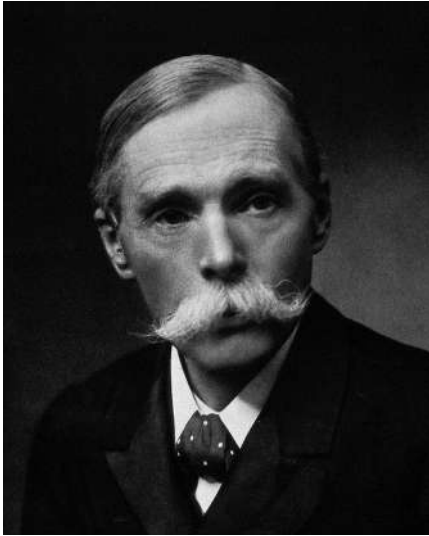


Figura 3. Sir Henry Butlin (1845-1912), cirujano de cabeza y cuello británico

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

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

Quimioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Inhibición del checkpoint inmunológico en el cáncer de cabeza y cuello

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

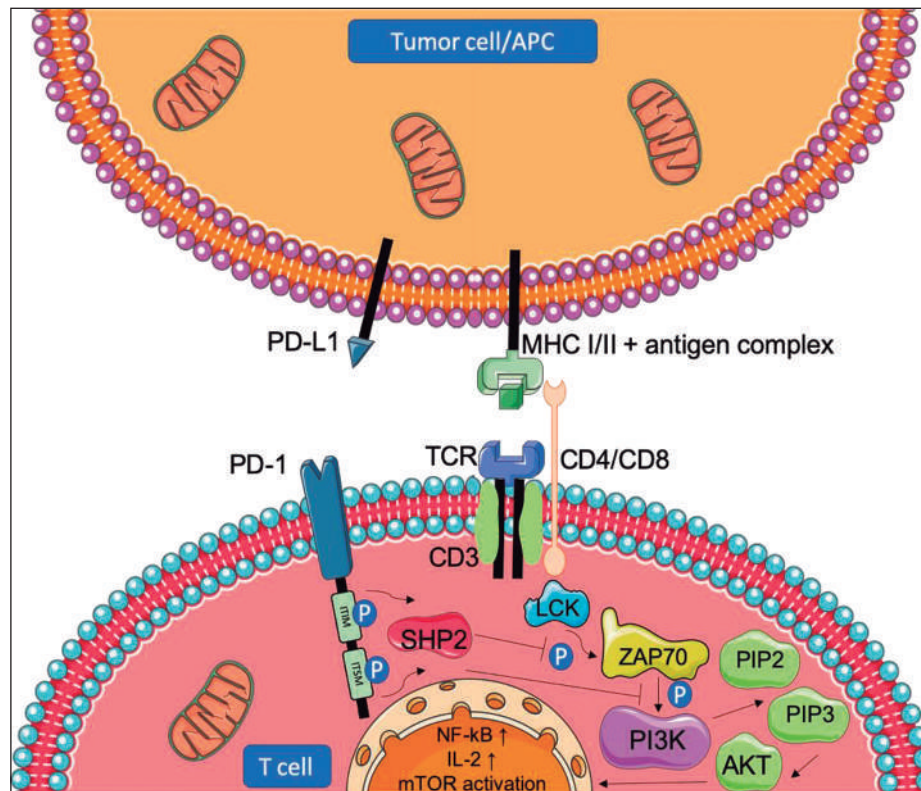


Figure 4. Ilustración que retrata la vía de señalización asociada a la interacción entre PD-1 en el linfocito T y PD-L1 en la célula tumoral.

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

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

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

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

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

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

Nuevas terapias en desarrollo

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

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

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

Conclusión

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

Agradecimientos

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

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

Referencias

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

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

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

Recibido: Noviembre 10, 2020

Aceptado: Diciembre 02, 2020

Correspondencia:

Juan Esteban García-Robledo
juanesmd23@gmail.com

MELANOMA: MÁS ALLÁ DE LA HISTORIA

Sergio Andrés Mejía Espinosa¹, Maycos Leandro Zapata Muñoz²

Resumen

El cáncer de piel es uno de los más prevalentes a nivel mundial y el melanoma corresponde al 2%, pero es responsable de la mayor tasa de mortalidad. Su historia se remonta hasta Hipócrates, sin aportes relevantes desde el siglo V a. C. hasta el año 1700. En adelante y hasta el siglo XXI se describieron múltiples avances, principalmente en el manejo quirúrgico de la enfermedad temprana, hasta llegar al estándar actual. La enfermedad avanzada, sin embargo no tuvo ningún desarrollo importante hasta la década de 1970, con el uso de la quimioterapia. No obstante, el hito más importante en la historia del melanoma correspondió al desarrollo de la inmunoterapia, la era de la genómica y el desarrollo de medicamentos dirigidos a mutaciones específicas, todos estos con alto impacto en supervivencia.

Palabras clave: *Melanoma; cáncer de piel; inmunoterapia; cirugía; estadificación; metástasis.*

MELANOMA: BEYOND HISTORY

Abstract

Skin cancer is one of the most prevalent worldwide and melanoma corresponds to 2% but it is responsible for the highest mortality rate. Its history dates back to Hippocrates, without relevant contributions from the 5th century BC to the year 1700. From then on until the 21st century, multiple advances were described, mainly in the surgical management of early disease, until reaching the current standard. Advanced disease, however, did not have any major development until the 1970s, with the use of chemotherapy. However, the most important milestone in the history of melanoma corresponded to the development of immunotherapy, the genomics era, and the development of drugs targeting specific mutations, all of which have a high impact on survival.

Keywords: *Melanoma; skin cancer; immunotherapy; surgery; staging; metastases.*

¹ Oncólogo Clínico: Hospital San Vicente Fundación y Clínica El Rosario.

² Oncólogo Clínico: Hospital San Vicente Fundación.

*“Y allí en la cercanía del sol
que arde más caliente en lo alto,
hizo que la cera fuera delgada y suave”*

El cáncer de piel es uno de los más prevalentes a nivel mundial. Ocupa el segundo lugar, solo después del cáncer de mama y tiene una incidencia estandarizada por la edad de 10,1 casos por 100.000 habitantes (1). Por su parte, el melanoma corresponde solo a cerca del 2% de los casos de cáncer de piel, pero es responsable de la mayoría de las muertes en dicho grupo (2).

Hoy sabemos que el melanoma maligno comprende múltiples subtipos, cada cual con historia natural y pronóstico diferente. Un claro ejemplo es el melanoma acral, correspondiente al 2-3% de los casos de melanoma en Europa y el subtipo más frecuente en población asiática. Este tiene un peor pronóstico, probablemente por su diagnóstico en estadios más avanzados o por su biología diferente que favorece una mayor agresividad. Su genoma fue secuenciado y publicado en 2020, revelando una alta complejidad (3).

Aunque el conocimiento de esta patología es relativamente nuevo, la historia del melanoma se remonta a varios siglos atrás. Esta revisión pretende comentar algunos hitos en la evolución de esta enfermedad, al igual que discutir la influencia que ha tenido en la historia de la humanidad.

El tumor negro fatal

El problema de Ícaro no fue exponerse al sol, fue querer acercarse a él. En latitudes como la nuestra donde tenemos la misma exposición de luz solar durante el año, no era considerado para nuestros ancestros que la sequía fuera secundaria al efecto del sol, su causante era la ausencia de lluvia. De hecho, por más de 2.400 años la exposición solar se utilizó como medida terapéutica. El sol era siempre un aliado.

No es inusual que la historia de la medicina se remita, en la mayoría de las veces, a las descripciones hechas por los griegos y este caso no es la excepción. Veamos. Hipócrates, en el siglo V antes de Cristo, usaba el término cáncer o carcinoma para describir tumores ulcerados y algunos le atribuyen también, sin mucha certeza, que hacía referencia al melanoma como un “tumor negro fatal”. De igual forma Rufus, alumno de la escuela hipocrática, pero en Turquía, describió diversos tumores cutáneos, entre muchos otros hallazgos anatómicos (4). De la misma época, aproximadamente 2.400 años de antigüedad, pero lejos de Grecia y Turquía, datan los hallazgos arqueológicos más antiguos, correspondientes a siete momias encontradas en Perú. En estas se detectaron lesiones difusas en los huesos, más que nada de extremidades y cráneo que comprometían tanto la tabla interna como externa y el diploë causando lisis parcial del hueso, las cuales se consideraron metastásicas. Además, en la piel de las momias, se reconocieron cerca a los folículos pilosos masas melanóticas redondeadas similares a lesiones satélites de melanoma (5). No obstante, algunos investigadores consideran improbable este hallazgo, argumentando que no hubo confirmación histológica, que fue una mera información descriptiva, sin embargo, estos datos sugieren una prevalencia alta de la enfermedad para la cual no hay mayor explicación (6).

Hasta finales de 1700 en Londres, son pocas las referencias que se encuentran sobre la historia del melanoma. En esa fecha, se le atribuye a John Hunter la resección de un tumor en la mandíbula de un hombre joven, que describió como una “excrecencia fungoide cancerosa” y que se almacenó en el *Hunterian Museum*. A pesar, de que no hay claridad de que Hunter supiera que se trataba de un melanoma, en 1968 el estudio microscópico de la pieza confirmó el diagnóstico y ésta aún se encuentra en el museo (7). En adelante, varios personajes adquieren protagonismo en la historia de la enfermedad. Por Francia,

Rene Laennec, inventor del estetoscopio, desestimó la relación entre el melanoma y la antracosis documentada en autopsias. Además, en 1806 acuñaría el término “melanoso”. En el mismo siglo, Jean Cruveilhier, en un libro de patología de su autoría, realizó las primeras descripciones de melanomas de mano, piel y vulva con dibujos de su autoría; fue el primero en reportar metástasis de melanoma a corazón e intestino delgado (4).

Los rayos UV, víctimas de fuego amigo

Observaciones por más de 500 años sobre el efecto de la exposición solar en diferentes compuestos llevaron a entender su complejidad: no todo podía ser un efecto luminoso y del calor. Una de esas observaciones fue la del químico Karl Wilhem Scheele, quien en 1777, en su ánimo por descubrir nuevos compuestos, expuso cloruro de plata a la luz solar tornándolo negro, luego interpuso un prisma y observó como el rayo violeta al final del espectro causaba con mayor eficiencia el oscurecimiento del compuesto, que aquella luz roja cercana al prisma. Su obsesión por la alquimia desestimó su observación en el espectro de luz y se enfocó en los materiales resultantes de sus experimentos (8).

Durante el siglo XIX los físicos hicieron varias contribuciones tratando de clarificar las propiedades de la radiación solar y las consecuencias en las reacciones fisicoquímicas. Hasta ese punto poco se conocía de su efecto en organismos vivientes. Gran parte de las investigaciones se dirigían hacia la descripción de sus componentes, así como el entendimiento de las reacciones que produce en la materia estos “rayos químicos”(9). En la época victoriana, en la que las tendencias de vestuario y apariencia eran guiadas por los caprichos de las altas cortes, no era bien visto la tonalidad de piel más oscura que el blanco perlado. Además, para esta época, el concepto de

raza tenía un significado importante de jerarquía social. Poder ocultar el tono de piel para distinguirse era obligatorio (10). La exposición al sol era evitada cuando la bruma de la contaminación lo permitía. El conocimiento sobre los efectos de la radiación en los elementos inertes (principalmente los gases) fomentó el desarrollo de la industria de lámparas de arco, indispensables para la iluminación de las grandes ciudades. En 1859 el médico Charcot describió las quemaduras en piel causadas en los trabajadores de las factorías de lámparas de arco. Éstas y otras observaciones llevaron a el dermatólogo alemán Paul Gerson Unna a describir los cambios patológicos causados por la radiación UV en la piel, entre ellos el melanoma de los marineros (11).

La primera mitad del siglo XX, no solo marcó la caída de varias monarquías, sino que asistimos a la redefinición de los estereotipos de belleza que habían regido hasta entonces. En 1920 una imagen de Coco Chanel fue clave para esto. Esta diva de la moda de quien se decía que, con solo una imagen podía desencadenar una tendencia, fue fotografiada en el mediterráneo bronceada bajándose de su lujoso yate. Esto puso de moda el bronceado con todo y que en realidad fue un accidente luego de una exposición solar inadvertida (12). La piel bronceada era símbolo de un estilo de vida en el que la mujer podía estar en exteriores con cada vez menos ropa. Muchos otros factores jugaron en que cada vez fueran más las mujeres que querían tener una piel acariciada por el sol. En los años 30s la televisión a color permitió ver el dorado de los bronceados, volviéndolo motivo de deseo. En la posguerra las emigraciones vacacionales a las playas del mediterráneo y el Caribe, buscando el tono Coco Chanel, determinó como nuevo marcador de estatus social una piel oscura (13).

En efecto, si el renacimiento había privilegiado la piel blanquísima, el siglo XX cambió esa tendencia y los parámetros de belleza: una piel asoleada era

símbolo de estatus y de belleza. Tanta importancia llegó a tener, que si no teníamos la posibilidad de un bronceado natural, la ingeniería de la segunda mitad del siglo XX tenía la solución: las cámaras de bronceado.

Solo hasta 1956, para sorpresa de muchos, no un médico sino un matemático, Henry Lancaster, hizo la primera asociación entre la luz solar y el melanoma. Lancaster observó que el riesgo de presentar la enfermedad estaba directamente asociado con la intensidad de la luz solar a la que se estuviera expuesto, con mayores repercusiones para los pacientes caucásicos. Más tarde, el matemático, en asocio con la Dra Janet Nelsol, describió que el color de la piel, los ojos y el cabello, la textura de la piel y su reacción al sol tenían relación etiológica con el desarrollo de melanoma (14).

A pesar de estas descripciones que sugerían un efecto adverso a la exposición de los rayos UV, fueron más los resultados que mostraban lo contrario, lo cual llevó a un auge de la fototerapia para el tratamiento de diversas enfermedades, principalmente de la piel. Tanta era la buena imagen de la radiación a principios del siglo XX, que fue el motivo para que se concedieran varios Premios Nobel, incluido el de su uso terapéutico otorgado al Dr. Niels Ryberg Finsen.

El problema ya estaba establecido, la piel bronceada estaba arraigada al estilo de vida occidental y las cámaras de bronceo representan una industria de billones de dólares (15). El crecimiento progresivo del cáncer de piel a finales del siglo pasado llevó a campañas que promovían la disminución en la exposición solar, el uso de bloqueadores solares y la restricción en el uso de cámaras de bronceado. A pesar de estas intervenciones, se considera que cerca de 11 millones de estadounidenses continúan usando dispositivos de bronceado (16). Australia, uno de los países con mayor incidencia de melanoma, en 1980

lanza la campaña SunSmart. Esta estrategia ambiciosa que iba desde la educación en etapa escolar, foros comunitarios hasta la evaluación en campos laborales al aire libre, buscaba la disminución en la exposición solar en sitios de trabajo, y logró efectos significativos en la incidencia de la enfermedad (17).

En 1820 en Inglaterra, William Norris, a quien se considera el médico que más aportó en la historia de esta patología, hizo seguimiento durante 3 años a un paciente con lo que denominó “enfermedad fungoide” y a su fallecimiento, en la autopsia, resaltó la importancia de sus tintes oscuros, que asemejó a los de la nuez moscada y la alta propensión a desarrollar metástasis (18). A Norris le llamó la atención que el padre de dicho paciente falleció de un tumor que se desarrolló sobre un lunar y que tanto su paciente, como el hijo de este, tenían múltiples nevus en todo el cuerpo, por lo que sugirió, apoyado en otro caso similar, que probablemente esta patología contara con un componente hereditario y la relación con fototipos bajos; postuló además que su manejo era quirúrgico (4,19). A pesar de la importancia de Norris, fue Robert Carswell, en 1838, el primero en utilizar en una publicación el término melanoma, en un capítulo dedicado a esta enfermedad, en su célebre libro de patología. En él diferenció entre las melanosis verdaderas y las falsas (pseudomelanosis). Las últimas relacionadas principalmente con sustancias asociadas al carbón y a ciertos agentes químicos en sangre. Realizó también descripciones semiológicas de los melanomas y dibujos de estos en piel y metástasis hepáticas y pulmonares (4,7).

En el mismo siglo, Cooper, Paget y Pemberton, hicieron grandes aportes. Samuel Cooper, aseveró que la enfermedad avanzada era intratable. Por su parte, Sir James Paget, describió la fase de crecimiento radial y Oliver Pemberton publicó la primera serie de casos y el primero en un paciente de raza negra, originario de Madagascar (7).

En consonancia con las postulaciones de Norris y Cooper, a finales del siglo, Herbert Snow, cirujano, reforzó la importancia del manejo quirúrgico temprano; adicionalmente sugirió que era necesaria la “extirpación profiláctica de las glándulas linfáticas” para evitar la diseminación de la enfermedad (20). Ya en el siglo XX, otro cirujano, William Handley, dedicado a estudiar la diseminación linfática de enfermedades oncológicas, además de confirmar la importancia del vaciamiento ganglionar, aseguró que eran necesarios márgenes de resección tan amplios como 2 pulgadas de profundidad y una pulgada radial, convirtiéndose en un estándar por lo menos durante medio siglo (21).

En esta misma década hubo gran interés en la inmunología del cáncer, así como en el rol de los interferones en la inmunidad antitumoral y el de la inmunidad en el rechazo de injertos. Se realizaron múltiples publicaciones que daban fe de una alta tasa de regresión espontánea de la enfermedad. Entre ellas la de Tilden Everson, que reportó una serie de 130 casos de pacientes con cáncer y regresión espontánea de éste, bien del tumor primario o de las metástasis. El estudio incluía 12 casos de melanoma. También se realizaron experimentos en modelos murinos, con sueros de pacientes con regresión del melanoma, con resultados negativos que se atribuyeron a la diferencia de los tumores animales y humanos (22). En la misma corriente, pero más tarde, en la década de los 70's, Donald Morton, del National Cancer Institute, retomó la importancia de la inmunidad humoral y celular contra el melanoma, demostró, al igual que otros grupos, que existían antígenos de superficie específicos y llevó a cabo estudios con inyecciones intralesionales de metástasis intradérmicas o subcutáneas con Bacilo de Calmette-Guérin, con resultados exitosos (23).

Este interés en la inmunidad que despierta la enfermedad, se vio opacado por las publicaciones de

Clark y Breslow en los 60's y 70's, respectivamente. Estas además de impacto pronóstico, tienen implicaciones en conductas terapéuticas que se aplican aún en la actualidad. Por su parte, Wallace Clark desarrolló una escala con base en la evaluación histológica del melanoma, conocida como los niveles de Clark, con base en la profundidad del tumor, con impacto en supervivencia, al tiempo que describió diferentes tipos de melanoma y desaprobó la teoría que dictaba que todos los melanomas provienen de nevus (24). Breslow, una década más tarde, demostró que el pronóstico de la enfermedad era función del grosor del tumor, medido como la penetración más profunda en milímetros, lo que posteriormente permitió diferenciar cual sería la población con mayor beneficio de vaciamiento ganglionar (25).

Con base en los datos acumulados a lo largo de la historia, y de forma reciente, se describieron las técnicas de ganglio centinela, se redujeron los márgenes de resección y se publicaron los estudios que demostraron, diferente a lo postulado por Snow y Handley, que no hay beneficio en supervivencia con el vaciamiento ganglionar profiláctico (19, 26-28).

Desde sus inicios, no hubo muchos logros en el tratamiento de la enfermedad avanzada, lo cual derivaba en una alta mortalidad, como siglos atrás lo definió Cooper. Solo hasta la década de 1970 se definió la dacarbazina, un agente alquilante como estándar de tratamiento; sin embargo, esto solo se sustentaba en ensayos fase dos y con bajas tasas de respuesta (cerca al 20%) (29). A pesar de ello y de que los ensayos clínicos que la usaron como comparador en la década de los 90, mostraron tasas de respuesta similares y con una mediana de duración de la respuesta de 6 meses, esta continuó siendo el estándar hasta después del año 2000 (30).

Para nuestra fortuna, ya en la década de los 80's, debido a la descripción de múltiples genes relacio-

nados con cáncer, se retomó el interés en las características clínicas de la enfermedad, y fue ahí cuando se describieron las “Melanoma Families”, con mutaciones germinales hereditarias, que favorecían un mayor riesgo de melanoma y estaban presentes en solo 5-10% de los casos, pero hasta el 40% de ellos, relacionados con mutaciones en *CDKN2A*, explicando casos similares a los descritos por Norris en 1820 (19,23). En la misma década se identificaron por primera vez mutaciones de *NRAS* en células de melanoma, confiriendo un peor pronóstico, además se describieron oncogenes como *CRAF*, *ARAF* y *BRAF* en otros tumores. Solo hasta después del año 2000 se demostró la importancia de *BRAF* en melanoma, al documentar que la sustitución de una valina por ácido glutámico en la posición 600 (inicialmente descrita por error en el codón 599) del exón 15 del *BRAF* (mutación V600E) llevaba a una activación constitutiva de la vía *MAPK*, confiriendo una ventaja selectiva a estas células en cuanto a crecimiento y supervivencia entre otras características tumorales. Más adelante, en la misma década, se describieron otras mutaciones similares en el mismo gen, así como la presencia de mutaciones activadoras específicas de otros subtipos de melanomas, *GNAQ* y *GNA11* en proteínas-G para melanoma uveal o *c-KIT* en melanoma acral (19). No obstante, esto no se tradujo en el desarrollo de alguna terapia sino hasta muchos años después.

Ya en la década de los 90's, el interés en las terapias inmunológicas se había despertado nuevamente, pero los resultados de estudios con quimio-inmunoterapia, que incluían el uso de interleucina 2 y de interferones en asociación con dacarbazina, no mostraron beneficio en supervivencia sobre la quimioterapia sola, a pesar de las mayores tasas de respuesta obtenidas con la combinación (31). No obstante, a mediados de la década del 2000, se retomó la teoría de los antígenos de superficie, sobre la que ya había experimentado Morton 30 años atrás, que sugería

que estos deberían ser capaces de generar una respuesta inmune efectiva frente al tumor. En este caso, se demostró que eran necesarias señales coestimuladoras, que eran inhibidas por *CTLA4*, generando la hipótesis de que el bloqueo de esta molécula podía promover actividad antitumoral mediada por linfocitos T *CD4* y *CD8*. Los ensayos fase I y II, en varios tipos de tumores, mostraron resultados prometedores, especialmente en melanoma se documentaron mayores tasas de respuesta y reacciones inmunológicas, que favorecieron la realización de múltiples ensayos fase II, con avances sorprendentes e inesperados en supervivencia (32), lo que llevó al desarrollo de ensayos fase III que confirmaran los resultados obtenidos.

Así, en 2010 se publicaron en el *New England Journal of Medicine* los resultados del primer ensayo en varias décadas, en mostrar beneficio en supervivencia global en pacientes con melanoma metastásico (33). En los años ulteriores, se publicaron múltiples estudios con la misma molécula, con resultados parecidos; además se desarrollaron otros medicamentos con mecanismos de acción similares, conocidos con inhibidores de puntos de chequeo. Estos hallazgos valieron para que la revista *Science* publicara un número especial respecto a la inmunoterapia en cáncer, como el “Progreso del año” (34).

Así lo vivió el expresidente estadounidense Jimmy Carter, cuando en agosto de 2015, fue diagnosticado con melanoma luego de la resección de una masa hepática metastásica. Estudios adicionales revelaron también metástasis cerebrales. Luego de la cirugía y radioterapia sobre las lesiones en cerebro, se sometió a tratamiento con uno de los medicamentos recientemente probados, un inhibidor de punto de chequeo, pembrolizumab, aprobado apenas en septiembre de 2014 por la FDA para el tratamiento de melanoma metastásico. Se logró en el expresidente respuesta completa a nivel cerebral, según comentó en un

comunicado del Carter Center (35). Este efecto del tratamiento era novedoso para la época, similar a la historia del expresidente, otras respuestas excepcionales se habían logrado con terapias previas como el uso de citocinas o ipilimumab. Los descubrimientos realizados en el año 2000, respecto a la importancia del BRAF, derivaron en el desarrollo de múltiples terapias dirigidas al control de las células con dicha mutación, con resultados asombrosos, parecidos a los descritos con inmunoterapia (36,37).

Hoy conocemos pacientes con melanoma metastásico en quienes se logra una desaparición completa de la enfermedad y tienen supervivencias superiores a 5 años. El desarrollo de medicamentos continúa, las terapias inmunológicas y dirigidas ahora se experimentan como combinación, se estudian nuevas mutaciones y se desarrollan medicamentos para uso cada vez más tempranos y una velocidad avasalladora. El futuro del melanoma y de los pacientes que lo padecen es incierto, pero atreverse a decir la palabra cura no suena descabellado.

Referencias

1. Cancer today [Internet]. Gco.iarc.fr. 2020 [consultado 25 octubre 2020]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Linares MA, Zakaria A, Nizran P. Skin Cancer. *Prim Care*. 2015;42(4):645-59.
3. Newell F, Wilmott JS, Johansson PA, Nones K, Addala V, Mukhopadhyay P et al. Whole-genome sequencing of acral melanoma reveals genomic complexity and diversity. *Nat Commun*. 2020;11(1):5259.
4. Alonso CE, Salerni GE. Breve historia del melanoma. De Hipócrates a Handley. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2016;44(1):64-67.
5. Urtega O, Pack GT. On the antiquity of melanoma. *Cancer*. 1966;19(5):607-10.
6. Lowenstein EJ. Paleodermatoses: lessons learned from mummies. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(6):919-36.
7. Ezra N, Rabie J. The advent of a novel diagnosis: melanoma through the ages. *Skinmed*. 2010;8(3):172-4.
8. Our Bookshelf. *Nature*. 1923;112(2823):823-4.
9. Jonah CD. A Short History of the Radiation Chemistry of Water. *Radiat Res* [Internet]. 1995 [consultado 2 noviembre 2020];144(2):141-147. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/3579253?seq=1>
10. Bolt C. Race and the Victorians. En: Eldridge CC, editor. *British Imperialism in the Nineteenth Century*. London: Macmillan Education UK; 1984 p.126-47.
11. Hockberger PE. A history of ultraviolet photobiology for humans, animals and microorganisms. *Photochem Photobiol*. 2002;76(6):561-79.
12. Aldahan AS, Shah VV, Mlacker S, Nouri K. Sun Exposure in History. *JAMA Dermatol*. 2016;152(8):896-896.
13. Tanning Through The Years: A History Of Bronze | Tips For Tanning [Internet]. 2018 [consultado 02 noviembre 2020]. Disponible en: <http://www.tipsfortanning.com/tanning-through-the-years-a-history-of-bronze/>
14. Lancaster HO, Nelson J. Sunlight as a cause of melanoma; a clinical survey. *Med Just*. 1957;44(14):452-6.
15. Le Clair MZ, Cockburn MG. Tanning bed use and melanoma: Establishing risk and improving prevention interventions. *Prev Med Rep*. 2016;3:139-44.
16. Lazovich D, Choi K, Vogel RI. Time to Get Serious About Skin Cancer Prevention. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 2012;21(11):1893-901.
17. Sinclair C, Foley P. Skin cancer prevention in Australia. *Br J Dermatol*. 2009;161(Suppl 3):116-23.
18. Silvers DN, Gorham JD. Observations on a melanoma by William Norris, M.D. a country practitioner of the early 19th century. *Am J Dermatopathol*. 1982;4(5):421-4.
19. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KSM. A brief history of melanoma: from mummies to mutations. *Melanoma Res*. 2012;22(2):114-22.
20. Neuhaus SJ, Clark MA, Thomas JM. Dr. Herbert Lumley Snow, MD, MRCS (1847–1930): The Original Champion of Elective Lymph Node Dissection in Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(9):875-8.
21. The Bunterian Lectures on the pathology of melanotic growths in relation to their operative treatment. *Lancet*. 1907;169(4363):996-1003.
22. Everson TC. Spontaneous regression of cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 1964;114(2):721-35.
23. Lee C, Collichio F, Ollila D, Moschos S. Historical review of melanoma treatment and outcomes. *Clin Dermatol*. 2013;31(2):141-7.
24. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The Histogenesis and Biologic Behavior of Primary Human Malignant Melanomas of the Skin. *Cancer Res*. 1969;29(3):705-27.
25. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970;172(5):902-8.

26. Wheatley K, Wilson JS, Gaunt P, Marsden JR. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A meta-analysis and Bayesian probability evaluation. *Cancer Treat Rev.* 2016;42:73-81.
27. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2211-22.
28. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer NH, Berking C, et al. Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel Node. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):3000-8.
29. Costanza ME, Nathanson L, Lenhard R, Wolter J, Colsky J, Oberfield RA, et al. Therapy of malignant melanoma with an imidazole carboxamide and bis-chloroethyl nitrosourea. *Cancer.* 1972;30(6):1457-61.
30. Yang AS, Chapman PB. The History and Future of Chemotherapy for Melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(3):583-x.
31. Sasse AD, Sasse EC, Clark LG, Clark OAC. Chemimmunotherapy vs. chemotherapy for metastatic malignant melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(2):CD005413.
32. Hoos A, Ibrahim R, Korman A, Abdallah K, Berman D, Shahabi V, et al. Development of Ipilimumab: Contribution to a New Paradigm for Cancer Immunotherapy. *Semin Oncol.* 2010;37(5):533-46.
33. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-23.
34. Couzin-Frankel J. Cancer Immunotherapy. *Science.* 2013;342(6165):1432-3.
35. Jimmy Carter [Internet]. American Association for Cancer Research (AACR). 2020 [consultado 3 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.aacr.org/patients-caregivers/progress-against-cancer/jimmy-carter/>
36. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626-36.
37. Larkin J, Asciert P, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M et al. Combined Vemurafenib and Cobi-metinib in BRAF-Mutated Melanoma. *New Engl J Med.* 2014;371(20):1867-1876.

Recibido: Noviembre 06, 2020
Aceptado: Noviembre 11, 2020

Correspondencia:
 Sergio Andrés Mejía Espinosa
 s.mejiae@gmail.com

HISTORIA DEL TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLINFOIDES DESDE LA QUIMIOTERAPIA AL TRASPLANTE Y TERAPIA CELULAR

Autores: Beatriz Wills Sanín¹; Alexandra Gómez Arteaga²

Resumen

Algunos de los avances más importantes en el campo de la hematología maligna incluyen el desarrollo de la quimioterapia, el trasplante de médula ósea y la introducción de la terapia celular. En conjunto, estas terapias han mejorado significativamente el pronóstico de pacientes con enfermedades hematolinfoides.

Inicialmente el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) fue recibido con una mezcla de escepticismo, entusiasmo y decepciones. Inicialmente fue necesario superar distintas barreras, incluyendo las diferencias inherentes entre la inmunología de animales y humanos, el rechazo del injerto y la enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Los desenlaces médicos y las altas tasas de mortalidad por recaída en los primeros trasplantes frenaron, en primera instancia, la investigación del TCMH. Sin embargo, gracias a la determinación de diferentes pioneros, el TCMH pasó de ser una opción experimental con disponibilidad limitada a ser una terapia que hoy en día beneficia aproximadamente 50.000 pacientes anualmente con distintos desórdenes hematológicos que de otro modo serían fatales.

En la actualidad el TCMH tiene una variedad de aplicaciones médicas más allá de las neoplasias hematológicas, incluyendo síndromes de falla medular, tratamiento de tumores sólidos, hemoglobinopatías, enfermedades autoinmunes, trastornos hereditarios del metabolismo e incluso enfermedades infecciosas como el virus de inmunodeficiencia humano (VIH)(1). Además la terapia celular, específicamente las células T con receptores de antígeno quimérico (CAR- T) es uno de los avances más importantes del tratamiento de las enfermedades neoplásicas hematológica. Este artículo revisará la perspectiva histórica del tratamiento de las neoplasias hematolinfoides desde la quimioterapia, TCMH y la terapia celular.

Palabras clave: *Historia de la quimioterapia; trasplante de células madre hematopoyéticas; terapia celular; CAR- T.*

-
- 1 MD. Fellow en Hematología y Oncología. Memorial Sloan Kettering Cancer Center, División de Hematología y Oncología, Ciudad de Nueva York, Nueva York.
 - 2 MD. Profesor Asistente. División de Hematología y Oncología Weill Cornell Medicine, New York-Presbyterian Hospital, Ciudad de Nueva York, Nueva York.

HISTORY OF THE TREATMENT OF HEMATOLYMPHOID NEOPLASMS FROM CHEMOTHERAPY TO TRANSPLANTATION AND CELL THERAPY

Abstract

Some of the most important advances in the field of malignant hematology include the development of chemotherapy, bone marrow transplantation, and the introduction of cell therapy. Together, these treatment modalities have significantly improved the prognosis of patients with hematolymphoid diseases.

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was initially greeted with a mixture of skepticism, enthusiasm, and disappointment. Initially, several barriers had to be overcome, including the inherent differences between animal and human immunology, graft rejection, and graft-vs.-host disease (GVHD). Medical outcomes and high relapse mortality rates in the first transplants stopped HSCT research in the first place. However, thanks to the determination of different pioneers, HSCT went from being an experimental option with limited availability to being a therapy that today benefits approximately 50,000 patients annually with different hematological disorders that would otherwise be fatal.

Additionally, HSCT currently has a variety of medical applications beyond hematologic malignancies, including bone marrow failure syndromes, treatment of solid tumors, hemoglobinopathies, autoimmune diseases, inherited metabolic disorders, and even infectious diseases such as the human immunodeficiency virus. (HIV) (1). Furthermore, cell therapy has made recent and impactful implications in the treatment of hematologic malignancies of B cell origin. This article will review the historical perspective of the treatment of hematolymphoid neoplasms from chemotherapy, and; HSCT and cell therapy

Keywords: *History of chemotherapy; bone marrow transplant; cell therapy; CAR-T.*

Historia de la quimioterapia para el manejo de las neoplasias hematológicas

En 1845, J. H. Bennett describió la proliferación anormal de leucocitos en sangre (2). Luego, en 1847, R. C. Virchow observó ciertas características en sangre que denominó leucemia (3), del griego *leukos* cuyo signifi-

cado es blanco. En 1860, cuando Biermer reportó la incidencia alarmante de la leucemia infantil, se abrieron las puertas para el desarrollo de medicamentos contra el cáncer. El término quimioterapia surgió en 1909 cuando P. Ehrlich desarrolló el medicamento para la sífilis *Salvarsan* 606; la intención en ese entonces era tratar enfermedades a partir de sustancias químicas (4).

Inadvertidamente, las guerras han llevado a desarrollos importantes en la hematología. Los inicios del trasplante de medula ósea surgieron a partir del proyecto Manhattan y con ello la explosión de la bomba atómica durante la Segunda Guerra Mundial. El ataque en el puerto de Bari en Italia por parte de Alemania, liberó gas mostaza ocasionando toxicidades hematológicas severas y muertes en más de mil soldados y residentes expuestos (Figura 1). Posteriormente, L. S. Goodman y A. Gilman utilizaron la mostaza nitrogenada para tratar cánceres hematológicos como la leucemia y el linfoma en 1946, permitiendo crear un modelo experimental para el desarrollo de diferentes agentes alquilantes (5).

Poco después del descubrimiento de la mostaza nitrogenada, Sidney Farber (Figura 2) en Boston, con el apoyo del químico Yellapragada Subbarow, demostró que la aminopterina, un compuesto relacionado con el ácido fólico, producía remisiones en niños con leucemia aguda al inhibir la replicación del ADN (6). Este medicamento fue el predecesor del metotrexato, usado frecuentemente en la actualidad.

Durante las décadas de 1940 y 1950, la quimioterapia se basó en el uso exclusivo de un único agente como



Figura 1. Gas mostaza. Bari, Italia. Obtenido Mondadori, 1945.



Figura 2. Sidney Farber con un paciente. Obtenido de <http://www.danafarberbostonchildrens.org/why-choose-us/hystory-and-milestones.aspx>

pilar para el tratamiento de la leucemia. Por ejemplo, en 1951 G. B. Elion descubrió el efecto antitumoral de la 6-mercaptopurina. Luego, en 1955 el Centro de Servicio Nacional de Quimioterapia del Cáncer Estadounidense estudió a gran escala diferentes sustancias químicas sintéticas, productos de fermentación y derivados de plantas como posibles agentes quimioterapéuticos. Estos esfuerzos llevaron al desarrollo de varios tipos de fármacos como el 5-fluorouracilo, que C. Heidelberger sintetizó en 1957, y el derivado vegetal vincristina, desarrollado en 1958 (7).

Leucemia linfocítica aguda y la introducción de la quimioterapia combinada

En la década de 1960 se introdujo la quimioterapia con múltiples agentes, lo que permitió vencer la resistencia a agentes únicos y así aumentar drásticamente la supervivencia de pacientes con enfermedades hematológicas. En 1964, E. Frei y E. Freireich utilizaron un régimen de combinación de múltiples fármacos quimioterapéuticos en niños con leucemia (8). La primera quimioterapia combinada de dosis alta se denominó

“VAMP”; comprendía vincristina, ametofterina (metotrexato), mercaptopurina y prednisona. Sin embargo, este régimen de quimioterapia de combinación de dosis alta tuvo graves efectos adversos, lo que impulsó ensayos clínicos adicionales para alcanzar una combinación de fármacos con mejor perfil toxicológico (9). En 1965 se introdujo el régimen conocido como POMP (6-mercaptopurine vincristina, metotrexato, y prednisona) que hoy en día continua utilizándose como terapia de mantenimiento en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) (10).

No hay duda de que el tratamiento de la (LLA) ha sido un éxito sobresaliente. La LLA fue el primer cáncer que entró en remisión con quimioterapia. La euforia inicial que produjeron los resultados esperanzadores en el tratamiento de la LLA se atenuó cuando se evidenciaron las recaídas testiculares y en el sistema nervioso central. Inicialmente se utilizaron la irradiación craneal y el metotrexato intratecal. Aunque estas modalidades son efectivas para prevenir las recaídas, también se asociaron con toxicidades cognitivas significativas (11). En la actualidad, en pacientes con enfermedad de bajo riesgo y ausencia de enfermedad residual mínima (definida como $<0,01\%$ de células leucemia en la médula ósea) se puede evitar el uso de irradiación craneal sin alterar las tasas de curación (12). Hoy en día, 90% de los niños en países occidentales son sobrevivientes a largo plazo.

La historia de la leucemia promielocítica aguda

La historia de la leucemia promielocítica aguda (LPMA), una variante de la leucemia mieloide aguda (LMA), es otro avance notable en el tratamiento de la leucemia. La LPMA se describió en 1957 por Leif K. Hillested (13). La inducción con danorubicina no fue exitosa y por el contrario, los pacientes fallecieron a consecuencia de hemorragias y coagulopatías severas. En 1981, Theodore R. Breitman indujo la diferencia-

ción de promielocíticos agudos de leucemia con ácido retinoico (14). Christine Chomienne, luego demostró los efectos diferenciadores del ácido trans retinoico (ATRA) en células de leucemia promielocítica aguda *in vitro* y, demostró que el ATRA era diez veces más potente que el ácido 13-cis retinoico. Posteriormente, en 1988 investigadores en Shanghái, afirmaron que la remisión en la LPMA podría inducirse utilizando el agente diferenciador ATRA (15).

Entre tanto, el arsénico que se utilizó en Manchuria hace más de 2.000 años, solo se reportó en la literatura occidental en 1930 como agente terapéutico, inicialmente en el tratamiento popular para la leucemia mieloide crónica (LMC). El compuesto trióxido de arsénico se investigó en China para el tratamiento contra el cáncer desde la década de 1970 y posteriormente se reportaron respuestas exitosas con este compuesto intravenoso en pacientes con LPMA en 1992 (16). Ambos agentes tienen un lugar definido en la medicina occidental en el tratamiento de la LPMA (17, 18).

La introducción de la citogenética y el desarrollo de Imatinib

Durante la década de 1950, los científicos tenían un conocimiento limitado sobre la influencia de las mutaciones genéticas en el desarrollo del cáncer. A pesar de esto, algunos investigadores centraron sus estudios en la relación de la citogenética y la biología del cáncer, con el fin de identificar alteraciones cromosómicas específicas con causalidad directa en la oncogénesis.

Durante ese tiempo, Nowell y Hungerford se dedicaron a entender la biología de LMC. En 1960, estos investigadores notaron que uno de los 46 cromosomas era anormalmente corto; éste se denominó más tarde como “cromosoma Filadelfia” en honor a la ciudad en donde fue descrito (19). Las investigaciones subsiguientes demostraron que el 95% de los pacientes con LMC tienen el cromosoma Filadelfia. Gracias al pro-

greso en la citogenética, se determinó que este cromosoma era el resultado de una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 t (9, 22) (Figura 3). La translocación produce una proteína de fusión expresada en células malignas conocida como BCR-Abl (*breakpoint cluster region-v-Abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog*) (20).

La importancia de la BCR-Abl se demostró a medida que se caracterizaron las proteínas tirosina quinasas, esenciales en el crecimiento y la diferenciación (21). En consecuencia, el vínculo con la LMC se hizo evidente, al entender que el Abl era una proteína tirosina quinasa. Posteriormente, una serie de estudios confirmaron que la presencia de la BCR-Abl es la causa oncológica y no el resultado de la LMC (22).

Con esta información, se preparó el escenario para el diseño racional de la terapia dirigida en oncología. Hasta entonces, la terapia estándar para la LMC era similar al tratamiento de otras neoplasias malignas, consistente en la administración de esquemas citotóxicos intensos, invasivos y poco efectivos. Sin embargo, la identificación del producto genético causante de la

enfermedad alentó a los investigadores a buscar agentes que interfirieran específicamente con la función de la proteína de fusión BCR-Abl. Esta búsqueda finalmente condujo a la identificación del mesilato de imatinib (*Gleevec*) como un inhibidor de BCR-Abl (23) que ha afectado dramáticamente la calidad de vida de los pacientes que padecen LMC. Así, la historia del cromosoma Filadelfia se estableció como un nuevo paradigma donde la observación clínica y la ciencia básica rigurosa resultaron en nuevas hipótesis que pueden traducirse en la práctica clínica.

Leucemia mieloide aguda y el esquema “7+3”

Pocos enfoques terapéuticos para las enfermedades malignas se han mantenido esencialmente iguales en los últimos 40 años, como ocurre con la terapia de inducción para la leucemia mieloide aguda (LMA) consistente en la infusión intravenosa continua de arabinósido de citosina con daunorrubicina (24).

En 1951, el nucleósido natural arabinosa de timina se aisló a partir de la esponja *Cryptotethia crypta*. A mediados de la década de 1960, se demostró que el clorhidrato de arabinósido de citosina inhibía el metabolismo *in vitro* de los ácidos nucleicos en sistemas celulares bacterianos, virales y tumorales (25). Schabel y Skipper demostraron que el crecimiento de leucemia era sensible al arabinósido de citosina durante la síntesis de ADN, la fase S del ciclo mitótico celular (26). Posteriormente, Freireich y sus colegas del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI) trataron a 14 pacientes con LMA con una infusión continua de arabinósido de citosina durante 5 días. Seis pacientes alcanzaron una remisión parcial no duradera. Ellison, Holland y colegas se centraron en el efecto de la infusión continua de arabinósido de citosina sobre el recuento de células sanguíneas al comprobar que la frecuencia de administración continua del fármaco era esencial para aumentar la efectividad (27).

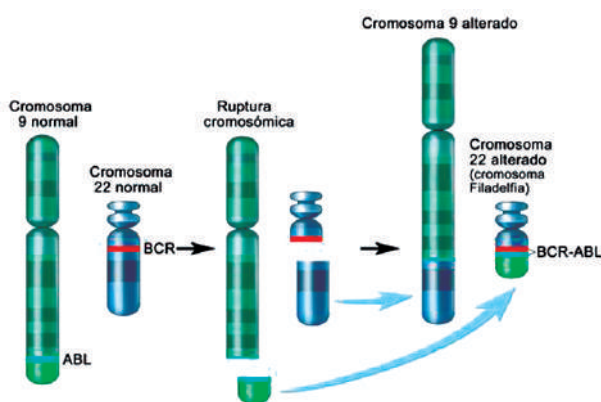


Figura 3. Cromosoma Filadelfia. Translocación recíproca entre el cromosoma 9 y una sección del cromosoma 22. El gen BCR-ABL se forma en el cromosoma 22 donde se une a la sección del cromosoma 9. Obtenido de <https://www.cancer.gov/español/publicaciones/diccionario/def/cromosoma-filadelfia>

En cuanto a la daunorrubicina, el otro pilar del esquema 7+3, éste se aisló a principios del siglo XX a partir de antibióticos antimitóticos de bacterias del suelo (*actinomycete*). En el Hospital General de Massachusetts, distintos colaboradores compararon la terapia combinada con arabinósido de citosina con 5-tioguanina, 6-mercaptopurina o daunorrubicina. Los investigadores concluyeron que la combinación de arabinósido de citosina con daunorrubicina fueron significativamente superiores para inducir remisión en los pacientes con LMA, comparado con la administración única de arabinósido de citosina (28).

Con esta experiencia previa, en 1973, Yates y colegas documentaron en un estudio clásico los resultados del programa de tratamiento consistente en 7 días de 100mg /m² de arabinósido de citosina y 3 días de 45 mg/m² daunorrubicina en 16 pacientes con LMA. 63% de los pacientes entraron en remisión con este esquema de inducción, que proporcionaba el mejor balance entre la terapia intensiva, la probabilidad de remisión y la toxicidad asociada a la terapia (29).

Si bien la introducción del esquema terapéutico 7+3 mejoró las tasas de remisión y supervivencia, este progreso también surgió gracias a distintos avances en la medicina, incluyendo el uso de catéteres centrales, la asepsia y disponibilidad de soporte transfusional de plaquetas. Es evidente, sin embargo, que el desarrollo de terapias alternas de inducción es el centro de investigación para múltiples oncólogos dedicados al tratamiento de la LMA, que busca mejorar la supervivencia de pacientes adultos mayores quienes con frecuencia no toleran este esquema, por fortuna en los últimos 5 años hay muchos nuevos tratamientos con resultados esperanzadores (30).

Linfoma de Hodgkin

A Sir Thomas Hodgkin se le atribuye la descripción inicial del trastorno clínico que lleva su nombre. En

1832, informó sobre un grupo de pacientes con agrandamiento de los ganglios linfáticos y el bazo (31). Unos 60 años después, patólogos de Alemania y Estados Unidos describieron de forma independiente las características microscópicas de diagnóstico del linfoma de Hodgkin.

La cura del linfoma de Hodgkin (LH) en el Siglo XX es otra de las historias de éxito más importantes del cáncer. Los avances en radioterapia y quimioterapia, junto con la investigación clínica rigurosa, transformaron un trastorno invariablemente fatal en uno curable de forma rutinaria. El impacto del tratamiento del LH fue, sin embargo, mucho mayor porque creó optimismo para el tratamiento del cáncer en general y demostró el potencial del enfoque multidisciplinario para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer (32). Un equipo del Instituto Nacional del Cáncer combinó cuatro medicamentos de quimioterapia (mostaza, vincristina, procarbazona y prednisona) conocidos como el régimen “MOPP” y documentó las primeras curas del linfoma de Hodgkin avanzado en 1964 (32).

A finales de los años setenta y ochenta se presentó otro gran avance con el régimen de quimioterapia alternativo de cuatro fármacos (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina), conocido como “ABVD” que demostró ser más eficaz que el MOPP en el tratamiento de enfermedades avanzadas y además resultaba en menor toxicidad (33).

El Grupo de Estudio de Hodgkin Alemán introdujo un programa intensivo de quimioterapia compuesto por siete fármacos, conocido como “BEACOPP” (bleomicina, etoposido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, y prednisona) para abordar el hecho de que aproximadamente el 30% de pacientes con LH avanzado no responden al ABVD en primera línea. Si bien este régimen se asoció con una mayor tasa de curación y supervivencia, el régimen BEACOPP también resultó en mayor toxicidad (34).

Otros avances en los años noventa incluyeron la aplicación rutinaria de marcadores inmunofenotipos (proteínas específicas en la superficie celular que definen subconjuntos de linfocitos) que mejoraron la precisión del diagnóstico patológico y revelaron el inmunofenotipo de la célula Reed Stenberg, característica del LH (35). El avance más reciente en el manejo de LH ha sido el manejo guiado por imágenes; el FDG-PET permite evaluar la respuesta al tratamiento tempranamente para así evitar toxicidades innecesarias (36).

Una de las lecciones más importantes fue el reconocimiento de los efectos adversos tardíos en los sobrevivientes de LH que surgieron a partir de la radioterapia y la quimioterapia. Estos incluyen cánceres secundarios, enfermedades cardíacas e infertilidad. Esto transformó los esfuerzos de investigación centrados en mejorar no solo las tasas de curación, sino también disminuir las consecuencias a largo plazo.

Historia del trasplante de células madre hematopoyéticas

Los inicios del trasplante de células madre hematopoyéticas

La idea de extraer tejido enfermo y reemplazarlo por tejido sano ha sido un objetivo compartido por médicos desde la antigüedad. Inicialmente se documentó en 1896 cuando se describió el uso medicinal de la médula ósea. Posteriormente, las tragedias físicas durante la Segunda Guerra Mundial impulsaron la investigación del trasplante incluyendo el injerto de piel en víctimas con quemaduras, el reconocimiento de la tipificación del grupo sanguíneos ABO y con ello las transfusiones de sangre.

Adicionalmente, el daño ocasionado por dosis de radiación masivas en los supervivientes de las explosiones de bombas atómicas en Japón estimuló el conocimiento de fallas medulares y leucemia (37). En 1949,

Jacobson y sus colegas utilizaron plomo para cubrir los bazo de ratones sometidos a radiación corporal total. Dos años después, Lorenz y sus colegas encontraron que la administración de células de la médula ósea también resultaba en protección contra la radiación (22). Inicialmente, muchos investigadores, incluido Jacobson, teorizaron que la protección contra la radiación era secundaria a algún factor humoral en el bazo o la médula. Sin embargo, a mediados de la década de 1950, la “hipótesis humoral” fue firmemente rechazada y reemplazada por la hipótesis celular al demostrar de manera convincente que la protección contra la radiación surgía a partir de la presencia de células donantes en la médula ósea (38).

Este descubrimiento fue recibido con entusiasmo debido a las implicaciones en la biología celular y el tratamiento de pacientes con desórdenes hematológicos. El fundamento del TCMH era simple: las dosis altas de radiación y/o quimioterapia destruirían la médula enferma y suprimirían las células inmunes del paciente para permitir el prendimiento del injerto. Si bien Thomas y colegas demostraron que los pacientes con leucemia tendrían una recuperación hematológica posterior a la infusión de la célula madre, luego los pacientes se enfrentarían al riesgo de recaída posterior al TCMH (39).

Las barreras del trasplante de células madre hematopoyéticas: rechazo del injerto, enfermedad huésped contra injerto y riesgo de recaída

En 1958, Mathé y colegas llevaron a cabo TCMH alogénico en seis trabajadores expuestos accidentalmente a reactores nucleares. Cuatro de los seis pacientes sobrevivieron, sin embargo, las células del donante únicamente persistieron de manera transitoria. En 1965, Mathé y sus colegas trataron a un paciente con leucemia con radiación corporal total e infusión de médula ósea proveniente de seis familiares, sin conocimiento

previo del complejo mayor de histocompatibilidad, HLA (*human leukocyte antigen* en inglés) (40). Si bien el paciente entró en remisión, finalmente sucumbió a lo que luego se denominaría enfermedad de injerto contra huésped (EICH).

Posteriormente, Bortin Mortimer *et al* describieron las experiencias del TCMH llevadas a cabo entre 1939 y 1969 (41). Estos casos incluyeron 73 pacientes con anemia aplásica, 84 con leucemia, 31 con otras enfermedades malignas hematológicas y 15 pacientes con síndromes de inmunodeficiencia primaria. De los 203 pacientes de trasplantes, 152 fallecieron, en 125 pacientes (60%) no hubo evidencia de prendimiento del injerto, mientras que en 11 pacientes se encontró quimerismo. Únicamente 3 pacientes sobrevivieron (todos con inmunodeficiencia); el rechazo del injerto, las infecciones, la EICH y la recurrencia de leucemia fueron las principales causas de mortalidad.

Estos trasplantes, sin embargo, se realizaron antes del reconocimiento de los esquemas de condicionamiento, el rol de la histocompatibilidad y el control de la EICH. En 1967, van Bekkum y de Vries declararon que las fallas del TCMH ocurrieron principalmente porque las aplicaciones clínicas se emprendieron demasiado pronto, la mayoría sin conocimiento entre la brecha de fisiología animal y humana. En consecuencia, el TCMH fue declarado un fracaso por inmunólogos eminentes y un número importante de investigadores abandonaron el campo. Afortunadamente, algunos laboratorios continuaron diferentes estudios en animales que buscaban comprender y superar los obstáculos encontrados del TCMH alogénico humano(38).

Avances: control de la Enfermedad injerto contra huésped, selección del donante y esquemas de condicionamiento

Durante la década de los setenta, se depuró el proceso de selección del donante, el control de EICH y los es-

quemas de condicionamiento. Estos avances permitieron llevar a cabo los primeros TCMH exitosos.

Reconocimiento y manejo de la Enfermedad injerto contra huésped

Los injertos de piel estimularon el conocimiento de la tolerancia inmunológica y alo-reactividad. Gorer y Snell, identificaron el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en ratones (42) y, con este antecedente, se reconoció que el rechazo del injerto era un fenómeno inmunológico relacionado con los antígenos de histocompatibilidad (43). El grupo de Van Bekkum en Holanda utilizó primates, George Santos en Johns Hopkins (44) eligió ratas y el grupo de Seattle eligió perros consanguíneos como modelos experimentales. Los perros resultaron ser un modelo animal útil puesto que estos albergan una diversidad genética amplia y compartían enfermedades espontáneas con los humanos, como el linfoma no Hodgkin y SCID ligado al cromosoma X (45).

La tipificación del sistema de histocompatibilidad de perros también permitió explorar a mayor profundidad la EICH. Los perros que recibieron injertos con antígeno leucocitario de perro (DLA, *dog leukocyte antigen*) compatibles de la misma camada o no relacionados sobrevivieron significativamente más tiempo comparados con el grupo control con incompatibilidad del DLA (46). Si bien la EICH grave se describió por primera vez en ratones con incompatibilidad H-2, los estudios en caninos llamaron la atención sobre la EICH fatal y el rol de los antígenos del complejo de histocompatibilidad menor. Además, los estudios en caninos eventualmente condujeron a formas de comprender, prevenir y superar la sensibilización inducida por transfusiones.

Al confirmar que el grado de histocompatibilidad era esencial para reducir tanto el rechazo como la EICH se describieron los primeros antígenos HLA en huma-

nos (47), (48). Posteriormente, se identificó a la EICH crónica como un problema adicional en los sobrevivientes a largo plazo. El control de la EICH aguda y crónica se hizo posible al combinar el metotrexato con inhibidores de calcineurina como la ciclosporina y el tacrolimus. Las combinaciones de drogas inmunoregulatoras siguen siendo un pilar en la prevención de la EICH.

Fuentes de célula madre

Únicamente alrededor del 25-35% de pacientes tienen hermanos con HLA idéntico. Por lo tanto, se han explorado fuentes alternativas de donantes compatibles con HLA incluyendo voluntarios no relacionados. Para ampliar el grupo de donantes, se establecieron registros que actualmente incluyen a más de 30 millones de voluntarios no emparentados. La probabilidad de encontrar donantes no emparentados adecuados es aproximadamente 80% para pacientes caucásicos, aunque este porcentaje disminuye drásticamente para poblaciones minoritarias o con ascendencia étnica heterogénea (Figura 4) (49).

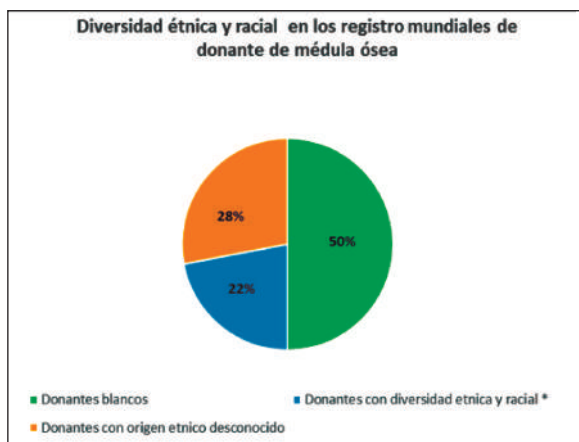


Figura 4. Grupos con diversidad étnica/racial incluyen hispanos o latinos, afrodescendientes, asiáticos e indios americanos. Fuente: National Marrow Donor Program, be the Match 2016.

Una fuente de célula madre alternativa es la sangre de cordón umbilical, que no requiere compatibilidad absoluta del HLA y ha dado lugar a resultados alentadores en pacientes con enfermedades hematológicas malignas. Las ventajas de esta terapia incluyen su disponibilidad, tasas menores de EICH y la oportunidad de trasplantar a pacientes de minorías étnicas no representados en los registros de donantes. Sin embargo esta modalidad de trasplante se asocia con una demora en la recuperación hematológica (50).

Los métodos iniciales de depleción de células T incluyeron la centrifugación de contraflujo y fraccionamiento en gradientes de densidad (51). En 1981, se utilizó la globulina antitimocitos (ATG, por sus siglas en inglés) y los anticuerpos monoclonales para prevenir la EICH. Sin embargo, el agotamiento de las células T también condujo a diferentes complicaciones, entre ellas un aumento del rechazo al injerto, reconstitución inmune retardada, mayor riesgo enfermedad linfoproliferativa asociada al virus de Epstein-Bar y reactivación del citomegalovirus (CMV). Inicialmente la supervivencia global no mejoró significativamente en comparación con la médula ósea sin depleción de células T (52).

La identificación de la glicoproteína CD34 permitió llevar a cabo el aislamiento de células progenitoras hematopoyéticas, proporcionando otra fuente viable de células madre en sangre periférica (53). Además, factores de crecimiento tales como el factor estimulante de colonias de granulocitos (filgrastim) y posteriormente el plerixafor (una molécula que inhibe la unión del receptor de quimiocinas CXCR4 al factor 1 derivado de células estromales), permitieron movilizar las células CD34+ a la circulación periférica y por lo tanto la posibilidad de utilizarlas como fuente de células madre hematopoyéticas. Esta modalidad permite utilizar altas dosis de quimioterapia como terapia de rescate en pacientes con neoplasias resistentes al tratamiento previo al TCHM, lo que resultó en un

aumento de supervivencia al disminuir la progresión tumoral (54).

Efecto injerto contra leucemia

En pacientes con leucemia y otras neoplasias hematológicas, la recaída de la enfermedad después del TCM sigue siendo un problema importante. Si bien aumentar la intensidad del condicionamiento reduce el riesgo de recaída, en paralelo se aumenta la mortalidad independiente a la recaída. Weiden y el grupo de Seattle describieron, entre 1979 y 1981, el efecto de injerto contra leucemia (*GvL*, *graft vs. leukemia*) en humanos (55). Posteriormente se introdujo la infusión de linfocitos del donante (DLI) para combatir la recaída (56).

Esquemas de condicionamiento

Los primeros trasplantes exitosos se llevaron a cabo en pacientes con trastornos de inmunodeficiencia primaria, incluyeron la agamaglobulinemia tímica (57) y el síndrome de Wiskott-Aldrich, que fue exitoso luego de la introducción de la ciclofosfamida (Cy) la cual, a su vez, permitió la recuperación completa de células T y B (58). Durante los primeros 7 u 8 años, la mayoría de los casos de TCMH ocurrieron en pacientes con enfermedades hematológicas avanzadas y aplasia anémica. Estos pacientes requieren múltiples soportes transfusionales y profilaxis o tratamiento de infecciones bacterianas, fúngicas y virales. En consecuencia, el desarrollo de este campo también produjo avances importantes en conocimiento de la medicina transfusional y de las enfermedades infecciosas.

La segunda mitad de la década de 1960 vio el refinamiento de esquemas de condicionamiento de alta intensidad, que incluyeron la irradiación corporal total (ICT) fraccionada y la introducción de nuevos fármacos mieloablativos o inmunosupresores, incluyendo la Cy y el busulfan (Bu) (59). Estos esquemas mejoraron el prendimiento del injerto y resultaron en muerte tu-

moral, de forma semejante que la ICT. Sin embargo, los esquemas de condicionamiento intensos son riesgosos y por lo tanto generalmente restringidos a pacientes jóvenes o adultos sin comorbilidades significativas. Para permitir la inclusión de pacientes mayores, quienes son el grupo poblacional con mayor prevalencia de neoplasias hematológicas, se han desarrollado programas de condicionamiento menos intensivos y con dosis menores de ICT.

Historia de las células T con receptores de antígeno quimérico

Las células T con receptores de antígeno quimérico (CAR-T, por sus siglas en inglés) son linfocitos T que se recolectan de un paciente y son genéticamente alterados en el laboratorio para expresar un receptor modificado compuesto por dos elementos: el componente extracelular que funciona con la especificidad de un anticuerpo para reconocer un antígeno particular en la superficie de las células cancerígenas [Anticuerpo de cadena sencilla (scFV)] , y un componente intracelular , el receptor de célula T (TCR cc, por sus siglas en inglés “T cell receptor”) que activa la célula T (Figura 5). Cuando el anticuerpo de cadena sencilla encuentra el antígeno al cual está dirigido, se activa el TCR cc que a su vez inicia una cascada de activación del linfocito, sin necesidad de la coestimulación del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), esto genera la producción de citosinas, activa la señal para proliferación y expansión de las células CAR-T y causa la citotoxicidad directa contra el tumor (i.e perforinas y eje FAS/FAS ligando).

Las investigaciones que resultaron en la producción de las células de CAR-T llevan más de 60 años e iniciaron con el descubrimiento de las células T. En 1961, el inmunólogo Jacques Miller estudiaba el timo durante su PhD en la Universidad de Londres, cuando descubrió que este órgano era responsable de producir linfocitos con características particulares para la defensa contra

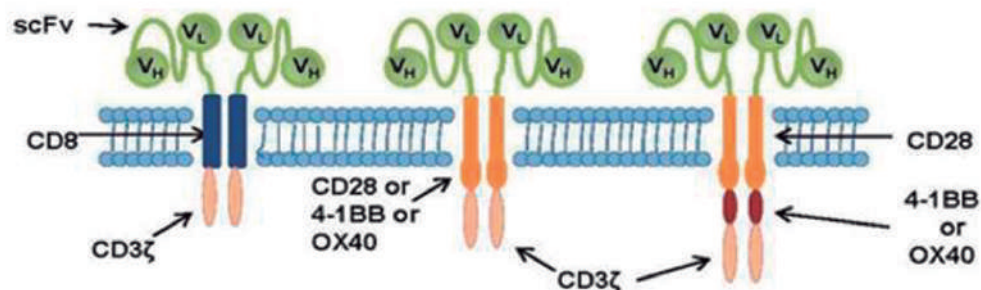


Figura 5. Estructura de las células T con receptores de antígeno quimérico. Los CAR-T de primera generación están compuestos por un fragmento de anticuerpo (scFV) que contiene cadena pesada (VH) y liviana (VL), fusionando a una región transmembrana de linfocitos CD8 que a su vez están fusionando al receptor de la célula T (más común TCR cc). La segunda generación incluye señales de coestimulación (CD28, 4-1BB o OX40). La tercera generación contiene dos señales de coestimulación en tandem. Obtenido de Park, J.H. & Brentjens, R. J. (2010). Adoptive immunotherapy for B-cell malignancies with autologous chimeric antigen receptor modified tumor targeted T cells. *Discovery medicine*, 9(47), 277-288.

infecciones que luego nombró “linfocitos derivadas del Timo”(60), y hoy conocemos como Linfocitos T. Los linfocitos T son células que se producen en la médula ósea que migran hacia el timo donde maduran y adquieren el TCR c en su membrana que permite reconocer antígenos (p.ej. péptidos de virus o bacterias) presentados por células del sistema inmune usando la interacción con el CMH en su membrana. La interacción entre el CMH, el TCRcc, el péptido presentado, y las señales de coestimulación producen la estimulación que ocasiona la activación de los linfocitos T.

Uno de los mayores avances en el conocimiento de las implicaciones de las células T en la inmunología tumoral surgió en 1986 cuando Steven Rosenberg publicó una investigación liderada en NIH, que demostró que las células T que infiltran algunos tumores podían aislarse a partir de una biopsia del tumor, expandirse en el laboratorio y curar algunos tumores al ser administradas al paciente con interleucinas (61). Este descubrimiento demostró que el sistema inmunológico, liderado por las células T, podría jugar un papel importante en la inmunoterapia contra el cáncer.

Los avances en la ingeniería genética en la década de los noventa hicieron posible esta idea. Uno de los líderes principales, el Dr. Michel Sadelain, durante su tesis doctoral en el Instituto de tecnología de Massachusetts (MIT), demostró que era posible usar un vector como un virus retroviral o un lentivirus para introducir un nuevo gen en los linfocitos y manipular la expresión de este. Se demostró que era posible insertar una nueva proteína en el linfocito, como un receptor de membrana usando esta técnica. El código de la proteína es una secuencia de ARN, que se empaqueta en plásmidos y se inserta en el retrovirus y lentivirus modificados. Después de que el virus infecta una célula y libera su material genético en ella, la cadena de ARN se transcribe por las enzimas del virus generalmente usadas para su replicación en una cadena de ADN. Este ADN se puede incorporar en el ADN del linfocito donde se inicia la transcripción y traducción de la proteína deseada; en el caso de células CAR-T un nuevo receptor de membrana con los dos componentes extracelulares e intracelulares descritos (scFV –TCR).

La primera célula T con receptor quimérico fue producida por los inmunólogos Zelig Eshhary y Gideon Gross

en 1993 en el Instituto de Ciencia Weizmann en Israel al insertar un receptor quimérico en el linfocito con una parte de un anticuerpo y fusionarla al receptor de la célula T (scFV -TCR) (62). Aunque no se pudo demostrar eficacia ni persistencia en los modelos animales de la primera generación de células CAR-T, estas en todo caso representan el inicio de esta revolución.

Para mejorar el modelo, era necesario superar dos desafíos principales: primero cómo activar y expandir las células CAR-T en el laboratorio independiente de células dendríticas y segundo, cómo mejorar la co-estimulación de las células CAR-T para aumentar su activación y proliferación dentro del organismo. Los primeros avances en el primer desafío se dieron al descubrir una nueva técnica para hacer cultivos celulares de linfocitos T infectados por el HIV. Carl H. June y Bruce Levine, que iniciaron sus estudios en el Instituto Naval de Investigación de Medicina en EEUU y continuaron en la Universidad de Pensilvania, usaron una técnica con microperlas diminutas donde adicionaron en la superficie dos proteínas que imitaban moléculas de las células dendríticas (CD3/CD28). Las células T al estar en contacto con las microperlas se activan y expanden, generando millones de copias que pueden permanecer vivas en cultivos celulares (63). Estos resultados reportados en 1996 fueron fundamentales para establecer los procesos de manufacturación de células CAR-T.

Por otro lado, para mejorar la activación y proliferación dentro del organismo se tuvo que investigar el papel que juegan las señales de coestimulación. Los CAR-T de primera generación tenían solo CD3 ζ que resultó ser insuficiente para activar la célula T. En 1998, el Dr. Michel Sadelain en su laboratorio del Memorial Sloan Kettering (MSKCC) publicó la eficacia del receptor CD28 para permitir la activación de células T y aumentar la proliferación (64). En el 2002, el laboratorio del Dr. Levine confirmó estos resultados y publicó sus estudios usando 4-1BB (65). Con esto se inició la creación de los

CAR-T de segunda generación que poseen una co-estimulación interna (más frecuentemente CD28 o 4-1BB) fusionado a CD3 ζ . En el 2002 se desarrolló el primer modelo de segunda generación que mostró eficacia en célula CAR-T contra antígenos prostáticos por el equipo en MSKCC en Nueva York compuesto por Michel Sadelain, Renier Brentjens e Isabelle Rivière.

En el 2003, el grupo de MSKCC, publicó el primer modelo de ratones usando células CAR-T de segunda generación dirigidos contra el antígeno CD19 - con CD28 que podían ocasionar muerte celular de tumores originados en células B (66). Utilizar el antígeno CD19 resultó ser un blanco ideal por su frecuencia y alta expresión en tumores de células B. Además, el CD19 es requerido para el desarrollo normal de células B y no se expresa en otras células. Estos estudios preclínicos permitieron conducir ensayos clínicos utilizando este antígeno.

En el 2009, el equipo de MSKCC publicó su evidencia y validación de manufacturación de CAR-T CD19 (con coestimulación de CD28) para humanos y anunció el inicio de estudios clínicos fase 1 para leucemia linfocítica crónica y leucemia linfoblástica aguda de célula B (67). Simultáneamente el equipo de la Universidad de Pensilvania con Carl June y David Porter iniciaron el primer ensayo clínico utilizando CAR-T contra CD19 (4-1BBB) en 3 pacientes con leucemia linfocítica crónica y en 2011 hacen el primer los primeros reportes con dos remisiones completas y una parcial (68),(69).

Estos estudios ofrecieron la evidencia necesaria para iniciar otros estudios de fase 1. Emily Whitehead, fue una de las primeras pacientes en el ensayo clínico del grupo de la Universidad de Pensilvania que incluyó pacientes con LLA tipo B con células CAR-T (4-1BBB) para pacientes pediátricos. Su caso en el 2011 es mundialmente conocido porque después de la tercera infusión desarrolló hipertermia severa y coma, la causa en

este entonces se desconocía. Se demostraron niveles de interleucina-6 extremadamente altos y el Dr. June decidió tratarla con tocilizumab, un anticuerpo contra el receptor de la IL-6, con el cual estaba familiarizado ya que su hija sufría de artritis reumatoide y era tratada con este medicamento. Después de la primera dosis, Emily Whitehead rápidamente respondió y despertó para su cumpleaños número 7. Con este caso se empezó a reconocer los dos efectos adversos principales de las células de CAR-T; el síndrome de liberación de citocinas (*CRS por sus siglas en inglés, Cytokine release syndrome*) y la neurotoxicidad (70). Poco después el grupo de MSKCC, liderado por el Dr. Brentjens y Sadelain, publicaron su estudio clínico de CAR-T (CD19-CD28) para tratar la LLA de célula B en adultos (71).

Después de estos reportes, la revista Science anunció la inmunoterapia tumoral como el descubrimiento del año y la FDA designó un estatus de “innovación” a la investigación clínica dándole todo el soporte para acelerar el desarrollo de estas terapias. Esto generó un auge de estudio clínicos y, finalmente en el 2017 la FDA aprobó las células CAR-T de CD19. El producto de Novartis, desarrollado en colaboración con el grupo del Dr. June (Tisagenlecleucel-Kymriah), es CD19 con coestimulación de 4-1BB-CD3 para LLA refractaria o en recaída (menores de 25 años) y para linfoma difuso de células B. El otro producto de Kite/Gilead (Axicabtagene Ciloleucel-Yescarta), es CD19 con co-estimulación de CD28-CD3 ζ para linfoma difuso de células B.

Esta tecnología ha abierto nuevas oportunidades de tratamiento para pacientes que en su ausencia tenían muy pocas opciones terapéuticas y pronósticos inciertos. En pacientes pediátricos, el 81% de los 75 pacientes con LLA en recaída o refractaria que fueron tratados en el ensayo clínico de fase 2 con Tisagenlecleucel, alcanzaron una respuesta completa (72). La supervivencia libre de progresión al año fue de 50% y la supervivencia global fue del 76%. Aunque el CRS severo (grado III/IV) ocurrió en el 73% de los pacientes, se

demostró que el tocilizumab era efectivo. Los eventos neurológicos ocurrieron en el 40% de los pacientes y se trataron con cuidados de soporte.

Por otro lado, los pacientes adultos con linfoma difuso de células B en caída o refractario, tratados en los ensayos clínicos con Tisagenlecleucel o Axicabtagene ciloleucel han mostrado respuestas completas en alrededor del 50% y la supervivencia media libre de progresión para estos pacientes no se ha alcanzado. El CRS severo ocurre en menos del 20% de los pacientes y la neurotoxicidad ocurre en alrededor del 10% (73).

Actualmente la FDA está próxima a aceptar los nuevos CAR-T dirigidos al BCMA (antígeno de maduración de las células B) para pacientes con mieloma múltiple. En este momento hay cientos de ensayos clínicos dirigidos a múltiples antígenos para diferentes cánceres incluyendo tumores sólidos (p.ej. CD22, ERBB2/HER2, EGFR, entre muchos otros). Incluso, nuevos estudios están utilizando CAR-T generados en donantes sanos (CAR-T alogénico). La terapia celular ha avanzado significativamente en la última década y esperamos en los próximos años llevar nuevas opciones de tratamiento personalizado a los pacientes. En todo caso, el mayor desafío actual es poder disminuir el gasto de producción y llevar estas tecnologías mundialmente.

Conclusión

No hay duda de que los avances ocurridos en el siglo XX y en lo que va del XXI en las enfermedades hematolinfoides han mejorado significativamente la supervivencia de pacientes que, de otra forma, fallecerían prematuramente. Sin embargo, queda mucho por avanzar para ofrecer mejores esquemas de tratamiento que, integrando el conocimiento molecular, la inmunoterapia y la terapia dirigida, resulten no solamente en el aumento de la supervivencia, sino también en la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Referencias

- Hütter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Müssig A, Allers K et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2009;360(7):692-8.
- Bennett JH. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood. *Edinb Med Surg J*. 1845;64:413-23.
- Virchow R. Weisses Blut und Milztumoren. *Medicale Zeitung*. 1847;16.
- Thorburn AL. Paul Ehrlich: pioneer of chemotherapy and cure by arsenic (1854-1915). *Br J Vener Dis*. 1983;59(6):404-5.
- 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;132:126-32.
- 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):787-93.
- Pui CH, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2013;50(3):185-96.
- Freireich EJ, Gehan E, Frei E, Iii, Schroeder LR, Wolman IJ, Anbari R et al. The Effect of 6-Mercaptopurine on the Duration of Steroid-induced Remissions in Acute Leukemia: A Model for Evaluation of Other Potentially Useful Therapy. *Blood*. 1963;21(6):699-716.
- Frei 3rd E, Karon M, Levin RH, Freireich EJ, Taylor RJ, Hananian J et al. The effectiveness of combinations of antileukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia. *Blood*. 1965;26(5):642-56.
- Rodriguez V, Hart JS, Freireich EJ, Bodey GP, McCredie KB, Whitecar JR. JP et al. POMP combination chemotherapy of adult acute leukemia. *Cancer*. 1973;32(1):69-75.
- Piller GJ. Leukaemia – a brief historical review from ancient times to 1950. *Br J Haematol*. 2001;112(2):282-92.
- Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, Reaman GH, Seibel NL. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*. 2014;120(16):2497-506.
- Hillestad LK. Acute Promyelocytic Leukemia. *Acta Med Scand*. 1957;159(3):189-94.
- Breitman T, Collins S, Keene B. Terminal differentiation of human promyelocytic leukemic cells in primary culture in response to retinoic acid. *Blood*. 1981;57(6):1000-4.
- Degos L, Wang ZY. All trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *Oncogene*. 2001;20(49):7140-5.
- Antman KH. Introduction: the history of arsenic trioxide in cancer therapy. *Oncologist*. 2001;6 Suppl 2:1-2.
- Bruserud O, Gjertsen BT, Huang T. Induction of differentiation and apoptosis- a possible strategy in the treatment of adult acute myelogenous leukemia. *Oncologist*. 2000;5(6):454-62.
- Wang Z, Sun G, Shen Z, Chen S, Chen Z. Differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid: 10-year experience of its clinical application. *Chin Med J (Engl)*. 1999;112(11):963-7.
- Nowell PC. The minute chromosome (Phl) in chronic granulocytic leukemia. *Blut*. 1962;8:65-6.
- Wong S, Witte ON. The BCR-ABL story: bench to bedside and back. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:247-306.
- Goldman JM. Chronic myeloid leukemia: a historical perspective. *Semin Hematol*. 2010;47(4):302-11.
- McNicholl F. a history of haematology. from herodotus to hiv (oxford medical histories). *Ulster Med J*. 2017;86(1):50.
- Konopka JB, Watanabe SM, Witte ON. An alteration of the human c-abl protein in K562 leukemia cells unmasks associated tyrosine kinase activity. *Cell*. 1984;37(3):1035-42.
- Lichtman MA. A historical perspective on the development of the cytarabine (7days) and daunorubicin (3days) treatment regimen for acute myelogenous leukemia: 2013 the 40th anniversary of 7+3. *Blood Cells Mol Dis*. 2013;50(2):119-30.
- Evans JS, Musser EA, Bostwick L, Mengel GD. The Effect of 1-β-D-Arabinofuranosylcytosine Hydrochloride on Murine Neoplasms. *Cancer Res*. 1964;24(7):1285-93.
- Schabel FM, Johnston TP, McCaleb GS, Montgomery JA, Laster WR, Skipper HE. Experimental Evaluation of Potential Anticancer Agents. VIII Effects of Certain Nitrosoureas on Intracerebral L1210 Leukemia. 1963;23(5):725-33.
- Freireich EJ, Wiernik PH, Steensma DP. The Leukemias: A Half-Century of Discovery. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3463-9.
- Carey RW, Ribas-Mundo M, Ellison RR, Glidewell O, Lee ST, Cuttner J et al. Comparative study of cytosine arabinoside therapy alone and combined with thioguanine, mercaptopurine, or daunorubicin in acute myelocytic leukemia. *Cancer*. 1975;36(5):1560-6.
- Yates JW, Wallace HJ, Jr., Ellison RR, Holland JF. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep*. 1973;57(4):485-8.
- Winer ES, Stone RM. Novel therapy in Acute myeloid leukemia (AML): moving toward targeted approaches. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719860645.

31. Hodgkin. On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. *Med Chir Trans.* 1832;17:68-114.
32. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M, Us-
lenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disea-
se with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazo-
le carboxamide vs. MOPP. *Cancer.* 1975;36(1):252-9.
33. Bonadonna G. Chemotherapy strategies to improve
the control of Hodgkin's disease: the Richard and Hin-
da Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res.*
1982;42(11):4309-20.
34. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus
U, Hasenclever D et al. Standard and Increased-Dose
BEACOPP Chemotherapy Compared with COPP-ABVD
for Advanced Hodgkin's Disease. *New England Journal of
Medicine.* 2003;348(24):2386-95.
35. Roulet MR, Bagg A. Recent insights into the biology of
Hodgkin lymphoma: unraveling the mysteries of the Re-
ed-Sternberg cell. *Expert Rev Mol Diagn.* 2007;7(6):805-
20.
36. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn
L, Carella A et al. Adapted Treatment Guided by Inter-
im PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N
Engl J Med.* 2016;374(25):2419-29.
37. Smith LH. Radiation Chimaeras. D. W. van Bekkum and
M. J. de Vries. Academic Press, New York, 1967.x + 277
pp., illus. \$20. *Science.* 1968;159(3812):294-5.
38. de la Morena MT, Gatti RA. A history of bone ma-
row transplantation. *Immunol Allergy Clin North Am.*
2010;30(1):1-15.
39. Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson L, Ne-
iman PE et al. Bone-marrow transplantation (second of
two parts). *N Engl J Med.* 1975;292(17):895-902.
40. Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Cattani A, Sch-
neider M. Adoptive immunotherapy of acute leuke-
mia: experimental and clinical results. *Cancer Res.*
1965;25(9):1525-31.
41. Bortin MM. A compendium of reported human bone ma-
row transplants. *Transplantation.* 1970;9(6):571-87.
42. Snell GD, Stevens LC. Histocompatibility genes of mice.
III. H-1 and H-4, two histocompatibility loci in the first
linkage group. *Immunology.* 1961;4(4):366-79.
43. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. 'Actively Acquired
Tolerance' of Foreign Cells. *Nature.* 1953;172(4379):603-
6.
44. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Bes-
chorner WE, Bias WB et al. Marrow Transplantation
for Acute Nonlymphocytic Leukemia after Treatment
with Busulfan and Cyclophosphamide. *N Engl J Med.*
1983;309(22):1347-53.
45. Buckley RH. A historical review of bone marrow trans-
plantation for immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immu-
nol.* 2004;113(4):793-800.
46. Epstein RB, Storb R, Ragde H, Thomas ED. Cytotoxic
typing antisera for marrow grafting in littermate dogs.
Transplantation. 1968;6(1):45-58.
47. Dausset J. [Presence of A & B antigens in leukocytes
disclosed by agglutination tests]. *C R Seances Soc Biol
Fil.* 1954;148(19-20):1607-8.
48. Ceppellini R, van Rood JJ. The HL-A system. I. Genetics
and molecular biology. *Semin Hematol.* 1974;11(3):233-
51.
49. Aljurf M, Weisdorf D, Alfraih F, Szer J, Müller C, Con-
fer D et al. "Worldwide Network for Blood & Marrow
Transplantation (WBMT) special article, challenges fa-
cing emerging alternate donor registries". *Bone Marrow
Transplant.* 2019;54(8):1179-88.
50. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, Locatelli F,
Arcese W, Pasquini R et al. Outcome of cord-blood trans-
plantation from related and unrelated donors. Eurocord
Transplant Group and the European Blood and Marrow
Transplantation Group. *N Engl J Med.* 1997;337(6):373-
81.
51. de Witte T, Hoogenhout J, de Pauw B, Holdrinet R, Jans-
sen J, Wessels J et al. Depletion of donor lymphocytes
by counterflow centrifugation successfully prevents acu-
te graft-vs.-host disease in matched allogeneic marrow
transplantation. *Blood.* 1986;67(5):1302-8.
52. Daniele N, Scerpa MC, Caniglia M, Ciammetti C, Rossi
C, Bernardo ME, et al. Overview of T-cell depletion in
haploidentical stem cell transplantation. *Blood Transfus.*
2012;10(3):264-72.
53. Krause DS, Fackler MJ, Civin CI, May WS. CD34: struc-
ture, biology, and clinical utility. *Blood.* 1996;87(1):1-13.
54. Kessinger A. Utilization of Peripheral Blood Stem Cells
in Autotransplantation. *Hematol Oncol Clin North Am.*
1993;7(3):535-45.
55. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, Prentice R, Fefer
A, Buckner CD et al. Antileukemic effect of graft-vs.-host
disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts.
N Engl J Med. 1979;300(19):1068-73.
56. Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm C, Holler E, Leddero-
se G, Brehm G et al. Donor leukocyte transfusions for
treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in
marrow transplant patients. *Blood.* 1990;76(12):2462-5.
57. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA.
Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic
immunological deficiency. *Lancet.* 1968;2(7583):1366-9.
58. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM.
Bone-marrow transplantation in a patient with the Wis-
kott-Aldrich syndrome. *Lancet.* 1968;2(7583):1364-6.
59. Santos GW. Preparative regimens: chemotherapy vs.
chemoradiotherapy. A historical perspective. *Ann N Y
Acad Sci.* 1995;770:1-7.
60. Miller JF. Immunological function of the thymus. *Lancet.*
1961;2(7205):748-9.

61. Rosenberg SA, Spiess P, Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science*. 1986;233(4770):1318-21.
62. Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(2):720-4.
63. Levine BL, Cotte J, Small CC, Carroll RG, Riley JL, Bernstein WB, et al. Large-scale production of CD4+ T cells from HIV-1-infected donors after CD3/CD28 costimulation. *J Hematother*. 1998;7(5):437-48.
64. Krause A, Guo HF, Latouche JB, Tan C, Cheung NK, Sadelain M. Antigen-dependent CD28 signaling selectively enhances survival and proliferation in genetically modified activated human primary T lymphocytes. *J Exp Med*. 1998;188(4):619-26.
65. Maus MV, Thomas AK, Leonard DG, Allman D, Addya K, Schlienger K, et al. Ex vivo expansion of polyclonal and antigen-specific cytotoxic T lymphocytes by artificial APCs expressing ligands for the T-cell receptor, CD28 and 4-1BB. *Nat Biotechnol*. 2002;20(2):143-8.
66. Brentjens RJ, Latouche JB, Santos E, Marti F, Gong MC, Lyddane C, et al. Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15. *Nat Med*. 2003;9(3):279-86.
67. Hollyman D, Stefanski J, Przybylowski M, Bartido S, Borquez-Ojeda O, Taylor C, et al. Manufacturing validation of biologically functional T cells targeted to CD19 antigen for autologous adoptive cell therapy. *J Immunother*. 2009;32(2):169-80.
68. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2011;365(8):725-33.
69. Kalos M, Levine BL, Porter DL, Katz S, Grupp SA, Bagg A, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med*. 2011;3(95):95ra73.
70. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368(16):1509-18.
71. Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, Park J, Wang X, Cowell LG, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*. 2013;5(177):177ra38.
72. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-48.
73. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(1):47-62.

Recibido: Noviembre 10, 2020

Aceptado: Noviembre 27, 2020

Correspondencia:

Beatriz Wills-Sanín
willssab@mskcc.org

LA REVOLUCIÓN DE LA INMUNOTERAPIA: INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNE PARA EL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

Jordi Remon¹

Resumen

En los últimos años, el ámbito de la inmunoterapia contra el cáncer ha experimentado un progreso sobresaliente debido a la mejor comprensión sobre la biología de los linfocitos y su rápida traducción a ensayos clínicos. Los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI, por sus siglas en inglés) han demostrado un impacto significativo en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) surgiendo como una opción eficaz de tratamiento, incluso en el entorno de la primera línea. Los ICI pueden bloquear las vías inhibitorias que restringen la respuesta inmunitaria contra el cáncer, restaurando y manteniendo la inmunidad antitumoral. Actualmente hay 5 agentes disponibles para bloquear PD-1/PD-L1, y los regímenes que incluyen inmunoterapia sola o en combinación con quimioterapia u otro ICI, son ahora la opción preferida. Hay esfuerzos continuos para encontrar biomarcadores predictivos que permitan perfilar el patrón de respuesta a los ICIs. Las expresiones de PD-L1 cuantificada por inmunohistoquímica y la carga mutacional han emergido como los marcadores mejor validados en múltiples ensayos clínicos. Sin embargo, todavía existe la necesidad de mejorar la selección de los pacientes, y establecer cuáles de las terapias en son más efectivas en los diferentes entornos clínicos del CPCNP. Esta revisión presentará la utilidad de los ICIs en el CPCNP analizando los estudios clínicos más recientes, para discutir quienes tendrán el mayor beneficio para proporcionar una vía óptima que permita modificar los desenlaces de la enfermedad.

Palabras clave: *Cáncer de pulmón; inmunoterapia; linfocitos; punto de control inmunológico; biomarcador.*

¹ Departamento de Oncología Médica, Centro Integral Oncológico Clara Campal (HM-CIOCC), Hospital HM Delfos, HM Hospitales, Barcelona, España

THE IMMUNOTHERAPY REVOLUTION: IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Abstract

In recent years, the field of cancer immunotherapy has seen outstanding progress due to our improved understanding of lymphocyte biology and its rapid translation into clinical trials. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have shown significant impact in treating patients with Non-small-cell lung cancer (NSCLC) and have emerged as an effective treatment option even in the first-line setting. ICIs can block inhibitory pathways that restrain the immune response against cancer, restoring, and sustaining antitumor immunity. There are currently 5 PD-1/PD-L1 blocking agents available, and immunotherapy-based regimens alone or in combination with chemotherapy or another ICI is now the preferred option. There are continuous efforts to find predictive biomarkers to find those who respond better to ICIs. PD-L1 expressions by immunohistochemistry and tumor mutational burden have emerged as the most well-validated biomarkers in multiple clinical trials. However, there is still a need to improve patient selection and establish the most effective concurrent or sequential combination therapies in different NSCLC clinical settings. This review will introduce currently used ICIs and analyze the most recent trials, and finally discuss how, when, and for whom ICIs can be used to provide promising avenues for lung cancer treatment.

Key words: Lung cancer; immunotherapy; lymphocytes; immune checkpoint; biomarker.

Introducción

“En el curso enormemente complicado del desarrollo fetal y posfetal, las células aberrantes se vuelven inusualmente comunes. Afortunadamente, en la mayoría de las personas quedan completamente latentes gracias a los mecanismos positivos que defienden el organismo”

Paul Erlich

La introducción de los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI, por sus siglas en inglés) ha transformado rápidamente el paradigma de tratamiento para múltiples tipos de cáncer, incluidas las neopla-

sias torácicas. En el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado, este cambio se debe en parte al notable beneficio sobre la supervivencia global (SG) a largo plazo, ya que la administración de estos medicamentos favorece una tasa de supervivencia a 5 años que oscila entre el 15% y el 30%, entre los pacientes previamente tratados y sin ninguna intervención previa, respectivamente (1). Se han probado diferentes ICIs en pacientes con CPCNP avanzado; entre otros, los inhibidores del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), y del receptor y ligando de muerte programada (PD-[L]1), ambos forman parte activa de la estrategia de tratamiento en combinación (con inmuno-

terapia, quimioterapia o agentes antiangiogénicos) o en monoterapia como parte del entorno terapéutico de la primera línea. Asimismo, el tratamiento de consolidación con Durvalumab (un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1) constituye un nuevo estándar de manejo para el CPCNP localmente avanzado después de la quimiorradiación, intervención que generó una prolongación en la SG sin precedentes (2). Es probable que, en un futuro próximo, la inmunoterapia también modifique diversos axiomas sobre el manejo del CPCNP en estados tempranos (3,4). Esta revisión tiene como objetivo resumir la evidencia actual respecto de la eficacia de los ICI en monoterapia o combinación para el CPCNP, utilizando diversos biomarcadores predictivos, y las aprobaciones de las agencias regulatorias para la evaluación de medicamentos de los Estados Unidos (*Federal Drug Administration*, FDA) y de la Comunidad Europea (*European Medicines Agency*, EMA). El uso de la inmunoterapia en cáncer de pulmón representa uno de los mejores ejemplos de la transformación de la historia natural y evolución del diagnóstico y tratamiento del cáncer. La Figura 1 ilustra la línea de tiempo desde el desarrollo de la inmunoterapia inespecífica hasta los antagonistas y agonistas disponibles en la actualidad.

Monoterapia con ICI como estrategia de tratamiento de primera línea en pacientes con CPCNP y PD-L1 positivo

La búsqueda e implementación de biomarcadores para predecir la respuesta a la inmunoterapia es un tópico crítico para el ámbito oncológico. Los dos que han sido explorados con mayor avidez son la expresión de PD-L1 y la carga mutacional (TMB, *por sus siglas en inglés*). La TMB representa el número total mutaciones somáticas (Mut) no sinónimas que se identifican en cada megabase (Mb) del área que codifica el genoma tumoral. Por el momento, la TMB no se ha visto relacionada con la supervivencia global (OS) en pacientes con CPCNP. De hecho, existen varias inquietudes respecto de cuál es la mejor técnica para evaluar la TMB [(secuenciación completa del exoma - WES, *por sus siglas en inglés*) vs. secuenciación de nueva generación (NGS, *por sus siglas en inglés*)], evento que desencadenó limitaciones para la estandarización de la prueba a partir de diversos paneles genéticos. De igual forma, no existe un punto de corte estandarizado entre diferentes neoplasias. Estas dificultades han limitado la

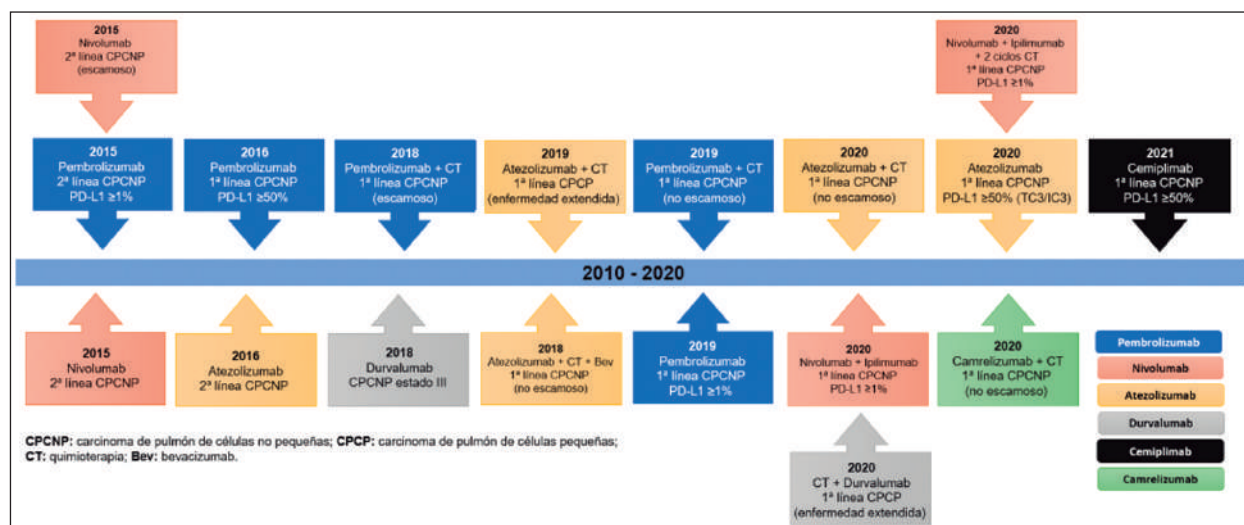


Figura 1. Línea de tiempo que ilustra el desarrollo de la inmunoterapia específica en cáncer de pulmón.

introducción de la TMB como biomarcador útil para seleccionar y estratificar a los pacientes candidatos a recibir ICIs como monoterapia o en combinación para la primera línea (5). Por otro lado, la evaluación del nivel de expresión de PD-L1 en el tejido tumoral puede realizarse usando diferentes anticuerpos monoclonales desarrollados sobre plataformas automatizadas de inmunohistoquímica (IHC, por sus siglas en inglés). Las diferencias entre estos pueden explicar, al menos en parte, los resultados divergentes al comparar el desempeño de cada una de las pruebas (SP142, 28-8, 22C3, SP263, y 73-10). De acuerdo con lo anterior, la fase 2 del estudio “Blueprint” (estudio comparativo de IHC para PD-L1) se diseñó para armonizar los resultados proporcionando información sobre la comparabilidad clínica y analítica de los cuatro monoclonales descritos. El estudio reveló que tres de las cinco pruebas

para evaluar la expresión de PD-L1 tenían una elevada concordancia (22C3, 28-8, y SP263), mientras que el anticuerpo SP142 tuvo menor marcación en las células tumorales y el 73-10 demostró una alta sensibilidad con baja especificidad (6). La Figura 2 muestra algunos de los biomarcadores más representativos para la estratificación de los pacientes candidatos a recibir inmunoterapia.

Desafortunadamente, un subgrupo de pacientes no se beneficia de los ICIs a pesar de tener una expresión positiva de PD-L1, y en oposición, otros sin ella responden. A pesar de las limitaciones vinculadas con el uso regular de la expresión de PD-L1, este biomarcador continúa siendo el estándar para seleccionar los candidatos a recibir monoterapia con pembrolizumab, atezolizumab o cemiplimab. De hecho, existe una re-

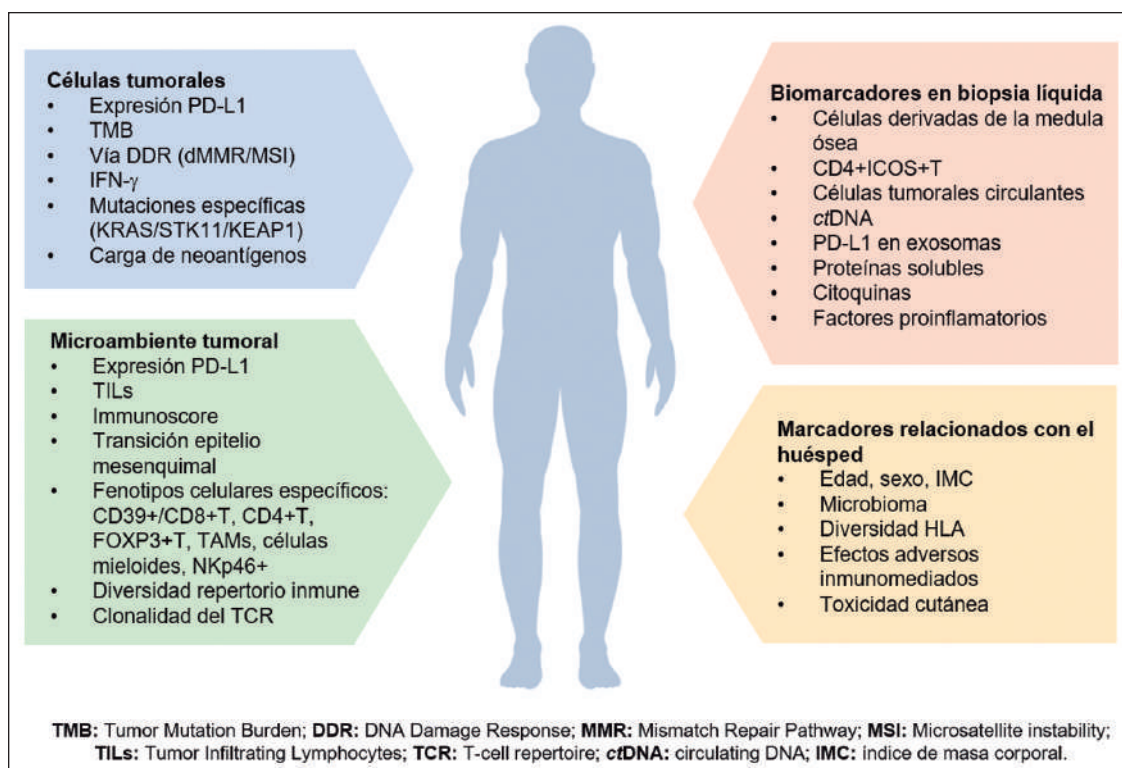


Figura 2. Potenciales biomarcadores para predecir la utilidad de la inmunoterapia divididos según su relación con las características del huésped, las células tumorales, el microambiente tumoral, y en biopsia líquida.

lación directa y proporcional entre la expresión de PD-L1 y la supervivencia global (7). De acuerdo con varios experimentos clínicos fase 3 que incluyeron pacientes con CPCNP avanzado sin alteraciones genómicas potencialmente modulables (mutaciones en EGFR y traslocaciones de ALK), el tratamiento inicial con ICI en monoterapia constituye el estándar terapéutico para aquellos pacientes con alta expresión de PD-L1. Para los pacientes con tumores ($\geq 50\%$ o TC3/IC3). El pembrolizumab, evaluado en los estudios KEYNOTE-024 (8,9) y KEYNOTE-042 (10,11), el atezolizumab en el IMpower 110 (12), y el cemiplimab en el estudio EMPOWER-Lung01 (13), reportaron mejoría en la OS al ser comparados con la quimioterapia basada en platino. En el estudio KEYNOTE-024 se evaluaron 1.934 pacientes, de los cuales 500 (30%) tuvieron una expresión de PD-L1 $\geq 50\%$; de estos, se aleatorizaron 305 para recibir pembrolizumab (200 mg IV c/3 semanas) hasta intolerancia, progresión o 2 años de intervención vs. 4 a 6 ciclos de un doblete de platino estándar (8). Todas las medidas de eficacia favorecieron al pembrolizumab, incluyendo la tasa de respuesta global (RR, por sus siglas en inglés) (46% vs. 31%), la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) (7,7 meses vs. 5,5 meses; HR 0,50, IC 95% 0,39-0,65, $P < 0,001$) y la OS (26,3 meses vs. 14,3 meses; HR 0,62, IC 95% 0,48-0,81), incluso a pesar de un 66% de entrecruzamiento. Cabe señalar que la OS a 5 años fue de 32% con pembrolizumab vs. 16% para la quimioterapia (9), lo que reafirma una estrategia de manejo inicial basada en ICIs. De hecho, también se documentó que el pembrolizumab mejoró o mantuvo la calidad de vida (14). Aunque los resultados son limitados, 39 pacientes completaron 2 años de tratamiento con pembrolizumab, alcanzando una OS a 3 años del 81%. La reinducción con el anti-PD-1 se llevó a cabo en 12 pacientes que presentaron progresión después de 2 años o 35 ciclos de tratamiento; la segunda secuencia del monoclonal se asoció a una RR del 33% y a una tasa de control de enfermedad (DCR, por su sigla en inglés) del 83%. Sin embargo, no hay biomarcadores

predictivos que permitan reconocer cuales casos son elegibles para la estrategia de reinducción (9).

En el estudio KEYNOTE-042 se aleatorizaron 1.274 pacientes con CPCNP y PD-L1 de $\geq 1\%$ para recibir tratamiento con pembrolizumab o con quimioterapia sin permitir el entrecruzamiento. Los pacientes que recibieron pembrolizumab tuvieron un beneficio significativo en la OS, en particular gracias al segmento de sujetos con una expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ (20,0 meses vs. 12,2 meses, HR 0,70, IC95% 0,58-0,86), en aquellos con niveles $\geq 20\%$ (18,0 meses vs. 13 meses, HR 0,77, IC 95% 0,65-0,91), y en el subgrupo con expresión $\geq 1\%$ (16,4 meses vs. 12,1 meses, HR 0,82, IC 95% 0,71-0,93). No obstante, un análisis exploratorio no reportó un beneficio significativo en tumores con expresión de PD-L1 entre 1-49% (13,4 meses vs. 12,1 meses, HR 0,91, IC 95% 0,77-1,09) (10,11).

El estudio IMpower 110 valoró el manejo inicial con atezolizumab (1.200 mg c/3 semanas) comparado con quimioterapia estándar 572 pacientes con CPCNP avanzado y un nivel de expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en las células tumorales, o al menos 1% de reactividad en los linfocitos infiltrantes del tumor usando el anticuerpo monoclonal SP142. El IMpower 110 permitió el entrecruzamiento, favoreciendo que el 29,6% de los pacientes en el grupo control recibieran ICIs al momento de la progresión. El análisis de la OS fue jerarquizado según los estratos de expresión del PD-L1. En el subgrupo TC3/IC3 el atezolizumab demostró superioridad en la OS en comparación con la quimioterapia (20,2 meses vs. 13,1 meses, HR 0,59, IC 95% 0,40-0,89; $P = 0,01$). De forma similar, la mediana de la PFS (8,1 meses vs. 5,0 meses, HR 0,63; IC 95% 0,45-0,88; $P = 0,007$) y la RR (38,3% vs. 28,6%, respectivamente) favorecieron el uso del anti-PD-L1. Sin embargo, el análisis de la OS no consideró la superposición de las poblaciones con niveles de expresión TC2/3 e IC2/3 (12). De los 554 pacientes, 389 fueron evaluados según la TMB valorada en sangre (bTMB, por sus siglas

en inglés); el 22,4% tenía una bTMB ≥ 16 mutaciones por Mb (Mut/Mb). En este subgrupo, el atezolizumab mostró una mejoría no significativa en la OS comparado con la quimioterapia (13,9 meses *vs.* 8,5 meses, HR 0,75; IC95% 0,41-1,35), lo que desestimó la utilidad de la bTMB como marcador potencial para definir el beneficio de la monoterapia con ICIs (12).

Finalmente, en el estudio EMPOWER-Lung 01, 563 pacientes con CPCNP avanzado y PD-L1 $\geq 50\%$ se aleatorizaron para recibir cemiplimab (350 mg c/3 semanas hasta la intolerancia, progresión o al completar 108 semanas de intervención) o un doblete de platino. La terapia con cemiplimab impactó los desenlaces primarios, favoreciendo al anti-PD-1 respecto de la PFS (8,2 meses *vs.* 5,7 meses, HR 0,54, IC 95% 0,43-0,68; $P < 0,0001$) y de la OS (no alcanzada *vs.* 14,2 meses, HR 0,57, IC 95% 0,42-0,77; $P = 0,0002$) en comparación con la quimioterapia, incluso a pesar de tener un entrecruzamiento del 74%. La RR también fue superior con el cemiplimab (39,2% *vs.* 20,4%) (13).

Con base en estos resultados, algunos de los ICIs ya fueron aprobados por las autoridades sanitarias europea (EMA) y americana (FDA). Sin embargo, como monoterapia, el pembrolizumab solo está aprobado en Europa para el tratamiento de aquellos tumores con alta expresión de PD-L1, mientras que en Estados Unidos la etiqueta incluyó aquellos con un nivel superior al 1%. A pesar de que los ICIs presentan un perfil de toxicidad favorable, la tasa de eventos adversos grado ≥ 3 parece ser similar entre los tumores con baja y alta expresión de PD-L1, oscilando entre el 17% y 37%, y con una tasa de interrupción de la intervención del $\sim 10\%$.

Sin embargo, aún en pacientes seleccionados, los ICI como monoterapia o en combinación han tenido resultados negativos en la primera línea, como se evidenció en los estudios fase tres CheckMate 026 (15) MYSTIC (16). En el estudio CheckMate 026, el nivolumab no mejoró la PFS ni la OS, en comparación con la qui-

mioterapia estándar usada en pacientes con CPCNP avanzado con expresión de PD-L1 de $\geq 5\%$ (15). Un análisis exploratorio del estudio CheckMate 026 en tumores con alta TMB (> 243 Mut por WES) demostró que el nivolumab tuvo una mejor tasa de respuesta *vs.* la quimioterapia (47% *vs.* 28%), y una PFS más prolongada (9,7 meses *vs.* 5,8 meses; HR 0,62, IC95% 0,38-1,00); no obstante, no se evidenció diferencia para la OS. De hecho, el mayor beneficio para los desenlaces de supervivencia fue para el subgrupo de aquellos con una elevada TMB más alta expresión de PD-L1 (15). De forma similar, en el estudio MYSTIC no se logró un impacto positivo en los desenlaces clave incluyendo la OS y la PFS al comparar el durvalumab con la quimioterapia estándar, o la combinación de durvalumab/tremelimumab *vs.* el manejo habitual de los pacientes con enfermedad avanzada y una expresión de PD-L1 $\geq 25\%$ (16). El análisis exploratorio de los pacientes con una bTMB ≥ 20 Mut/Mb demostró una diferencia significativa a favor de la inmunoterapia dual respecto de la OS (21,9 meses *vs.* 10,0 meses para la quimioterapia; HR 0,49, IC 95% 0,32-0,74). Asimismo, la TMB determinada en tejido tumoral (≥ 10 mut/Mb) se asoció con una OS más prolongada para el durvalumab solo o en combinación con tremelimumab al ser comparados con la quimioterapia (16).

En contraposición, la combinación de nivolumab/ipilimumab utilizada como primera línea demostró una mejoría significativa en la OS al ser comparada con la quimioterapia. En la primera parte del estudio CheckMate 227 (17,18) 29,3 mo, la combinación de nivolumab (3 mg/kg c/2 semanas) más ipilimumab (1 mg/kg c/6 semanas) impactó el desenlace primario demostrando un beneficio significativo sobre la OS en tumores con PD-L1 positivo (17,1 meses *vs.* 14,9 meses; HR 0,79, IC 95% 0,67-0,93). Sin embargo, el 71% de los pacientes en el brazo control recibieron algún ICI al momento de la progresión. Es importante resaltar que la OS a 3 años fue del 33% con la combinación de nivolumab/ipilimumab y 22% con la quimioterapia. Un análisis

exploratorio, también demostró una mejoría en la OS con la combinación de ICIs en tumores con PD-L1 <1% (17,2 meses *vs.* 12,2 meses; HR 0,64, IC 95% 0,51-0,81) (17). Por otra parte, en la población con PD-L1 positivo el beneficio sobre la supervivencia estuvo limitado al segmento de sujetos con alta expresión de PD-L1 (PD-L1 $\geq$ 50% HR 0,70, IC 95% 0,55-0,90 *vs.* PD-L1 1-49% HR 0,94 IC 95% 0,73-1,12) (18). A pesar de estas limitaciones, la FDA aprobó en mayo de 2020 la combinación de nivolumab/ipilimumab en pacientes con CPCNP con PD-L1 $\geq$ 1%.

En el estudio CheckMate 227, el análisis realizado en un punto designado durante el seguimiento demostró que la tasa de respuesta global se relaciona de forma independiente con los niveles de expresión de PD-L1. La valoración realizada a los 3 años encontró que el 70% y 82% de los pacientes estaban vivos si tenían un PD-L1 positivo y negativo, respectivamente (17); esta información resultó similar a lo encontrado en otras patologías como el melanoma. En la parte 1 del estudio CheckMate 227 también se encontró un desenlace positivo a favor de la combinación en aquellos pacientes con tumores que tuvieron una elevada TMB ($\geq$ 10 Mut/Mb). Este punto de corte se estableció siguiendo los resultados reportados en la fase dos del estudio CheckMate 568 (19). En el CheckMate 227, el 17% de la población tuvo una TMB alta, usando este parámetro para asignar de forma aleatoria a los pacientes para recibir nivolumab/ipilimumab (N=169) o quimioterapia (N=130). La combinación de ICIs mejoró la PFS (HR 0,58, IC 75% 0,41-0,81), sin embargo, los resultados para la OS fueron independientes de la TMB (alta $\geq$ 10 Mut/Mb HR 0,68, IC 95% 0,51-0,91 *vs.* o baja <10 Mut/Mb HR 0,75, IC 95% 0,59-0,94) (20).

El estudio NEPTUNE (NCT02542293) evaluó la eficacia de la combinación de durvalumab más tremelimumab frente a la quimioterapia basada en platino como tratamiento de primera línea en pacientes con CPCNP avanzado. El 6 de junio de 2019, se dieron a conocer los resultados para la OS según la bTMB

usando como punto de corte la presencia de 20 Mut/Mb. Posteriormente, se confirmó que la combinación de ICIs no alcanzó la significancia para la OS *vs.* la quimioterapia. Esta información permitió cuestionar el valor predictivo de la TMB como biomarcador para definir el tratamiento con ICIs en los pacientes con CPCNP avanzado. Actualmente se encuentra en curso el estudio BFAST (NCT03178552), un experimento clínico fase 3 que está evaluando el papel del atezolizumab *vs.* la quimioterapia con base en platino en primera línea en pacientes con CPCNP avanzado y una elevada bTMB ($\geq$ 16 mut/Mb). Los resultados de este estudio podrían ayudar a definir o no el papel de la TMB para refinar la toma de decisiones en la primera línea. A pesar de la controversia, recientemente la FDA aprobó el uso del pembrolizumab en tumores con una elevada TMB ($\geq$ 10 Mut/Mb) de acuerdo al análisis retrospectivo del estudio KEYNOTE-158 (21). Sin embargo, esta evaluación no incluyó pacientes con CPCNP, lo que mantiene en duda el valor real de la TMB en los pacientes con cáncer de pulmón.

Combinación de ICIs con quimioterapia en la primera línea de tratamiento del CPCNP (independiente del nivel de expresión de PD-L1)

En los estudios clínicos que valoraron el papel de los ICIs como monoterapia o en combinación (inhibidores de PD-1/L1 más CTLA-4) en pacientes con expresión de PD-L1 $\geq$ 1% (11,16,20,22) se ha documentado un fenómeno donde las curvas de supervivencia se entrecruzan tempranamente. Este hallazgo ha sugerido que una proporción de pacientes sin beneficio con la inmunoterapia podrían no exponerse a la intervención con base en el uso de biomarcadores con un alto valor predictivo negativo. Con la finalidad de superar esta situación y tomar ventaja de la actividad sinérgica de los agentes citotóxicos y de la inmunoterapia, diferentes estudios clínicos evaluaron el papel de la combinación de ICIs con quimioterapia. Hay que resaltar, la

existencia de la hiperprogresión, un modelo negativo de respuesta encontrado en aproximadamente 14-26% de los pacientes con CPCNP pretratados que recibieron monoterapia con algún ICI en segunda línea. Hace poco, el análisis exhaustivo de una cohorte de pacientes tratados con ICIs permitió confirmar que la hiperprogresión se presenta hasta en el 16% de los pacientes con elevada expresión de PD-L1, posiblemente por la presencia de resistencia innata mediada por mutaciones en genes como STK11 y KEAP1. No obstante, la hiperprogresión es inusual (6%) entre los sujetos expuestos a quimioterapia más inmunoterapia (23), evento que respalda el uso de este tipo de combinaciones en primera línea.

Los resultados de múltiples estudios fase 3 incluyendo el KEYNOTE-189 (24,25), IMpower150 (26,27), IMpower132 (28), IMpower130 (29), ORIENT-12 (30) y RATIONALE 304 (31) soportan el uso de nuevas combinaciones con ICIs como primera línea estándar para pacientes con carcinomas no escamosos de pulmón. De igual forma, los estudios KEYNOTE-407 (32,33), IMpower131 (34) y RATIONALE 307 (35) demostraron el papel de la quimioinmunoterapia para el tratamiento de los carcinomas escamosos, y CheckMate 227 parte 2 (36) y CheckMate 9LA (37) para ambos subgrupos histológicos.

En el estudio KEYNOTE-189, se incluyeron pacientes con CPCNP no escamoso avanzado, sin mutaciones en *EGFR* o *ALK*, siendo asignados de forma aleatoria en un formato 2:1 para recibir pemetrexed más cisplatin o carboplatin y pembrolizumab o placebo cada 3 semanas por 4 ciclos; posteriormente, pembrolizumab y pemetrexed o pemetrexed más placebo hasta completar 2 años o 35 ciclos (24). El uso del pembrolizumab en combinación con quimioterapia mejoró significativamente la mediana de la OS (22,0 meses vs. 10,6 meses, HR 0,56 IC 95% 0,46-0,96), a pesar de que hubo un entrecruzamiento del 55%. Hay que resaltar que beneficio sobre la OS se observó en todos

los subgrupos de expresión de PD-L1 [PD-L1 $\geq$ 50% 27,7 meses vs. 10,1 meses (HR 0,59, IC 95% 0,40-0,86); PD-L1 1-49% 21,8 meses vs. 12,1 meses (HR 0,66, IC 95% 0,46-0,96); y PD-L1 <1% 17,2 meses vs. 10,2 meses (HR 0,51, IC 95% 0,36-0,71)]. La PFS también favoreció la combinación de pembrolizumab más quimioterapia (9,0 meses vs. 4,9 meses, HR 0,49, IC 95% 0,41-0,59) (25). En el estudio KEYNOTE-189, la TMB medida en sangre o en tejido no fue útil como biomarcador predictivo (38,39).

En el estudio IMpower150, la adición de atezolizumab a bevacizumab más quimioterapia (brazo B) mejoró significativamente la PFS (8,3 meses vs. 6,8 meses, HR 0,62, IC 95% 0,52-0,74; $P < 0,001$) y la OS (19,2 meses vs. 14,7 meses, HR 0,78 IC 95% 0,64-0,96; $P = 0,02$) en comparación con el uso de bevacizumab más quimioterapia (brazo C) en pacientes con CPCNP no escamoso metastásico independiente de la expresión de PD-L1 (26). El análisis final del IMpower150 también mostró una mejoría numérica en la OS sin modificaciones estadísticamente significativas en el brazo A (atezolizumab más quimioterapia) vs. el brazo C (40). En el subgrupo de sujetos con mutaciones del *EGFR* el esquema del brazo B vs. el brazo C mejoró la PFS (10,2 meses vs. 7,1 meses, HR 0,56 IC 95% 0,34-0,91) y la OS (26,1 meses vs. 20,3 meses, HR 0,91 IC 95% 0,43-1,39) (27,41). En contraposición, el brazo A no mejoró la PFS (HR 0,93 IC 95% 0,60-1,44) o la OS (HR 1,16 IC 95% 0,71-1,89) en el grupo de pacientes portadores de mutaciones en el *EGFR* (41). El estudio IMpower130 (29) fue un experimento multicéntrico abierto y con asignación aleatoria que incluyó pacientes con un formato 2:1 a recibir atezolizumab (1.200 mg c/3 semanas) más carboplatino y paclitaxel unido a nanopartículas de albumina (nab-P) (4-6 ciclos) seguido de mantenimiento con atezolizumab hasta la intolerancia o progresión. El IMpower130 (29) reportó un beneficio en la OS con la introducción del monoclonal anti-PD-L1 cuando se comparó con la quimioterapia (18,6 meses vs. 13,9 meses, HR 0,79

IC 95% 0,64-0,98; $P=0,033$), pese a que se documentó un 59% de entrecruzamiento con la inmunoterapia al momento de la progresión. No obstante, el beneficio real de esta combinación fue circunscrito a los sujetos sin mutaciones en EGFR/ALK y entre aquellos sin extensión hepática de la enfermedad, sugiriendo un papel aditivo con el uso concomitante del bevacizumab. Por otra parte, el uso del atezolizumab en combinación también mejoró la PFS (7,0 meses en el brazo de atezolizumab más quimioterapia *vs.* 5,5 meses en el brazo de quimioterapia, HR 0,64 IC 95% 0,54 -0,77; $P<0,0001$) y la RR (49,2% *vs.* 39,2%, respectivamente).

Finalmente, dos estudios solo reclutaron pacientes asiáticos; el ORIENT, que aleatorizó (2:1) 397 pacientes con CPCNP no escamoso avanzado sin alteraciones en EGFR o ALK a recibir sintilimab 200 mg más quimioterapia con base en platino *vs.* cisplatino/pemetrexed/placebo c/3 semanas por 4 ciclos seguidos, en ambos casos, de mantenimiento con sintilimab/pemetrexed o pemetrexed/placebo. La adición del sintilimab mejoró significativamente la PFS en comparación con el control (8,9 meses *vs.* 5,0 meses, HR 0,48 IC 95% 0,362-0,643; $P<0,00001$), al igual que incrementó la RR (51,9% *vs.* 29,8%). El beneficio para la PFS fue evidente en todos los subgrupos, siendo superior para los pacientes con expresión positiva de PD-L1 (1-49% HR 0,50 IC 95% 0,28-0,92 y $\geq 50\%$ HR 0,31 IC 95% 0,19-0,49) *vs.* aquellos con tumores con PD-L1 negativo (HR 0,66 IC 95% 0,41-1,091) (30).

El otro estudio dirigido a la población asiática exclusiva fue el RATIONALE 307, un experimento clínico fase 3 que incluyó 334 pacientes con CPCNO de patrón no escamoso sin alteraciones en EGFR o ALK. El estudio asignó de forma aleatoria (2:1) el uso de tislelizumab (200 mg) más la combinación de platino y pemetrexed por 4 ciclos seguido de tislelizumab más pemetrexed *vs.* el modelo de tratamiento estándar solo con quimioterapia. El uso del tislelizumab mejoró la mediana de la PFS (9,7 meses *vs.* 7,6 meses, HR 0,56

IC 95%CI 0,46-0,90; $P<0,0044$) y la RR (57,4% *vs.* 37%). Sin embargo, el análisis por subgrupos demostró ineficacia sobre la PFS para aquellos con PD-L1 negativo (HR 0,76 IC 95% 0,46-1,22), mientras el mayor beneficio se vio para la población de altos expresores (PD-L1 $\geq 50\%$ HR 0,31 IC 0,17-0,57) (31).

En los pacientes con CPCNP de patrón escamoso avanzado el estudio KEYNOTE-407 aleatorizó pacientes (1:1) a recibir carboplatino/paclitaxel o paclitaxel unido a nanopartículas de albumina +/- pembrolizumab hasta completar 35 ciclos o 2 años de tratamiento. La combinación de quimioterapia más el anti-PD-1 se asoció con una mejora significativa de la RR (58,4% *vs.* 35,0%; $P=0,0004$) y de la OS (HR 0,64, 15,9 *vs.* 11,3 meses; $P=0,0008$). El beneficio sobre la OS fue homogéneo entre todos los subgrupos de expresión del PD-L1 (TPS $<1\%$ HR 0,61, TPS 1%-49% HR 0,57, y TPS $\geq 50\%$ HR 0,64) (32,33). De hecho, la adición de pembrolizumab a la quimioterapia mantuvo o mejoró la calidad de vida (HRQoL) valorada a las 9 y 18 semanas de seguimiento (42). En el experimento clínico fase 3 RATIONALE 307, 360 pacientes asiáticos con CPCNP de patrón escamoso avanzado (*all comers*) fueron aleatorizados a recibir tislelizumab más nab-P o quimioterapia sola. El brazo de la combinación con el monoclonal alcanzó una PFS más prolongada (7,6 meses *vs.* 5,5 meses) y una mayor RR (74% *vs.* 50%). El beneficio sobre la PFS fue evidente en todos los subgrupos de expresión de PD-L1 (35).

Finalmente, el estudio CheckMate 9LA (37) valoró la combinación de nivolumab más ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia *vs.* quimioterapia en primera línea para pacientes con CPCNP avanzado indistintamente de su variante histológica. En el análisis intermedio se encontró que la mediana para la S se prologó significativamente con el uso de la inmunoterapia dual más la quimioterapia comparada con la quimioterapia sola (14,1 meses *vs.* 10,7 meses, HR 0,69 IC 95% 0,55-0,87; $P=0,0006$); el beneficio ocurrió de manera

independiente al subtipo histológico (histología escamosa 14,5 vs. 9,1 meses, HR 0,62 e histología no escamosa 17,0 vs. 11,9 meses, HR 0,69), y para los tumores PD-L1-positivos ($\geq 1\%$ HR 0,64) y PD-L1-negativos ($< 1\%$ HR 0,62). La FDA aprobó este modelo de tratamiento como parte de la primera línea en mayo de 2020 y la EMA en septiembre del mismo año.

El estudio POSEIDON (NCT03164616) actualmente en curso, está evaluando la efectividad del durvalumab en combinación con quimioterapia con y sin tremelimumab vs. la quimioterapia sola en pacientes con CPCNP usando como desenlaces primarios la PFS y OS de acuerdo a una revisión independiente. Se estima que sus resultados estarán disponibles en abril de 2021. Independientemente de estos resultados clínicamente relevantes, otros estudios no reportaron beneficios en la OS cuando se valoró el uso de la quimioterapia en combinación con ICIs, incluyendo el IMpower132 (28), la parte 2 del CheckMate 227³⁶ y el IMpower131 (34). En el estudio IMpower132, la adición del atezolizumab a la quimioterapia con platino más pemetrexed impactó la PFS vs. la quimioterapia sola (7,6 meses vs. 5,2 meses, HR 0,60 IC 95% 0,49-0,72; $P < 0,0001$) sin modificar significativamente la OS (18,1 meses vs. 13,6 meses, HR 0,81 IC 95% 0,64-1,03; $P = 0,0797$) al término del seguimiento (la OS final aún se encuentra pendiente) (28). Así mismo, la parte 2 del CheckMate 227 no encontró un impacto positivo con la combinación de nivolumab más quimioterapia vs. la quimioterapia sola en los pacientes con histología no escamosa (18,8 meses vs. 15,6 meses, HR 0,86 IC 95% 0,69-1,08; $P = 0,1859$), aunque un análisis exploratorio demostró impacto con la combinación en los pacientes con PD-L1 $\geq 50\%$ (HR 0,56) (36). Por otra parte, el estudio IMpower131, probó la combinación de atezolizumab más quimioterapia en 1.021 pacientes con CPCNP de patrón escamoso sin modificar la OS al comparar con la quimioterapia sola (14,2 meses vs. 13,5 meses, HR 0,88 IC 95% 0,73-1,05; $P = 0,16$). Como excepción, el IMpower131 demostró superioridad para el brazo

experimental respecto de la OS en el subgrupo de pacientes con alta expresión de PD-L1 (HR 0,48 IC 95% 0,29-0,81) (34). La Figura 3 ilustra las opciones de tratamiento para los pacientes con CPCNP sin blancos moleculares potencialmente modulables.

Interrogantes abiertos

Globalmente, los datos apoyan el hecho de que los ICIs son el nuevo tratamiento estándar en los pacientes con CPCNP avanzado, independiente del subtipo histológico y de la expresión de PD-L1, siendo la estrategia en combinación la más adecuada para los tumores con PD-L1 negativo (43). Sin embargo, aún existe controversia alrededor del mejor manejo para aquellos con un PD-L1 $\geq 50\%$, ya que ninguno de los experimentos comparó de forma directa el uso de un ICI más quimioterapia vs. la monoterapia con un ICI. La comparación indirecta entre los estudios mostró desenlaces similares respecto de la OS entre los pacientes con PD-L1 $\geq 50\%$, con perfiles de toxicidad diferentes, sugiriendo por el momento que la monoterapia con pembrolizumab puede ser la opción más razonable para esta población. El estudio EA5163/S1709 está valorando si la inducción con pembrolizumab es superior a la combinación de pemetrexed más platino y pembrolizumab en pacientes con tumores no escamosos avanzados. Dicho experimento se estratificará de acuerdo al nivel de expresión del PD-L1 ($\geq 50\%$ vs. 1-49%) para poder elucidar la mejor estrategia. El uso de otros biomarcadores y su utilidad para subseleccionar a los pacientes con base en la genómica sigue siendo un área plena de incertidumbre, en especial, si se consideran algunas alteraciones que favorecen la resistencia intrínseca (STK11 y KEAP1) o una mayor sensibilidad a la inmunoterapia (ARID1A). Por el momento, los resultados han sido variables y continúan sin confirmación prospectiva.

Finalmente, la duración óptima del tratamiento permanece indefinida. Basándose en los datos del estudio

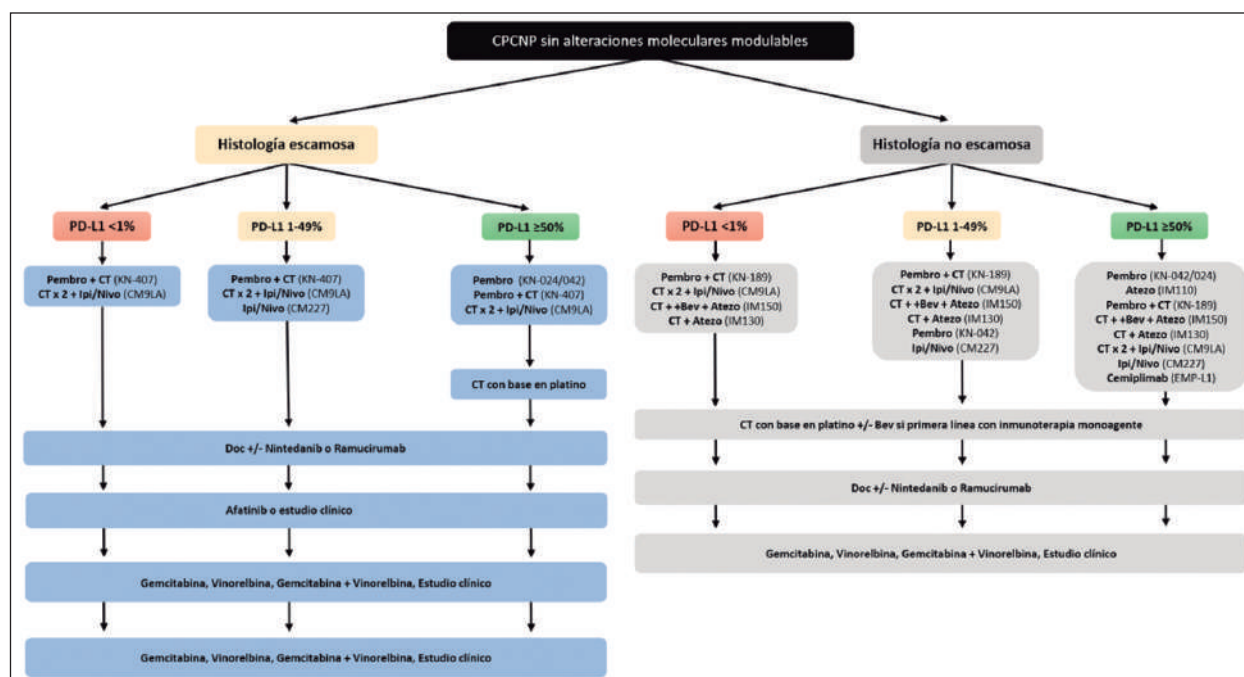


Figura 3. Opciones de tratamiento para los pacientes con CPCNP sin blancos moleculares potencialmente modulables según la información obtenida de los experimentos clínicos fase 3 descritos.

CheckMate 153, el tratamiento con ICI debería continuar por más de un año (44). No obstante, para aquellos pacientes que completaron el número de ciclos por protocolo y progresaron, la reinducción con los ICIs puede brindar un beneficio clínico en cerca del 80% de los casos (9). Actualmente, no hay parámetros definidos para definir cuales sujetos podrían ser candidatos para continuar una estrategia de supresión y reinducción.

Referencias

- Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leigh NB, Ahn MJ et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol*, 2019;37(28):2518-25234
- Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste J et al. LBA49 Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: 4-year survival update from the phase III PACIFIC trial. *Ann Oncol*, 2020;31:S1178-S11781
- Provencio M, Nadal E, Insa A, García-Campelo M, Casal-Rubio J, Dómine M et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, Multicentre, single-arm, Phase 2 trial. *Lancet Onco*, 2020;21(11):1413-14-8
- Benitez JC, Remon J, Besse B. Current Panorama and Challenges for Neoadjuvant Cancer Immunotherapy. *Clin Cancer Res*, 2020;26(19):5068-50755
- Teixido C, Reguart N, Using biomarkers to determine optimal combinations with immunotherapy (biomarker discovery perspective). *Future OnEngl*, 2020;16(23):1677-1671
- Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, Beasley MB, Borczuk AC, Botling J et al. PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project. *J Thorac Oncol*, 2018;13(9):1302-13113
- Aguilar EJ, Ricciuti B, Gainor JF, Kehl KL, Kravets S, Dahlberg S et al. Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer and very high PD-L1 expression. *Ann Oncol*, 2019;30(10):1653-1688

8. Reck M. Rodríguez-Abreu D. Robinson AG. Hui R. Csőszi T. Fülöp A et al. Pembrolizumab vs. Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2016;375(19):1823-1874
9. Brahmer JR. Rodríguez-Abreu D. Robinson AG. Hui R. Csőszi T. Fülöp A et al. KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$. *Ann Oncol*, 2020;31:S1181-S11884
10. Mok TSK, Wu Y-L. Kudaba I. Kowalski D. Cho B, Turna H et al. Pembrolizumab vs. chemotherapy for previously untreated. PD-L1-expressing. Locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised. Open-label. Controlled. Phase 3 trial. *Lancet*, 2019;393(10183):1819-183-7
11. Mok TSK, Wu Y-L. Kudaba I. Kowalski D. Cho B, Turna H et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) vs. platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1-positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Ann Oncol*, 2019;30:i363
12. Herbst RS. Giaccone G. De Marinis F. Reinmuth N. Vergnenegre A. Barrios CH et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*, 2020;383(14):1328-13346
13. Sezer A. Kilickap S. Gümüş M. Bondarenko I, Özgüroğlu M. Gogishvili M et al. LBA52 EMPOWER-Lung 1: Phase III first-line (1L) cemiplimab monotherapy vs platinum-doublet chemotherapy (chemo) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) $\geq 50\%$. *Ann Oncol*, 2020;31:S1182-S11885
14. Brahmer JR. Rodríguez-Abreu D. Robinson AG. Hui R. Csőszi T. Fülöp A et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab vs. chemotherapy in advanced. PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre. International. Randomised. Open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017;18(12):1600-160-3
15. Carbone DP. Reck M. Paz-Ares L. Creelan B. Horn L, Steins M et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2017;376(25):2415-2493
16. Rizvi NA. Cho BC. Reinmuth N. Lee KH. Luft A. Ahn MJ et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYS-TIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2020;6(5):661-6737
17. Ramalingam SS. Ciuleanu TE. Pluzanski A. Lee J, Schenker M. Bernabe-Caro R et al. Nivolumab + ipilimumab vs. platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1. *J Clin Oncol*, 2020;38(15_suppl):9500-9500
18. Hellmann MD. Paz-Ares L. Bernabe Caro R, Zurawski B. Kim S. Carcereny-Costa E et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2019;381(21):2020-20331
19. Ready N. Hellmann MD. Awad MM. Otterson GA. Gutierrez M. Gainor JF et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 568): Outcomes by Programmed Death Ligand 1 and Tumor Mutational Burden as Biomarkers. *J Clin Oncol*, 2019;37(12):992-1042
20. Hellmann MD. Ciuleanu T-E. Pluzanski A. Lee JS. Otterson GA. Audigier-Valette C et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*, 2018;378(22):2093-2146
21. 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):1353-13-9
22. Ramalingam SS. Ciuleanu TE. Pluzanski A. Lee J, Schenker M. Bernabe-Caro R et al. Nivolumab + ipilimumab vs. platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1. *J Clin Oncol*, 2020;38(15_suppl):9500-9500
23. Ferrara R. Facchinetti F. Calareso G. Kasraoui I, Signorelli D. Proto C et al. Hyperprogressive disease (HPD) upon first-line PD-1/PD-L1 inhibitors (ICI) as single agent or in combination with platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). *Ann Oncol*, 2020;31:S892
24. Gandhi L. Rodríguez-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):2078-2005
25. Rodríguez-Abreu D. Powell SF. Hochmair M. Gadgeel SM. Esteban E. Felip E. Et al. Final analysis of KEYNOTE-189: Pemetrexed-platinum chemotherapy (chemo) with or without pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with previously untreated metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*, 2020;38(15_suppl):9582-9582
26. Socinski MA. Jotte RM. Cappuzzo F. Orlandi F, Stroyakovskiy D. Nogasmi N et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*, 2018;378(24):2288-2348
27. Reck M. Mok TSK. Nishio M. Jotte R. Cappuzzo F. Orlandi F et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations

- or baseline liver metastases in a randomised. Open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 2019;7(5):387-40
28. Papadimitrakopoulou V. Cobo M. Bordon R. Bordon R. Dubray-Longeras P Szalai Z et al. IMpower132: PFS and Safety Results with 1L Atezolizumab + Carboplatin/ Cisplatin + Pemetrexed in Stage IV Non-Squamous NSCLC. *J Thorac Oncol*, 2018;13(10):S332-S362
 29. 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):924-9-6
 30. Yang Y, Wang Z. Fang J, Yu Q. Han B. Cang S et al. Efficacy and Safety of Sintilimab Plus Pemetrexed and Platinum as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC: a Randomized. Double-Blind. Phase 3 Study (Oncology pRogram by InnovENT anti-PD-1-11). *J Thorac Oncol*, 2020;15(10):1636-1614
 31. Lu S, Yu Y, Yu X. Hu Y. Ma Z. Li X et al, Tislelizumab + chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for locally advanced/metastatic nonsquamous NSCLC. *Ann Oncol*, 2020;31:S816-S877
 32. Paz-Ares L. Luft A, Vicente D, Tafreshi A. Gümüs M. Mazières J et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2018;379(21):2040-2065
 33. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A. Robinson A, Soto Parra H. Mazières J et al. Pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) in metastatic squamous NSCLC: Final analysis and progression after the next line of therapy (PFS2) in KEYNOTE-407. *Ann Oncol*, 2019;30:v918-v980
 34. Jotte R. Cappuzzo F, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D. Rodríguez-Abreu D. Hussein M et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *J Thorac Oncol*, 2020;15(8):1351-1328
 35. Wang J. Lu S. Hu C, Sun Y, Yang K. Chen M et al, Updated analysis of tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment of advanced squamous non-small cell lung cancer (SQ NSCLC). *Ann Oncol*, 2020;31:S878
 36. Paz-Ares L. Ciuleanu TE, Yu X, Salman P. Pluzanski A. Nagrial A et al. Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment (tx) for advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): CheckMate 227 - part 2 final analysis. *Ann Oncol*, 2019;30:xi67-xi04
 37. Reck M. Ciuleanu T-E. Dols MC, Schenker M, Zurawski B. Menezes J et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *J Clin Oncol*, 2020;38(15_suppl):9501-9501
 38. Garassino M. Rodríguez-Abreu D. Gadgeel S. Esteban E. Felip E, Speranza G et al. Evaluation of TMB in KEYNOTE-189: Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy for Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol*, 2019;14(10):S216-S227
 39. Garassino MC. Gadgeel SM. Rodríguez-Abreu D. Felip E. Esteban E, Speranza G et al. Evaluation of blood TMB (bTMB) in KEYNOTE-189: Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) with pemetrexed and platinum vs. placebo plus chemo as first-line therapy for metastatic nonsquamous NSCLC. *J Clin Oncol*, 2020;38(15_suppl):9521-9521
 40. Socinski MA. Mok TS. Nishio M. Jotte RM. Cappuzzo F. Orlandi F et al. IMpower150 final analysis: Efficacy of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) and chemotherapy in first-line (1L) metastatic nonsquamous (nsq) non-small cell lung cancer (NSCLC) across key subgroups. *Cancer Res*, 2020;80(16 Supplement):CT216
 41. Reck M. Mok T, Socinski MA. Jotte R. Lim D. Cappuzzo F et al. IMpower150: Updated efficacy analysis in patients with EGFR mutations. *Ann Oncol*, 2020;31:S837-S807
 42. Mazieres J. Kowalski D. Luft A, Vicente D, Tafreshi A. Gümüs M et al. Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2020;38(3):271-248
 43. Borghaei H. Langer CJ. Paz-Ares L. Rodríguez-Abreu D. Halmos B. Garassino MC et al. Pembrolizumab plus chemotherapy vs. chemotherapy alone in patients with advanced non-small cell lung cancer without tumor PD-L1 expression: A pooled analysis of 3 randomized controlled trials. *Cancer*, 2020;126(22):4867-4842
 44. Waterhouse DM. Garon EB. Chandler J. McCleod M. Hussein M. Jotte R et al. Continuous Vs. 1-Year Fixed-Duration Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 153. *J Clin Oncol*, 2020;38(33):3863-3831

Recibido: Marzo 9, 2021
Aceptado: Marzo 10, 2021

Correspondencia:
 Jordi Remon
jremon@hnhospitales.com

HISTORIA DE LOS RECEPTORES HORMONALES Y DE LA TERAPIA HORMONAL EN CÁNCER DE MAMA

Laura Margarita Bolaño Guerra¹, Diana L Rodríguez Orihuela², Enrique Soto-Pérez-de-Celis³,
Yanin Chávarri-Guerra¹

Resumen

El cáncer de mama (CM) es la segunda neoplasia más común a nivel mundial y el cáncer más frecuente en mujeres. En los últimos años se han logrado diversos avances en la detección temprana, tratamiento y comprensión de la biología de esta enfermedad. La heterogeneidad biológica del CM tiene implicaciones tanto en el pronóstico, como en la toma de decisiones terapéuticas.

Probablemente uno de los éxitos más importantes a principios del siglo XX, fue la alteración del entorno endócrino interno tumoral a través de la terapia hormonal. El descubrimiento de la terapia endocrina permitió pasar de tratamientos ablativos quirúrgicos y quimioterapias agresivas, a administrar terapias dirigidas, mejor toleradas y que mejoran la calidad de vida en mujeres con CM hormono-dependiente.

El fundamento de la terapia endocrina es la dependencia bien demostrada de la mama a la estimulación hormonal. En los años 1970's, el modulador selectivo del receptor de estrógeno, tamoxifeno emerge como una nueva terapia para mujeres con CM avanzado; en las décadas subsecuentes, surgen numerosas y diversas terapias endocrinas selectivas, como los agonistas de la liberación de hormona luteinizante y los inhibidores de aromataza, como una estrategia adicional en el tratamiento de esta enfermedad. Estas terapias fueron estudiadas de manera inicial en el escenario metastásico y posteriormente fueron adoptadas en el escenario adyuvante, en mujeres con enfermedad temprana. De manera más reciente se han descubierto los inhibidores de cinasa dependiente de ciclina, que asociados a la terapia hormonal han logrado una mejoría significativa en desenlaces clínicos y tasas de respuestas.

En este artículo realizaremos una revisión cronológica de los principales hitos en la evolución de la terapia endocrina a lo largo de los últimos 100 años, destacando cada clase de agente y los ensayos claves que han llevado a cambios en la práctica moderna.

Palabras clave: *Cáncer de mama; receptor de estrógenos; tratamiento endócrino.*

-
- 1 Departamento de Hemato-Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.
 - 2 Departamento de Anatomía Patológica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.
 - 3 Servicio de Geriatria, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

HISTORY OF HORMONE RECEPTORS AND HORMONE THERAPY IN BREAST CANCER

Abstract

Breast cancer (BC) is the second most common neoplasm worldwide and the most common cancer in women. Over the past few years, various advances have been made in early detection, treatment, and understanding of the biology of this disease. The biological heterogeneity of BC has implications for both prognosis and therapeutic decision-making.

Probably one of the most important successes at the beginning of the 20th century was the alteration of the tumor's internal endocrine environment through hormonal therapy. The discovery of endocrine therapy made it possible to move from surgical ablative treatments and aggressive chemotherapies to the administration of targeted therapies that are better tolerated and that improve the quality of life of women with hormone-dependent BC.

The rationale for endocrine therapy is the well-established dependence of the breast to hormonal stimulation. In the 1970s, the selective estrogen receptor modulator, tamoxifen, emerged as a new therapy for women with advanced BC; in subsequent decades, numerous and diverse selective endocrine therapies emerged, such as luteinizing hormone agonists and aromatase inhibitors, as an additional strategy in the treatment of this disease. These therapies were initially studied in the metastatic setting and have subsequently been adopted in the adjuvant setting for women with early disease. More recently, cyclin-dependent kinase inhibitors have been discovered and, associated with hormonal therapy have achieved a significant improvement in clinical outcomes and response rates.

In this manuscript we will chronologically review major milestones in the evolution of endocrine therapy over the last 100 years, highlighting each class of agent and key trials that have led to changes in modern practice.

Keywords: *Breast cancer; estrogen receptor; endocrine therapy.*

Introducción

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna más común en mujeres. En el 2018, se diagnosticaron 2.088.849 casos y hubo 626.679 muertes asociadas a esta enfermedad (1). Se estima que para el año 2020,

en el mundo habrá cerca de 2 millones de casos nuevos de CM, lo que representa un incremento del 26%, de los cuales 76% se presentarán en países de ingresos medios y bajos, y de estos un 20% en América Latina (2,3). En la actualidad el CM constituye un problema en salud pública en Latinoamérica, ya que el número

de casos y la mortalidad han ido en aumento, particularmente en países del cono sur (3). En México, la proporción de mujeres con CM pasó de 14,17 a 25,17 por cada 100.000 mujeres entre el año 2001 y 2011 (4). En Colombia la incidencia también aumentó de 27,8 a 49,7 casos por 100.000 personas en el periodo de 2007 a 2012 (5), representando el 13% de todas las neoplasias con 13.380 casos nuevos y 3.702 muertes asociadas (2).

El CM es una enfermedad principalmente de mujeres postmenopáusicas, con una edad media de presentación de 62 años y menos del 10% diagnosticado antes de los 45 años (6). Sin embargo, en América Latina la incidencia en mujeres menores de 44 años es mayor comparada con países desarrollados (20% vs. 12%) (7). La mayoría de los CM son carcinomas, siendo el carcinoma ductal infiltrante el subtipo más común (50-75%), seguido del carcinoma lobulillar infiltrante (5-15%) (8). Cuando hablamos de CM hacemos referencia a una enfermedad heterogénea, no solo en sus características clínicas, sino también biológicas. Estudios de perfiles de expresión génica han identificado al menos 5 subgrupos histomoleculares diferentes (luminal A, luminal B, subtipo-basal, Her2+ y subtipo *normal* like), cada uno con un comportamiento clínico distinto y una respuesta variable al tratamiento (9,10). Se ha propuesto una clasificación molecular simplificada basada en el perfil de inmunohistoquímica, utilizando la expresión de receptores hormonales (RH), el estado del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano -2 (Her2) y marcadores de proliferación, clasificando a los subtipos en luminal A y B, triple negativo y Her2 (enriquecido con Her2 y Her2/luminal) (11).

De acuerdo con los datos recientes del Instituto Nacional de Cáncer en Estados Unidos, al momento del diagnóstico el 60% de los casos son localizados, un 30% localmente avanzados y aproximadamente un 10% metastásicos, con una supervivencia global (SG) a 5 años del 98%, 85,7% y 28% respectivamente (6).

El desarrollo de la terapia endocrina ha transformado el tratamiento de los pacientes con CM. El cambio de la cirugía ablativa y las quimioterapias agresivas por una terapia dirigida y mejor tolerada ha mejorado tanto la mortalidad como la calidad de vida de las pacientes con CM hormonosensible. En los siguientes párrafos, hacemos un relato de los hitos clave en la evolución del tratamiento hormonal durante el último siglo, destacando cada clase de agente y los ensayos clave que han llevado a cambios en la práctica clínica (Tabla 1).

Tratamientos ablativos quirúrgicos

Los primeros tratamientos endocrinos para mujeres con CM avanzado datan de más de un siglo y se trataban de tratamientos ablativos quirúrgicos incluyendo: ooforectomía bilateral, adrenalectomía bilateral e hipofisectomía (12,13).

Albert Schinzinger, un cirujano de origen alemán, fue el primero en proponer la ooforectomía bilateral como tratamiento para el CM avanzado, esto bajo la observación de que las mujeres jóvenes cursaban con una enfermedad más agresiva, por lo que sugirió que estas deberían hacerse “mayores” mediante la extirpación de los ovarios (14,15). George Thomas Beatson (13) fue la primera persona en realizar una ooforectomía bilateral en una mujer con CM en 1895. Reportó 3 casos de mujeres con CM avanzado tratadas con ooforectomía bilateral (13), de las cuales 2 presentaron regresión posterior al manejo quirúrgico, describiendo una posible asociación entre el ovario y el desarrollo del CM, aunque no sabía la razón de su éxito. Desafortunadamente, esta práctica no beneficiaba a todos los pacientes y, en 1900, Stanley Boyd demostró que sólo un tercio respondían a la ooforectomía bilateral, y que las respuestas duraban en promedio de 1 a 2 años (16). A pesar de estos resultados desalentadores, a principios del siglo XX la ooforectomía bilateral se convirtió en un estándar de tratamiento, aunque nunca fue

Tabla 1. Descripción de terapias endocrinas en cáncer de mama avanzado.

Terapias endócrinas en cáncer de mama avanzado			
	Mecanismo de acción	Tasa de respuesta	Duración de respuesta
Ooforectomía ^{12,16}	Elimina producción estrógenos ováricos	30-35%	12-24 meses
Adrenalectomía quirúrgica ¹³	Reducción producción andrógenos	30-40%	10-22 meses
Hipofisectomía ¹⁹	Reducción ACTH, FSH, LH	40-80%	7-9 meses
Estrógenos ³⁶	Apoptosis regulada por el RE	20%	
Andrógenos ³⁵	Supresión de FSH y LH	20-25%	
Tamoxifeno ^{88,89}	Previene la unión del estrógeno al RE	20-50%	6-8 meses
Inhibidores de aromatasa ¹⁰²	Inhibición conversión de andrógenos a estrógenos al inhibir a la enzima aromatasa	30-50%	8-13 meses
Otros antiestrógenos ¹⁰⁷	Antagonista competitivo del RE	15-70%	7-16 meses
Análogo de LHRH ¹²	Supresión de la producción de estrógenos ováricos	21-45%	4-6 meses
Inhibidores de CDK 4/6 ¹²¹	Inhiben el ciclo celular	20-60%	6-25 meses

ACTH: hormona adrenocorticotrópica, FSH: hormona folículo estimulante, LH: hormona luteinizante, LHRH: hormona liberadora de hormona luteinizante, RE: receptor de estrógeno, CDK: ciclina dependiente de cinasa.

una práctica popular por la alta morbilidad asociada (15,16).

A mediados de los años 1950's, se introdujeron dos nuevas estrategias de tratamiento, la adrenalectomía bilateral y la hipofisectomía. Charles Huggins (17) introdujo la adrenalectomía bilateral seguido de sustitución con cortisol como una nueva estrategia de tratamiento. Se propuso que existía un componente hormonal que se originaba en las glándulas suprarrenales y que sostenía y propagaba la enfermedad en ciertos tipos de CM. Posteriormente, numerosas investigaciones confirmaron el efecto benéfico de la adrenalectomía en la regresión tumoral (18) tasas de respuestas de entre 30-40% y SG entre 10-22 meses (13).

En 1957, Luft y Olivecrona (19) reportaron que más del 50% de sus pacientes con CM avanzado se beneficiaban de realizarles hipofisectomía, y señalaron además que las pacientes con enfermedad indolente y aquellas

que habían respondido al tratamiento endocrino previo tenían mejores resultados después de la hipofisectomía (tasa de respuestas: 50-80% y SG 6 meses – años), esto a expensas de una alta tasa de mortalidad (5-10%) (20, 21). Sin embargo, para entonces no había medios para predecir qué pacientes con CM responderían. No fue sino hasta 1962, cuando Elwood Jensen *et al* (16) descubrieron la expresión de receptores de estrógeno en el tejido mamario como predictor de la respuesta a la terapia hormonal (16,22). Debido a la alta morbilidad, los tratamientos ablativos originales se reservaron para su uso en pacientes que experimentaban una recaída después de la supresión ovárica primaria (12).

Mas adelante, en los años ochentas, los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante, que reducían la producción de estrógenos ováricos y sin la necesidad de realizar una cirugía fueron aprobados como tratamiento para mujeres premenopáusicas en mujeres con CM avanzado (12).

Identificación y cristalización de estrógenos (síntesis y evaluación en el laboratorio)

En 1929, el fisiólogo reproductivo Edgar Allen, quien estudiaba los cambios cíclicos ocurridos en el útero de ratones con ooforectomía bilateral (23), describió que el desarrollo del folículo ovárico precedía la aparición del estrato córneo en la vagina y que, inyectando fluido folicular, dichas células escamosas volvían a identificarse (24), demostrando el sitio de origen de la hormona. Con ayuda del bioquímico orgánico Edward Doisy (25), lograron purificar por primera vez la estrona utilizando una mezcla de soluciones acuosas ácidas y el extracto de folículo ovárico. Dicho extracto, una vez combinado con éter etílico y luego de varios procesos, pudo ser transformado en cristales que fueron purificados posteriormente. Estos resultados fueron presentados de forma preliminar en el 13° Congreso Internacional de Fisiología de Boston (26) y formalmente en un artículo en 1930 (27).

Al mismo tiempo y de forma independiente, Adolph Butenandt lograba la misma hazaña (28); pero fue a este último a quien le fue otorgado el Premio Nobel (junto con Leopold Ruzincka) por este descubrimiento, ya que fue el primero en publicar sus resultados en agosto de 1929 (29).

Estrógenos y su relación con el cáncer

El descubrimiento de los estrógenos (estriol, estrona y estradiol) a partir de orina de mujeres embarazadas por Butenandt y Doisy (16), proporcionó el ímpetu para comprender mejor la estructura, biosíntesis, secreción y función de los diversos estrógenos.

Durante las décadas siguientes, se acumularon observaciones de que una pequeña cantidad de estas hormonas podría causar un crecimiento profundo de diversos tejido diana. Los estrógenos están involucrados en una

gran cantidad de procesos fisiológicos del cuerpo, así como también están relacionados con algunas patologías (30) MER-25 (ethamoxxytriphethol. Por lo tanto, está claro que la esteroidogénesis ovárica tiene gran importancia en el desarrollo normal de la mama y en la génesis del CM (31).

Como hemos visto, el vínculo entre los estrógenos y el crecimiento y desarrollo del CM se ha reconocido durante más de un siglo, y la dependencia del CM en la acción estrogénica se reconoció por primera vez mediante la regresión inducida por la ooforectomía bilateral en mujeres premenopáusicas (13). Posteriormente, se correlacionó la función ovárica con la producción de estrógenos y el aislamiento de la proteína receptora de estrógenos, combinado con una mayor incidencia de tumores con receptores de estrógeno (RE) positivos en mujeres posmenopáusicas. A su vez, esto condujo a la identificación de una fuerte asociación entre la dosis de estrógeno y la duración de la exposición a este con un mayor riesgo de CM (31). Es por lo tanto lógico que el siguiente paso histórico haya sido la identificación de fármacos que actuaran sobre los estrógenos y sus receptores como tratamiento del CM.

Tratamientos ablativos hormonales

Probablemente uno de los éxitos más importantes en el tratamiento del CM avanzado a principios del siglo XX fue la alteración del entorno endocrino interno tumoral a través de la terapia hormonal. El fundamento de este tratamiento es la dependencia bien demostrada de la mama a la estimulación hormonal (21).

Los primeros intentos de alterar el curso del CM en el ser humano mediante la administración de hormonas sexuales fueron ambiguos (32). En 1935, Haddow *et al.* observaron que algunos hidrocarburos cancerígenos con una ligera actividad estrogénica retardaban el crecimiento de los carcinomas mamarios, por lo que

iniciaron ensayos terapéuticos con los propios estrógenos en el tratamiento del CM avanzado (21,32).

El primer informe clínico del uso de andrógenos en el CM metastásico fue el de Ulrich y Loeser en 1939, que describieron el uso de propionato de testosterona para tratar el CM avanzado (33). La administración de esteroides androgénicamente activos a mujeres con CM avanzado se volvió una práctica común en ese entonces: se administraban 100 mg intramusculares de manera trisemanal, con lo que se lograban tasas de respuesta del 20-25%, con una mejoría en el control de síntomas del 50% (21,34,35). Los andrógenos podían utilizarse tanto en el período premenopáusico como en el posmenopáusico; y los estrógenos solo en pacientes posmenopáusicas.

A mediados de los años 1940's, y de manera paradójica, los estrógenos también formaban parte del arsenal del tratamiento del CM, principalmente para aquellas pacientes con lesiones en tejidos blandos (12).

Los primeros estudios realizados fueron con estrógenos sintéticos no esteroideos en dosis altas, como el etinilestradiol y dietilestilbestrol (DES)16 con lo que se lograba regresión tumoral hasta en un 20% de los casos, aunque a costa de una alta toxicidad (36).

Desafortunadamente, las pacientes que tenían una respuesta inicial favorable, eventualmente tenían un recrudescimiento del proceso de la enfermedad en meses o años (32). En la actualidad ambas terapias están proscritas.

Desarrollo temprano de antiestrógenos y eficacia en el tratamiento del CM

El descubrimiento de hormonas estrogénicas producidas en el ovario por Edgar Allen y Edward Doisy en 1923 (37) impulsó la búsqueda de un antagonista tera-

péutico para reducir la incidencia de CM en individuos predispuestos a la enfermedad por su sensibilidad a las hormonas estrogénicas. Los primeros antiestrógenos no esteroideos MER-25 y clomifeno, fueron sintetizados como reguladores de la fertilidad en pacientes con anovulación, y posteriormente se descubrió su utilidad en otras patologías como el CM (16,30).

En 1958, Leonard Lerner *et al* (38) publicaron un artículo de referencia sobre las propiedades farmacológicas del primer antiestrógeno no esteroideo, el etamoxifetol (MER-25). Este compuesto fue descubierto de forma serendípica al encontrarse que tenía una estructura similar a la de los estrógenos (trifeniletileno), y que tenía una acción antiestrogénica débil pero constante en todos los modelos animales (39). Los doctores Roy Hertz de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH) y Robert Kintner de la Universidad de Harvard, fueron los primeros en investigar su utilidad en el tratamiento de CM con resultados alentadores. Sin embargo, los estudios clínicos posteriores demostraron que el fármaco era demasiado tóxico para el uso general (causando alucinaciones, episodios psicóticos, pesadillas y alteraciones del sueño entre otros) (30). Posteriormente, se descubrió que un compuesto sucesor, el clomifeno (una mezcla de isómeros geométricos estrogénicos y antiestrogénicos de un trifeniletileno) también era inductor de la ovulación en mujeres subfértiles (38). En 1964, Herbst y colaboradores (40) demostraron que el citrato de clomifeno podría tener eficacia en pacientes con CM. Sin embargo, la evaluación clínica de estos compuestos para esas indicaciones nunca se llevó a cabo debido a la concentración del esfuerzo en el uso de clomifeno en la inducción de la ovulación en mujeres infértiles anovulatorias (30).

En 1960, se patentó trifeniletileno como una terapia anti-CM, siendo la nafoxidina, uno de sus derivados, la base estructural del lasofoxifeno, el primer modulador selectivo del RE. Posteriormente, se descubriría el tamoxifeno como base fundamental de la terapia hormonal en mujeres con CM (39).

Descubrimiento del receptor de estrógeno – métodos de identificación y tipos de ensayo

A partir de la observación de que la cantidad de estrógeno requerida para su actividad fisiológica era mínima, Edward Jensen intuyó que probablemente influenciaba la reacción de numerosas moléculas que participaban en los fenómenos metabólicos (41) y observó la naturaleza temporal de la respuesta estrogénica, y la ausencia de oxidación de estradiol a estrona en vivo, es decir, el ejercicio de su actividad sin transformación metabólica (42). En 1960, junto con Jacobson, utilizando estradiol marcado con radio-isótopos, demostraron la absorción específica del mismo en el útero y la vagina de ratones castrados (22,43,44). Trabajos subsecuentes por Noteboom y Gorski demostraron que el sitio de unión era estereoespecífico y que podría tratarse de una proteína con actividad de nucleotidasa, de unión reversible (45) y más adelante, Toft y Gorski aislarían una macromolécula con las características esperadas en un receptor (46). En 1980, Jensen y Green produjeron anticuerpos monoclonales para determinar la existencia de proteínas receptoras de unión a estrógeno intracelulares (47) y más adelante, King utilizó dichos anticuerpos en tejido congelado de humanos donde observó tinción específica nuclear (48).

En 1986 el grupo liderado por Chambon logró clonar el gen del RE (49) y, utilizando estudios de mutagénesis, encontraron que el receptor consta de dominios de unión a DNA que contienen motivos dedos de zinc y dominios de unión a ligando (50), elementos estructurales clave de los factores de transcripción dependientes de ligando (51).

En 1966, un segundo RE fue identificado por Gustafsson y colaboradores. Este RE se expresaba predominantemente en células epiteliales de testículo y ovario y era homólogo al RE previamente descubierto en ciertas regiones (52). El primero fue renombrado

como RE α y este último fue denominado RE β (Figura 1) (51).

En CM, el grupo de Jensen determinó que el consumo de estradiol era mayor que el detectado en el tejido mamario normal y que era posible determinar la expresión de RE en el tejido neoplásico, la cual es de predominio nuclear. Con ello definieron dos subtipos de tumores mamarios: RE positivos y RE negativos (53). Posteriormente, junto con otros grupos, observaron que medir la cantidad de receptor en el tumor (evaluado en la mastectomía), podía ayudar a predecir la respuesta a tratamientos hormonales y la recurrencia (54–58), para lo cual propusieron dos tipos de inmunoensayos (22): 1) Enzimático: mide la cantidad de receptor en el citosol, cuantificada a través de colorimetría usando una curva estandarizada; 2) Inmunocitoquímico: Usa cortes de micras de espesor del tumor, a los que se les aplica el método de peroxidasa-antiperoxidasa, con el cual se tiñe el núcleo de las células donde se localiza el receptor. Este último es el más utilizado en la actualidad.

Con lo anterior, fue posible identificar mejor a las pacientes que se beneficiarían de terapia hormonal y a su vez, disminuir tratamientos innecesarios a aquellas que no obtendrían ningún beneficio (59, 60).

Mecanismo de acción de los estrógenos

Ambos receptores de estrógeno (RE α y RE β), pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares. Contienen seis dominios funcionales: amino terminal (A/B), de unión a ADN (C), de bisagra (D), de unión a ligando (E) y carboxi-terminal (F); ambos receptores son homólogos en los dominios C y E pero divergen en A/B, D y F (Figura 1). RE α se expresa mayormente en útero e hipófisis y en menor cantidad en hígado, hipotálamo, hueso, glándula mamaria, cérvix y vagina (29). A pesar de que la descripción del descubrimiento

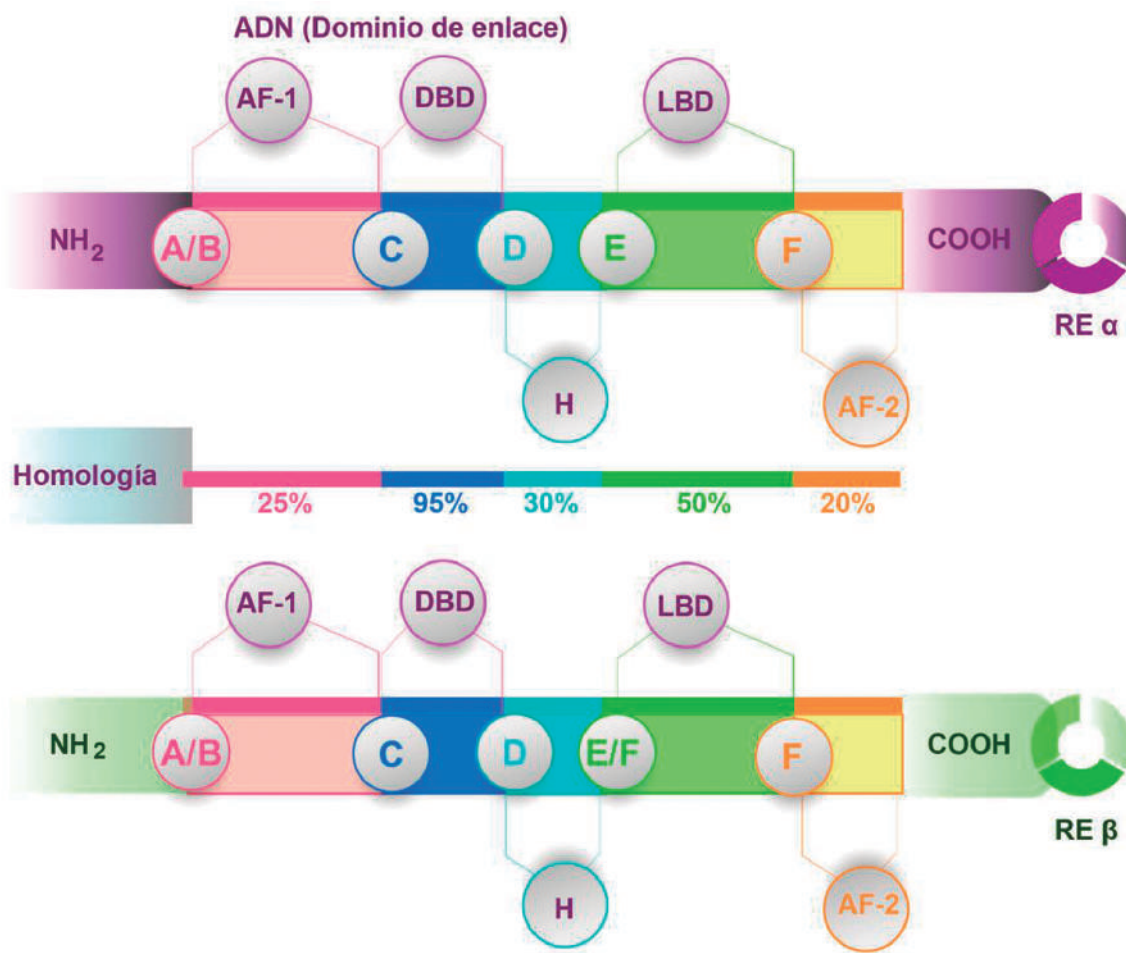


Figura 1. Se muestran los seis dominios funcionales de ambos receptores de estrógeno (RE); así como la homología entre ambos. AF-1 y AF2: Dominios de activación funcional transcripcional 1 y 2. DBD: Dominio de unión a ADN. H: Dominio de bisagra. LBD: Dominio de unión a ligando 61.

de todas las vías de señalización del RE está fuera del ámbito de este artículo, un esquema detallado de los principales mecanismos de acción del RE se muestra en la Figura 2.

Aunque ambos receptores pueden encontrarse en el tejido mamario normal, RE α sólo se encuentra en el núcleo de algunas células epiteliales y regula el crecimiento y la elongación ductal (62); además, se ha encontrado en 50-80% de los tumores mamarios y su expresión se correlaciona con factores de buen pronóstico (63); mientras que RE β se localiza en células epiteliales y estromales de la glándula mamaria normal y su expresión se ha visto disminuida en algunas neoplasias invasoras de esta región; además, algunos estudios sugieren que inhibe la función transactivadora de RE α , lo que le confiere propiedades antiproliferativas y otros han asociado la expresión positiva del receptor en células neoplásicas con un pronóstico favorable; sin embargo, aún hace falta más investigación en esta área (64).

Desarrollo de modelo murino para la investigación de CM hormonodependiente

Gracias al trabajo de muchos investigadores que sentaron las bases (74-79), en 1958 Huggins presentó el primer modelo murino en el que era posible producir carcinomas mamarios en un período menor a 30 días al administrar 3-metilcolantrano (un compuesto aromático) a través del tracto gastrointestinal de ratas. Con ello logró demostrar tres hitos en el estudio del CM: 1) la mayoría de los tumores producidos por este método eran hormono-dependientes (cuando se retiraba el soporte hormonal interno del animal, la mayoría de los tumores disminuían de tamaño, y esta disminución era debido a la atrofia de las células epiteliales y no a necrosis de las mismas; 2) la administración de dihidrotestosterona también producía atrofia en las células neoplásicas, mientras que inducía proliferación del tejido mamario no neoplásico; 3) existía un por-

centaje bajo de tumores que continuaban creciendo a pesar del retiro de soporte hormonal, pero aún en estos se podían identificar áreas de atrofia coexistiendo con zonas de proliferación, por lo que no todas las células en un mismo tumor tenían la misma respuesta al tratamiento (80).

Estos hallazgos fueron de suma relevancia, ya que aunque el concepto de dependencia hormonal había sido establecido previamente en tumores provenientes de humanos, no había sido conseguido en modelos murinos; además, gracias a estos estudios fue que nació el concepto de terapia hormonal (81).

Desarrollo del tamoxifeno y actividad antitumoral

En los años setentas el tamoxifeno fue el primer antiestrogénico no esteroideo que representó un cambio radical en el tratamiento del CM. El compuesto ICI 46474 (tamoxifeno) se sintetizó por primera vez en 1963 como un medicamento anticonceptivo (82). Sin embargo, por sus efectos estrogénicos paradójicos también fue estudiado como un medicamento para tratar la infertilidad por sus efectos inductores de ovulación en mujeres con amenorrea secundaria (83). Sin embargo, serendípicamente se descubrió que tenía un efecto antiestrogénico, ya que en estudios en ratas se encontró que la forma transisomérica del compuesto prevenía la implantación de embriones en el útero y causaba cornificación del epitelio vaginal como un efecto atípico al inhibir la respuesta de los estrógenos exógenos (82).

Estudios de laboratorio demostraron que, a nivel celular, el tamoxifeno se unía al RE citoplasmático pero que esto no provocaba síntesis de ADN a nivel nuclear actuando como un falso mensajero al bloquear la actividad del RE (84). En ratas se encontró que dependiendo de la dosis y del tejido en el que actuaba podía tener efectos pro o antiestrogénicos: en el tejido mamario tenía un fuerte efecto antiestrogénico, mientras

que en el epitelio uterino su efecto era proestrogénico (85). Más tarde, se confirmó que este efecto uterino aumentaba el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres tratadas crónicamente con tamoxifeno (86).

Los efectos antitumorales del tamoxifeno fueron descritos por V. Craig Jordan y colaboradores, al observar que prevenía la inducción y crecimiento de tumores mamarios inducidos por carcinógenos en ratas (87). En 1969 se realizó el primer estudio con tamoxifeno en pacientes con CM recurrente, encontrando remisión hasta en el 22% de los casos (88). Posteriormente, se llevaron a cabo otros estudios que confirmaron su efectividad en pacientes con CM avanzado, utilizándose principalmente en el contexto paliativo (89). Debido a su baja incidencia de efectos adversos, el estudio del tamoxifeno se extendió a etapas tempranas del CM, y con más de 30 mil pacientes incluidas en estudios aleatorizados se demostró una reducción de aproximadamente 25% en recaída y 17% en mortalidad en tumores con receptores hormonales positivos (90). Más adelante, al observarse en los estudios en adyuvancia que el uso de tamoxifeno disminuía la aparición de tumores contralaterales (aunado a la prevención de carcinogénesis en estudios con ratones), se llevaron a cabo estudios utilizando tamoxifeno en mujeres sin CM pero con alto riesgo de padecerlo, demostrándose una disminución en la incidencia de CM, por lo que se convirtió en el primer tratamiento preventivo para cualquier tipo de cáncer, sentando los principios de la quimioprevención (91,92).

Desde su aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en 1977, el tamoxifeno se ha utilizado para tratar a millones de mujeres y hombres con CM RH positivos, y sigue siendo tratamiento de elección en algunos escenarios. A lo largo del tiempo ha demostrado tener efectos sobre la reducción de riesgo de aproximadamente 50% para recaída o aparición de nuevos tumores en pacientes con cáncer localizado (93). También se uti-

liza como tratamiento neoadyuvante antes de la cirugía o tratamiento primario en mujeres no candidatas a cirugía. En el contexto metastásico ha demostrado tener un efecto en el crecimiento de la enfermedad, y adicionalmente, ha demostrado capacidad para disminuir el riesgo de cáncer en mujeres con alto riesgo para desarrollar cáncer.

Descubrimiento de la aromatasa y producción extraglandular de estrógenos

Desde los años treinta se tenía evidencia de que la testosterona podía convertirse en “hormonas femeninas”, y el estudio de la síntesis de los estrógenos permitió identificar metabolitos precursores que a su vez llevaron al reconocimiento del proceso de aromatización (94). Sin embargo, fue hasta los años ochenta cuando se logró la purificación de la enzima aromatasa, miembro de la familia citocromo P450, por Yoshio Owasa y colaboradores, y hasta el 2009 la cristalización de su estructura por Ghosh y colaboradores (95).

Por otro lado, Paul MacDonald, Pentti Siiteri y colaboradores fueron los primeros en describir la actividad aromatasa extraglandular (94), demostrando que el tejido adiposo era rico en aromatasa y la fuente principal de síntesis de estrógenos en mujeres posmenopáusicas (96). Además, estudios en mujeres posmenopáusicas mostraron que la conversión de androstendiona a estrógeno era mayor en sujetos con obesidad (97), lo que más adelante fue de interés para investigadores como un blanco terapéutico tanto para el CM como para otras patologías como la infertilidad.

Desarrollo de inhibidores de aromatasa esteroideos y no esteroideos

En los años setentas, Harry y Angela Brodie probaron más de 100 inhibidores de aromatasa (IA) esteroideos,

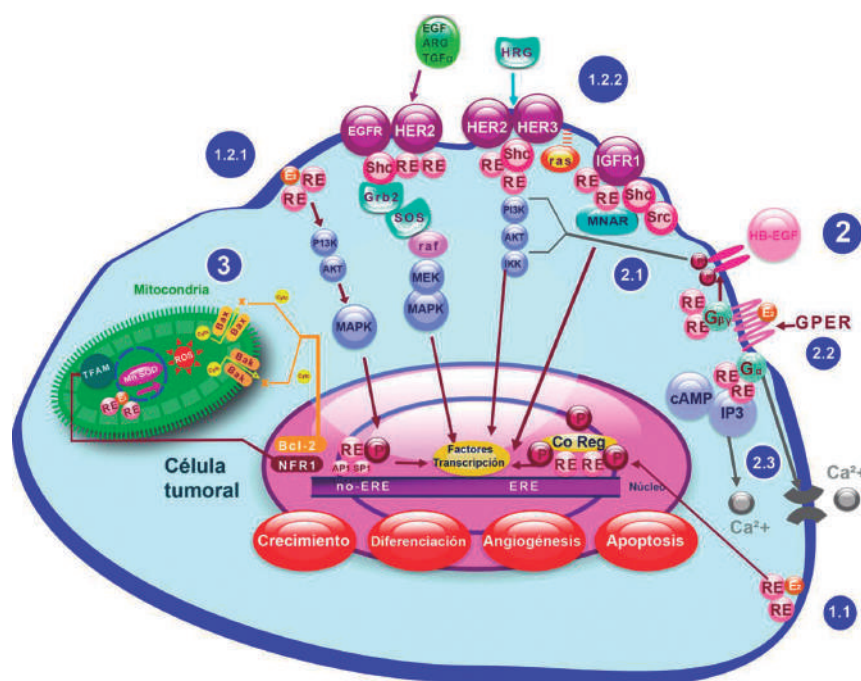


Figura 2. Resumen de las vías de señalización del receptor de estrógeno (RE) descubiertas hasta el momento. 1) Vía genómica (nuclear): 1.1) Clásica: En esta vía el estrógeno se une al receptor para promover su dimerización y fosforilación (65), lo que permite la unión del complejo "ligando-RE" con co-reguladores esteroideos (Co Reg) y elementos de respuesta a estrógenos (ERE). 1.2) Vía alternativa: 1.2.1) Independiente de ERE: El complejo "ligando-RE" interactúa con otros factores de transcripción como la Proteína Activadora 1 (AP1) y la Proteína Específica 1 (SP1) (66). 1.2.2) Independiente de ligando: Mediada por factores de crecimiento (EGFR, HER2, y receptor de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGFR1)), que activan cascadas de proteínas cinasas (Ras-ERK; PI3K-Akt) (66). Todas finalizan con cambios en la transcripción génica que regulan el crecimiento, diferenciación, apoptosis y angiogénesis celular; acciones moduladas por la estructura del ligando, el subtipo de receptor e isoforma, el gen promotor y el balance de co-activadores y co-represores (67,68). 2) Vía no genómica (citoplasmática) (69): Comienza con la unión del ligando al Receptor de Estrógeno Unido a Proteína G (GPER) que lleva a la liberación de las subunidades α y $\beta\gamma$ de proteínas G heterotriméricas. 2.1) Activación de cascadas de proteínas cinasas: La subunidad $\beta\gamma$ activa metaloproteasas de matriz que liberan el EGF unido a Heparina, el cual es autofosforilado al unirse a su receptor, que activa las MAP cinasas Erk1/2 (induce transcripción de c-fos, Egr-1, ERR α y aromatasa en el núcleo) y PI3K (fosforila la cinasa Akt que fosforila a su vez al factor de transcripción FOXO3a en el núcleo). 2.2) Activación de ciclina de Adenosin Monofosfato (cAMP): La subunidad α activa Adenolil Ciclasa en el citosol, que genera cAMP, el cual activa la Proteína Cinasa A que fosforila a la proteína elemento de respuesta de unión con cAMP (CREB) que modifica la expresión de ciertas proteínas (Ej. Ciclina D1, que promueve el progreso del ciclo celular). 2.3) Activación de vías de calcio: La liberación de la subunidad α de proteínas G heterotriméricas activa la Fosfolipasa C, que une Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato a diacilglicerol e IP3. Este último libera calcio, el cual activa diversas enzimas en el citosol y activa Erk1/2. La unión de estrógenos a GPER también facilita la apertura de canales L de calcio en la membrana citoplásmica. 3) Interacción núcleo-mitocondria: La transcripción nuclear de NRF1 (Factor Respiratorio Nuclear 1) promueve la transcripción del factor mitocondrial TFAM (Factor FA de Mantenimiento del ADN mitocondrial) que a su vez regula genes codificados en el mtADN (70). En algunas células, RE interactúa con el loop-D del mtADN, lo que incrementa directamente la actividad de la enzima recolectora de ROS MnSOD (Manganesa-superóxido dismutasa) y del gen GPX1 (glutación peroxidasa) que las protegen de apoptosis inducida por oxidación mediada por ROS (especies reactivas de oxígeno) (71). La interacción también es indirecta, a través de las proteínas de la familia de Bcl2, que controlan la integridad de la membrana externa mitocondrial impidiendo la salida de Citocromo-C (clave para la apoptosis) (72). Los estrógenos protegen a la célula de la apoptosis al favorecer la transcripción de Bcl2 (73).

lo que llevó a la identificación de la 1,4,6-androstatriendiona y la 4-hidroxi androstenediona (4-OH-A) como los candidatos más prominentes (98). En colaboración con Charles Coombes, Paul Goss y Mitch Dowsett se lanzó el primer ensayo clínico con un IA selectivo (4-OH-A o formestano) para el tratamiento del CM en el Hospital Royal Marsden en Londres, Inglaterra, demostrándose su eficacia en pacientes que habían progresado al tratamiento con tamoxifeno (99). Más adelante, se reconoció que el formestano no era lo suficientemente potente para bloquear a la aromatasa, y se buscaron inhibidores más potentes.

Con el reconocimiento de la inhibición de la aromatasa como un blanco importante para el tratamiento del CM, varias compañías farmacéuticas contribuyeron con la identificación y el desarrollo clínico de inhibidores esteroideos y no esteroideos de la enzima aromatasa. El primer agente de segunda generación fue el inhibidor CGS-16949A, fadrozole, que inhibía más eficazmente la producción de estrógenos pero inesperadamente tenía también efecto al bloquear a la aldosterona y nunca tuvo un uso clínico (100,101). Posteriormente, gracias a estudios preclínicos en ratones y cultivos celulares de CM (MCF.7Ca), se desarrollaron dos inhibidores de tercera generación reversibles no esteroideos, el anastrozol y el letrozol, y un inhibidor esteroideo, el exemestano. Diversos estudios mostraron que estos IA eran más efectivos y con un efecto más prolongado para reducir el volumen de los tumores que el tamoxifeno (94).

Comparación entre los antiestrógenos y los IA

Estudios colaborativos, multicéntricos, multinacionales y aleatorizados que incluyeron alrededor de diez mil pacientes con CM, compararon directamente la efectividad de los IA contra el tamoxifeno en pacientes con cáncer avanzado (102). Todos demostraron superioridad en eficacia clínica, con un perfil de

toxicidad distinto. Los IA se asociaron con un incremento en el riesgo de osteoporosis, osteopenia, artralgias y mialgias, mientras que el tamoxifeno se asoció con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. Estos estudios colocaron a los IA como primera línea en el tratamiento del cáncer avanzado. Posteriormente, iniciaron los estudios en el contexto de enfermedad temprana con distintos diseños: comparación directa con tamoxifeno (ATAC, BIG-FEMTA), *switch* (MA-17, ABCSG-ARNO, BIG-1-98) y en la neoadyuvancia. En todos ellos también se demostró superioridad de los IA, y actualmente se consideran el tratamiento de primera elección para la adyuvancia en mujeres posmenopáusicas (103). Recientemente, también se ha probado su eficacia en estudios de prevención para pacientes con alto riesgo de desarrollar cáncer (104).

Antagonistas del receptor de estrógeno (fulvestrant)

El desarrollo de moléculas pequeñas para el tratamiento del cáncer se ha enfocado en encontrar compuestos que ocupen sitios de unión que afectan de forma directa la unión de proteínas. Sin embargo, otra opción es la inducción de degradación de proteínas mediante la desestabilización de receptores (105). Dado que los moduladores de los receptores de estrógenos pueden tener efectos diversos dependiendo de su sitio de acción, este tipo de fármacos parece particularmente interesante para lograr la inhibición selectiva de estos receptores causando menos efectos adversos.

El descubrimiento de que la adición de un grupo decametileno en la posición 7 α del estradiol podía generar un antiestrógeno puro sin inhibir la unión con el receptor, llevó a la búsqueda de compuestos que carecieran de efectos sobre el endometrio, encontrándose así el ICI182780, ahora conocido como fulvestrant (106). Estudios *in vivo* e *in vitro* demostraron que el fulvestrant

tenía una potencia antiestrogénica incluso superior al tamoxifeno, y posteriormente los ensayos clínicos han demostrado que, en pacientes con CM avanzado, este compuesto tiene mayor tasa de beneficio clínico que otras hormonoterapias (107).

Cinasas dependientes de ciclinas y desarrollo del CM

La pérdida de control del ciclo celular es una de las principales características de las células malignas. En el CM en específico, el estudio del ciclo celular y de los diferentes puntos de control y vías de regulación ha llevado a entender algunos mecanismos de resistencia a la hormonoterapia. A principios de los años noventa, estudios realizados en líneas celulares de CM detectaron la sobreexpresión de diversas ciclinas, particularmente D1 y E1, así como una asociación entre esta sobreexpresión y los desenlaces negativos de los pacientes (108).

Estudios adicionales detectaron que hasta el 45% de las biopsias tumorales de mama expresaban altos niveles de mRNA de Ciclina D1, por lo que se consideró que esta unidad regulatoria del ciclo celular participaba de forma predominante en el control de la proliferación celular en CM (109). Así mismo, se observó que uno de los factores más importantes para la oncogénesis en CM era la fosforilación de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) CDK4 y CDK6, que a su vez tenía como consecuencia la activación de la proteína del retinoblastoma (Rb) (110). Este fenómeno, acoplado a la desregulación de la expresión de ciclina D1, conducía a la progresión del ciclo celular y a la proliferación oncogénica (111).

Inhibidores de cinasas dependientes de Ciclina CDK 4/6

Los primeros intentos farmacológicos se centraron en generar inhibidores no específicos de CDK, también

conocidos como inhibidores “pan-CDK”. El primero, y más estudiado, de dichos inhibidores fue el flavopiridol, que se utilizó en más de sesenta estudios en diferentes tipos de tumores (112). Sin embargo, los intentos iniciales fueron desalentadores, ya que las tasas de respuesta *in vivo* no se correspondieron con el efecto *in vitro*. La segunda generación de inhibidores se caracterizó por ser más específica, intentándose bloquear de forma selectiva algunas CDK, principalmente CDK1 y CDK2 (110). Dinaciclib, un inhibidor selectivo de CDK1, CDK2, CDK5 y CDK9, mostró beneficio en algunos tumores, pero tuvo resultados negativos en un ensayo aleatorizado fase II en CM (113). Los estudios iniciales de inhibidores de CDK, por lo tanto, no cumplieron con sus objetivos, principalmente debido a que su potencial de inhibición era leve y a la inadecuada selección de pacientes, ya que se estudiaron muchos tipos de tumores al mismo tiempo.

Para la tercera generación de inhibidores de CDK, el interés se centró en el desarrollo de fármacos que inhibieran CDK4 y CDK6, con la intención de generar la detención citostática del ciclo celular en G0/G1. Esto llevó al descubrimiento por parte de la empresa Pfizer del compuesto PD 0332991, que mostró una inhibición altamente específica de CDK4 y CDK6 después de su administración oral en ratones, y que hoy en día se conoce como palbociclib (114,115). Al mismo tiempo, Novartis llevó a cabo la demostración de la utilidad del inhibidor LEE011 (después conocido como abemaciclib) en líneas celulares de neuroblastoma (116) y liposarcoma (117), mientras que Eli Lilly mostró que otro inhibidor de CDK4 y CDK6, LY2835219 (ribociclib) tenía actividad farmacológica sobre células de melanoma, tanto solo como en combinación con quimioterapia (118, 119).

El siguiente paso fue la utilización de estos fármacos en el CM. Esto se vio motivado por la observación de que la resistencia al tratamiento endócrino parecía deberse a la falta de regulación en genes asociados a la proliferación que se encuentran regulados por el eje

CDK4/6-Rb (120). Hasta el día de hoy, los tres inhibidores de CDK4 y CDK6 han sido utilizados en por lo menos ocho ensayos clínicos aleatorizados fase III y en un estudio aleatorizado fase II en CM metastásico con RH positivos. En conjunto, estos estudios demuestran que, comparados con terapia hormonal en monodroga, el tratamiento con inhibidores de CDK4/6 más terapia hormonal se asocia con una mejoría significativa en SG, supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta en pacientes con CM RH positivos (121).

Identificación de mutaciones en RE en pacientes con CM tratadas con hormonoterapia

Con el advenimiento de las terapias hormonales, comenzaron también múltiples estudios para evaluar su efectividad. En retrospectiva se observó que era posible alcanzar regresión tumoral en más del 80% de las pacientes, pero estas duraban 12-18 meses en promedio y posteriormente, usualmente ocurría adaptación tumoral y recaída (122). Santen y colaboradores propusieron que lo anterior podría deberse a hipersensibilidad al estradiol por activación de MAP cinasa (123).

En 2009, Fuqua y colaboradores identificaron una transición de lisina por arginina en el residuo 33 del RE α (K303R) en lesiones malignas y premalignas de la mama que les confería hipersensibilidad a estrógenos y resistencia a tamoxifeno, y propusieron que el mecanismo de resistencia involucra una unión entre el receptor mutante y la subunidad reguladora p85 α de la cinasa fosfatidilinositol-3-OH (PI3K) que llevaba al incremento de su actividad y activación de la vías de supervivencia de PKB/Akt; proponiendo esta mutación como un marcador predictor de respuesta a tratamiento, y al bloqueo de la vía PI3K/Akt como una estrategia de tratamiento en neoplasias resistentes a terapia hormonal (124).

A partir de ese momento, diversos investigadores identificaron mutaciones en la subunidad α del RE (125,126) o en su ligando (127,128) hasta en 20% de las neoplasias que progresan después de terapia hormonal (129); proponiéndose como mecanismos clave en la activación del receptor independiente de estrógenos y la resistencia endocrina adquirida (130).

Presente y futuro del tratamiento del CM

En los países desarrollados del mundo, donde el acceso al tratamiento del CM está menos obstaculizado por barreras del sistema de salud, la mortalidad por CM ha disminuido progresivamente entre los años noventas del siglo pasado y la actualidad (9,131). En el CM metastásico con RH positivos, específicamente, la supervivencia prácticamente se ha duplicado, pasando de 32 a 57 meses (132). Aunque esta mejoría puede ser atribuible a muchos factores, no hay duda de que el desarrollo de nuevos fármacos ha tenido un papel fundamental. Sin embargo, todavía existen importantes preguntas que contestar, particularmente en aquellas pacientes que desarrollan resistencia al tratamiento hormonal. Las vías futuras de investigación incluyen el estudio y tratamiento de tumores con mutaciones en el RE, el hallazgo de biomarcadores, y el uso de biopsias líquidas, con la intención de desarrollar tratamientos personalizados que permitan mejorar la supervivencia de estas pacientes.

Conclusiones

La introducción y posterior evolución de muchos agentes endocrinos desde la década de 1970 ha transformado el tratamiento de las mujeres con CM (Figura 3). Estos avances han logrado un cambio en la práctica clínica actual, pasando de cirugías ablativas y quimioterapias agresivas, a tratamientos dirigidos y mejor tolerados, lo que ha mejorado la supervivencia y la calidad de vida de las pacientes con CM.



Figura 3. Evolución cronológica de los descubrimientos más importantes en el tratamiento del cáncer de mama con receptores hormonales positivos.

Conflictos de interés

Yanin Chávarri Guerra ha recibido financiamiento para investigación de Roche y apoyo de viáticos de Pfizer. Los demás autores se declaran sin conflictos de interés.

Agradecimientos

Agradecemos a la diseñadora Luí Balmonte por el diseño y elaboración de las figuras 1 y 2.

Referencias

1. (IARC) IA for R on C, World Health Organization (WHO). Breast Cancer. Source: Globocan 2018. World Heal Organ. 2018;876:2018-2019.
2. Bloom D. Breakaway: The global burden of cancer -challenges and opportunities. A report from the Economist Intelligence Unit Limited 2009. London: The Economist; 2009.
3. Bravo LE, García LS, Carrascal E, Rubiano J. Burden of breast cancer in Cali, Colombia: 1962-2012. Salud Pública Mex. 2014;56(5):448-456.
4. Soto-Perez-de-Celis E, Chavarri-Guerra Y. National and regional breast cancer incidence and mortality trends in Mexico 2001-2011: Analysis of a population-based database. Cancer Epidemiol 2016;41:24-33
5. Duarte C, Salazar A, Strasser-Weippl K, de Vries E, Wiesner C, Krush L et al. Abstract P5-13-12: Breast cancer in Colombia: A growing challenge for the health care system. Cancer Res.:1-6.
6. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program NCI [consultado 14 septiembre 2020]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/explorer/>.
7. Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC et al. Breast Cancer in Young Women in Latin America: An Unmet, Growing Burden. Oncologist. 2013;18(S2):26-34.
8. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. JAMA. 2019;321(3):288-300.
9. Shumway DA, Sabolch A, Jaggi R. Breast Cancer. Med Radiol. 2020;1-43.
10. Obeidat F, Ahram M, Al Khader A et al. Clinical and histopathological features of breast cancer in Jordan: Experience from a tertiary care hospital. J Pak Med Assoc. 2017;67(8):1206-1212.
11. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2013. Ann Oncol. 2013;24(9):2206-2223.
12. Sainsbury R. The development of endocrine therapy for women with breast cancer. Cancer Treat Rev. 2013;39(5):507-517.
13. Dao TL, Huggins C. Metastatic cancer of the breast treated by adrenalectomy evaluation and the five-year results Chicago Materials and Methods The first series of patients treated ectomy , or by this operation combined with oophorectomy , consisted of 52 consecutive patie. JAMA. 1957;165(14):1793-1797.
14. Singh G. Oophorectomy in Breast Cancer-Controversies and Current Status. Indian J Surg. 2012;74(3):210-212.
15. Russell PW. Hypophysectomy in metastatic breast carcinoma. J Kans Med Soc. 1955;56(9):481-485.

16. Jensen EV, Block GE, Smith S, Kyser K DE. Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1971;34:55-.
17. Huggins C, Bergenstal DM. Inhibition of Human Mammary and Prostatic Cancers by Adrenalectomy. *Cancer Res.* 1952;12(2):134-141.
18. Friedman N, Jaffe HL, Rabwin MH, Rosenblum DH, Simkin B. Adrenalectomy for control of cancer of the breast. *Calif Med.* 1956;85(4):213-219.
19. Olivercrona RL and H. Hipophysectomy in the treatment of malignant tumors. *Cancer.* 1957;16(10):788-794.
20. Silverberg GD, Britt RH. Transsphenoidal hypophysectomy in the treatment of metastatic breast and prostate carcinoma. *West J Med.* 1979;130(3):191-195.
21. Lewison EF. The treatment of Advanced breast cancer. *Am J Nurs.* 62(10):107-110.
22. Khan S. Estrogen receptor and breast cancer: a historical perspective. *Cancer Drug Discov Dev.* 2019;1-14.
23. Allen E, Doisy EA. An Ovarian Hormone: Preliminary Report on Its Localization, Extraction and Partial Purification, and Action in Test Animals. *JAMA J Am Med Assoc.* 1983;250(19):2681-2683.
24. Doisy EA. An Autobiography. *Annu Rev Biochem.* 1976.
25. Herting T A. Allen and Doisy's "An Ovarian Hormone." *JAMA.* 1983;250(19).
26. Allen E, Doisy EA. An ovarian hormone. Preliminary reports on its localization, extraction and partial purification and action in test animals. *J Am Med Assoc.* 1923;81(10):819-821.
27. Doisy EA. The crystals of the follicular ovarian hormone. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1930;27(5):417-419.
28. Butenandt A. Über "Progynon" ein krystallisiertes weibliches Sexualhormon. *Naturwissenschaften.* 1929;17(879). 29.
29. Santen RJ, Simpson E. History of estrogen: Its purification, structure, synthesis, biologic actions, and clinical implications. *Endocrinology.* 2019;160(3):605-625.
30. Lerner LJ, Jordan VC. Development of Antiestrogens and Their Use in Breast Cancer: Eighth Cain Memorial Award Lecture. *Cancer Res.* 1990;50(14):4177-4189.
31. Russo J, Russo IH. The role of estrogen in the initiation of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006;102(1-5 SPEC. ISS.):89-96.
32. Haddon, A.. Influence of synthetic oestrogens upon advanced malignant disease. *Brit MedJ.* 1944;2:393-398.
33. Schwander H, Marvin HN. Treatment of carcinoma of the human breast with testosterone propionate: A report of five Cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1947;7(6):423-432.34.
34. Sala JM, Del Regato JA. Treatment of carcinoma of the endometrium. *Radiology.* 1962;79:12-17.
35. McGraw AB. Testosterone propionate in treatment of recurrent cancer of the breast. *Arch Surg.* 1948;57(3):385-390. 36.
36. Kennedy BJ. Massive Estrogen Administration in premenopausal women with metastatic breast cancer. *Cancer.* 1962;15(5):641-648.
37. Allen E, Doisy E. An ovarian hormone preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals. *JAMA.* 1923;81(10):819.
38. Macgregor JI, Jordan VC. Basic guide to the mechanisms of antiestrogen action. *Pharmacol Rev.* 1998;50(2):151-196.
39. Craig Jordan V, McDaniel R, Agboke F, Maximov PY. The evolution of nonsteroidal antiestrogens to become selective estrogen receptor modulators. *Steroids.* 2014;90:3-12.
40. Herbst AL, Griffiths CT, Kistner RW. Clomiphene citrate (NSC-35770) in disseminated mammary carcinoma. *Cancer Chemother Rep.* 1964;43:39-41.
41. Jensen E V. On the Mechanism of Estrogen Action genic activity. *Perspect Biol Med.* 2018;6(1):47-60.
42. Jensen E V, Suzuki T, Kawashima T, Stumpf WE, Jungblut PW, DeSombre ER. A two-step mechanism for the interaction of estradiol with rat uterus. *Proc Natl Acad Sci.* 1968;59(2):632 LP-638.
43. Moore DD. A conversation with Elwood Jensen. *Annu Rev Physiol.* 2012;74:1-11.
44. Jensen E V., Jordan VC. The estrogen receptor: A model for molecular medicine. *Clin Cancer Res.* 2003;9(6):1980-1989.
45. Gorski J, Noteboom W. Stereospecific Binding of Estrogens in the Rat Uterus. *Arc Biochem Biophys.* 1965;111(3):559-568.
46. Toft D, Shyamala G, Gorski J. A receptor molecule for estrogens: studies using a cell-free system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1967;57(6):1740-1743.
47. Greene GL, Fitch FW, Jensen E V. Monoclonal antibodies to estrophilin: Probes for the study of estrogen receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1980;77(1):157-161.
48. King WJ, Greene GL. Monoclonal antibodies localize oestrogen receptor in the nuclei of target cells. *Nature.* 1984;307(5953):745-747.49.
49. Krust A, Green S, Argos P, et al. The chicken oestrogen receptor sequence: homology with v-erbA and the human oestrogen and glucocorticoid receptors. *EMBO J.* 1986;5(5):891-897.
50. Kumar V, Green S, Staub A, Chambon P. Localisation of the oestradiol-binding and putative DNA-binding domains of the human oestrogen receptor. *EMBO J.* 1986;5(9):2231-2236.
51. Williams C, Lin CY. Oestrogen receptors in breast cancer: Basic mechanisms and clinical implications. *Ecan-cermedicalscience.* 2013;7(1):1-13. 52.
52. Kuiper GGJM, Enmark E, Pelto-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JÅ. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(12):5925-5930.

53. Todd IDH. Prediction of Response in Cancer Therapy. *Br J Cancer*. 1972;26(5):423-423.
54. Jensen E V. Hormone dependency of breast cancer. *Cancer*. 1981;47(10):2319-2326.
55. Maass H, Engel B, Hohmeister H, Lehmann F, Trams G. Estrogen receptors in human breast cancer tissue. *Am J Obstet Gynecol*. 1972;113(3):377-382.
56. Persijn JP, Korsten CB. Oestrogen Receptor in Human Breast Cancer Tissue and Response to Endocrine Therapy. *Br Med J*. 1973;2(5869):750.
57. Criss WE, Bland KI, O'Leary JP. Predictability of response to endocrine ablation in breast cancer. *South Med J*. 1975;68(6):714-716.
58. Meredith JT, McBride RC, Cerezo L. Estrogen receptors in breast cancer. *J Fla Med Assoc*. 1988;75(1):22-28.
59. Jensen E V. Estrogen Receptors in Hormone-Dependent Breast Cancers. *Cancer Res*. 1975;35:3362-3364.
60. Kaye AH, Laws ER. Historical Perspective. *Brain Tumors*. 2012;1-5.
61. Kwakowsky A, Milne M, Waldvogel H, Faull R. Effect of Estradiol on Neurotrophin Receptors in Basal Forebrain Cholinergic Neurons: Relevance for Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17:2122.
62. Saji S, Jensen E V, Nilsson S, Rylander T, Warner M, Gustafsson JA. Estrogen receptors alpha and beta in the rodent mammary gland. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(1):337-342.
63. Platet N, Cathiard AM, Gleizes M, Garcia M. Estrogens and their receptors in breast cancer progression: A dual role in cancer proliferation and invasion. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;51(1):55-67.
64. Saji S, Hirose M, Toi M. Clinical significance of estrogen receptor β in breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005;56(SUPPL. 7):21-26.
65. Weigel NL. Steroid hormone receptors and their regulation by phosphorylation. *Biochem J*. 1996;319(3):657-667.
66. Rong C, Fasolt É, Corvin R, Hess J. Estrogen Receptor Signaling in Radiotherapy : From Molecular Mechanisms to Clinical Studies. 2018.
67. Katzenellenbogen BS. Estrogen receptors: Bioactivities and interactions with cell signaling pathways. *Biol Reprod*. 1996;54(2):287-293.
68. O'Malley BW. A life-long search for the molecular pathways of steroid hormone action. *Mol Endocrinol*. 2005;19(6):1402-1411. doi:10.1210/me.2004-0480.
69. Girgert R, Emons G, Gründker C. Estrogen signaling in ER α -negative breast cancer: ER β and GPER. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(JAN):1-12.
70. Klinge CM. Estrogens regulate life and death in mitochondria. *J Bioenerg Biomembr* 2017;49(4):307-324
71. Liao TL, Lee YC, Tzeng CR, et al. Mitochondrial translocation of estrogen receptor β affords resistance to oxidative insult-induced apoptosis and contributes to the pathogenesis of endometriosis. *Free Radic Biol Med*. 2019;134(October 2018):359-373.
72. Vona R, Ascione B, Malorni W, Straface E. Mitochondria and Sex-Specific Cardiac Function. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018:241-256.
73. Perillo B, Sasso A, Abbondanza C, Palumbo G. 17 β -Estradiol Inhibits Apoptosis in MCF-7 Cells, Inducing bcl-2 Expression via Two Estrogen-Responsive Elements Present in the Coding Sequence. *Mol Cell Biol*. 2000;20(8):2890-2901.
74. Engelbreth-Holm J. Acceleration of the Development of Mammary Carcinomas in Mice by Methylcholanthrene. *Cancer Res*. 1941;1(2):109-112.
75. Bielschowsky F. The carcinogenic action of 2-acetylaminofluorene and related compounds. *Br Med Bull*. 1946;4(5-6):382-384. 76.
76. Bielschowsky F. Distant tumours produced by 2-amino- and 2-acetylaminofluorene. *Br J Exp Pathol*. 1944;25(1).
77. Geyer RP, Bryant JE, Bleisch VR, Peirce EM, Stare FJ. Effect of Dose and Hormones on Tumor Production in Rats Given Emulsified 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracene Intravenously. *Cancer Res*. 1953;13:503-506.
78. Shay H. Development of adenocarcinoma of the breast in the wistar rat following the gastric instillation of methylcholanthrene. *J Natl Cancer Inst*. 1949;10(2):255-266.
79. Cantarow A, Stasney J, Paschkis KE. The Influence of Sex Hormones on Mammary Tumors Induced by 2-Acetylaminofluorene. *Cancer Res*. 1948;8(9):412-417.
80. Huggins C, Morii S, Grand LC. Mammary cancer induced by a single dose of polynuclear hydrocarbons: routes of administration. *Ann Surg*. 1961;154(6):315-318.
81. Walsh PC. How Charles Huggins made his nobel prize winning discovery-in his own words: An historic audio recording. *Prostate*. 2012;72(16):1718-1718.
82. Harper K, Walpole AL. A New Derivative of triphenylethylene: effect on implantation and mode of action in rats. *J Reprod Fert*. 1966;13:101-119.
83. Klopfer A, Hall M. New Synthetic Agent for the Induction of Ovulation: Preliminary Trials in Women. *Br Med J*. 1971;1(5741):152-154.
84. Jordan VC. A current view of tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer. *Br J Pharmacol*. 1993;119:507-517.
85. Jordan VC. Antiestrogenic and antitumor properties of tamoxifen in laboratory animals. *Cancer Treat Rep*. 1976;60(10):1409-1419.
86. Satyaswaroop PG, Zaino RJ, Mortel R. Estrogen-like Effects of Tamoxifen on Human Endometrial Carcinoma Transplanted into Nude Mice. *Cancer Res*. 1984;44(9):4006-4010.
87. Jordan VC, Koerner S. Tamoxifen (ICI 46,474) and the human carcinoma 8S oestrogen receptor. *Eur J Cancer*. 1975;11(3):205-206.

88. Cole MP, Jones CTA, Todd IDH. A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer an early clinical appraisal of ICI46474. *Br J Cancer*. 1971;25(2):270-275.
89. Jordan VC. Tamoxifen: A most unlikely pioneering medicine. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(3):205-213.
90. Breast E, Trialists C, Group C. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998;352(9132):930-942.
91. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM. Re: Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study [1]. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(19):1504.
92. Cuzick J. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): A randomised prevention trial. *Lancet*. 2002;360(9336):817-824.
93. Jordan VC. Tamoxifen as the first targeted long-term adjuvant therapy for breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(3):1-20.
94. Santen RJ, Brodie H, Simpson ER, Siiteri PK, Brodie A. History of aromatase: Saga of an important biological mediator and therapeutic target. *Endocr Rev*. 2009;30(4):343-375.
95. Ghosh D, Griswold J, Erman M, Pangborn W. Structural basis for androgen specificity and oestrogen synthesis in human aromatase. *Nature*. 2009;457(7226):219-223.
96. Hemsell DL, Grodin JM, Brenner PF, Siiteri PK, MacDonald PC. Plasma precursors of estrogen. II. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;38(3):476-479.
97. Grodin JM, Siiteri PK, MacDonald PC. Source of estrogen production in postmenopausal women. *Obstet Gynecol Surv*. 1973;28(9):654-656.
98. Schwarzel WC, Kruggel WG, Brodie HJ. Studies on the Mechanism of Estrogen Biosynthesis. VIII. The Development of Inhibitors of the Enzyme System in Human Placenta. *Endocrinology*. 1973;92(3):866-880.
99. Coombes RC, Goss P, Dowsett M, Gazet JC, Brodie A 1984 4-Hydroxyandrostenedione in treatment of postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Lancet* 1984;2(8414):1237-1239.
100. Steele RE, Mellor LB, Sawyer WK, Wasvary JM, Browne LJ 1987 In vitro and in vivo studies demonstrating potent and selective estrogen inhibition with the nonsteroidal aromatase inhibitor CGS 16949A. *Steroids*. 1987;50(1-3):147-161.
101. Trunet PF, Mueller P, Girard F, Aupetit B, Bhatnagar AS, Zognbi F, Ezzet F, Menard J 1992 The effects of fadrozole hydrochloride on aldosterone secretion in healthy male subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 74:571-576. 1992:1992.
102. Buzdar AU, Robertson JFR, Eiermann W, Nabholz JM. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer*. 2002;95(9):2006-2016. 103.
103. Janni W, Hepp P. Adjuvant aromatase inhibitor therapy: Outcomes and safety. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(3):249-261.
104. Behan LA, Amir E, Casper RF. Aromatase inhibitors for prevention of breast cancer in postmenopausal women: A narrative review. *Menopause*. 2015;22(3):342-350.
105. Lai AC, Crews CM, Haven N. Induced protein degradation. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(2):101-114.
106. Carlson RW. The history and mechanism of action of fulvestrant. *Clin Breast Cancer*. 2005;6(SUPPL. 1):S5.
107. Robertson JFR, Jiang Z, Di Leo A, et al. A meta-analysis of clinical benefit rates for fulvestrant 500 mg vs. alternative endocrine therapies for hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Breast Cancer*. 2019;26(6):703-711.
108. Sutherland RL, Musgrove EA. Cyclins and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2004;9(1):95-104.
109. Buckley MF, Sweeney KJ, Hamilton JA, Sini RL, Manning DL, Nicholson RI, deFazio A, Watts CK, Musgrove EA SR. Expression and amplification of cyclin genes in human breast cancer. *Oncogene*. 1993;8(8):2.
110. Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(2):130-146.
111. Bartkova J, Lukas J, Müller H, Lützhøt D, Strauss M, Bartek J. Cyclin D1 protein expression and function in human breast cancer. *Int J Cancer*. 1994;57(3):353-361.
112. Sedlacek HH, Czech J, Naik R, et al. Flavopiridol (L86 8275; NSC 649890), a new kinase inhibitor for tumor therapy. *Int J Oncol*. 1996;9(6):1143-1168.
113. Mita MM, Joy AA, Mita A, et al. Randomized phase II trial of the cyclin-dependent kinase inhibitor Dinaciclib (MK-7965) vs. capecitabine in patients with advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2014;14(3):169-176.
114. Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther*. 2004;3(11):1427-1437.
115. Toogood PL, Harvey PJ, Repine JT, et al. Discovery of a potent and selective inhibitor of cyclin-dependent kinase 4/6. *J Med Chem*. 2005;48(7):2388-2406.
116. Rader J, Russell MR, Hart LS, et al. Dual CDK4/CDK6 inhibition induces cell-cycle arrest and senescence in neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19(22):6173-6182.

117. Zhang YX, Sicinska E, Czaplinski JT, et al. Antiproliferative effects of CDK4/6 inhibition in CDK4-amplified human liposarcoma in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther.* 2014;13(9):2184-2193.
118. Gelbert LM, Cai S, Lin X, et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: In-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs.* 2014;32(5):825-837.
119. Tate SC, Cai S, Ajamie RT, et al. Semi-mechanistic pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the antitumor activity of LY2835219, a new cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in mice bearing human tumor xenografts. *Clin Cancer Res.* 2014;20(14):3763-3774.
120. Christine Desmedt CS. The most prominent predictor of clinical outcome in breast cancer. *Cell Cycle.* 2006;(April):853-858.
121. Khera R, Kondamudi N, Zhong L, Vaduganathan M, Parker J, Das SR. Temporal Trends in Heart Failure Incidence Among Medicare Beneficiaries Across Risk Factor Strata, 2011 to 2016. *JAMA Netw.* 2020;3(10):1-13.
122. Santen RJ, Manni A, Harvey H, Redmond C. Endocrine Treatment of Breast Cancer in Women. *Endocr Rev.* 1990;11(2):221-65.
123. Shim W, Conaway M, Masamura S, Yue W, Wang J, Kmar R et al. Estradiol Hypersensitivity and Mitogen-Activated Protein Kinase Expression in Long-Term Estrogen Deprived Human Breast Cancer Cells in Vivo. *Endocrinology.* 2000;2000;141(1):396-405.
124. Barone I, Cui Y, Herynk M, Corona-Rodriguez A, Giordano C, Selever J et al. Expression of the K303R Estrogen Receptor α Breast Cancer Mutation Induces Resistance to an Aromatase Inhibitor via Addiction to the PI3K/Akt Kinase Pathway. *Cancer Res.* 2009;69(11):4724-4732.
125. Merenbakh-Lamin K, Ben-Baruch N, Yeheskel A, Dvir A, Soussan-gutman L, Jeselsohn R et al. D538G Mutation in Estrogen Receptor- α : A Novel Mechanism for Acquired Endocrine Resistance in Breast Cancer. *Cancer Res.* 2013;73(23):6856-6865.
126. Jeselsohn R, Yelensky R, Buchwalter G, Frampton G, Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo A et al. Emergence of Constitutively Active Estrogen Receptor- α Mutations in Pretreated Advanced Estrogen Receptor – Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20(7):1757-1767.
127. Toy W, Shen Y, Won H, Green B, Sakr R, Will M et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet.* 2013;45(12):1439-1445.
128. Robinson DR, Wu YM, Vats P, Su F, Lonigro R, Cao X et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nat Genet.* 2013;45(12):1446-1451.
129. Harrod A, Fulton J, Nguyen VTM, Periyasamy M, Ramos-García L, Lai C et al. Genomic modelling of the ESR1 Y537S mutation for evaluating function and new therapeutic approaches for metastatic breast cancer. *Oncogene.* 2017;36(16):2286-2296.
130. Toy W, Weir H, Razavi P, Lawson M, Goeppert A, Mazzola A et al. Activating ESR1 Mutations Differentially Affect the Efficacy of ER Antagonists. *Cancer Discov.* 2017;7(3):277-287.
131. Webb PM, Cummings MC, Bain CJ, Furnival CM. Changes in survival after breast cancer: Improvements in diagnosis or treatment?. *Breast.* 2004;13(1):7-14.
132. Caswell-Jin JL, Plevritis SK, Tian L, Cadham CX, Stout NK, Sledge G et al. Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review. *JNCI Cancer Spectr.* 2018;2(4):1-10.

Recibido: Octubre 27, 2020
Aceptado: Noviembre 03, 2020

Correspondencia:
 Yanin Chávarri Guerra
 yaninchg@gmail.com

PERSPECTIVA ACTUAL DE LA CIRUGÍA ONCOLÓGICA

Gabriel E. Herrera-Almario¹

Resumen

La cirugía oncológica es una denominación reciente para una práctica milenaria. Desde el antiguo Egipto hay descripciones sobre el manejo quirúrgico del cáncer. El pensamiento Hipocrático dominó la conducta quirúrgica del cáncer, aceptando la imposibilidad de su cura en la mayoría de los casos. Solo hasta el renacimiento, con la profundización del conocimiento en anatomía y fisiología se da un mejor entendimiento de las bases del cáncer. Así mismo, el desarrollo de la anestesia permitió un rápido el florecimiento de las especialidades quirúrgicas. La aparición de hospitales dedicados al manejo del cáncer llevó a la creación de departamentos de cirugía oncológica y la separación del cirujano general hacia el cirujano especializado en cáncer, definiendo la formación de esta nueva especialidad. Se ha conceptualizado al cirujano oncólogo como el cirujano que tiene un conocimiento que le permite participar afirmativamente y de manera directa y en equipo con especialidades como oncología, radioterapia y cuidado paliativo. El desarrollo del cirujano oncólogo se convierte en una necesidad apremiante dado el esperado crecimiento en casos de cáncer en las siguientes tres décadas.

Palabras clave: *Cirujano oncólogo; cáncer; cirugía.*

¹ MD, FACS, FSSO. Profesor Asociado Cirugía. Facultad de Medicina Universidad de los Andes. Fundación Santa Fe de Bogotá.

CURRENT PERSPECTIVE OF SURGICAL ONCOLOGY

Abstract

Surgical Oncology is a recent name for an ancient practice. From ancient Egypt, there are descriptions of the surgical management of cancer. Hippocratic thought dominated the surgical conduct of cancer, accepting the impossibility of its cure in most cases. Only until the renaissance, with the deepening of knowledge in anatomy and physiology, a better understanding of cancer bases is given. Likewise, the development of anesthesia allowed a rapid flourishing of surgical specialties. The appearance of hospitals dedicated to the management of cancer led to the creation of oncological surgery departments and the separation of the general surgeon from the surgeon specialized in cancer, defining this new specialty's formation. The oncological surgeon has been conceptualized as the surgeon who has a knowledge that allows him to participate affirmatively and directly and as a team with specialties such as oncology, radiotherapy, and palliative care. The surgeon oncology development becomes a pressing need, given the expected growth in cancer cases in the next three decades.

Keywords: *Surgical oncologist; cancer; surgery.*

Perspectiva actual de la cirugía oncológica

La cirugía oncológica es una denominación reciente para una práctica antigua. La cirugía para cáncer, junto al manejo de las urgencias y condiciones crónicas es uno de los pilares fundamentales que conforman el quehacer del cirujano. Por muchos siglos la terapéutica para el tratamiento del cáncer se basó principalmente en el manejo quirúrgico, pero fue solo después de entender los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, los patrones de diseminación y la magnitud de la cirugía que se ha logrado cada vez más precisar el rol fundamental que tiene la cirugía como pilar del tratamiento oncológico.

Las primeras descripciones del manejo quirúrgico del cáncer se remontan al antiguo Egipto, en el papiro de

Edwin Smith, que data del año 1600 a. C. aproximadamente. En él se describen múltiples tumores, pero se hace quizás la primera descripción escrita del manejo quirúrgico de un tumor de mama, utilizando el cauterio para el tratamiento local (1,2). Adicionalmente se describen intentos de manejo quirúrgico del cáncer con cuchillos y cauterizaciones (3).

El pensamiento quirúrgico oncológico estuvo dominado por los escritos de Hipócrates (460-375 a. C.) y Galeno (130-200 d. C.) quienes aceptaron la teoría de los humores y la bilis negra como causante del cáncer, y en muchas ocasiones describieron la imposibilidad de curar la enfermedad (4). En contraposición, Celso (25 a. C. - 50 d. C.), describió formas tempranas y tardías del cáncer de seno, recomendando manejo quirúrgico agresivo a las formas tempranas, reconociendo el alto riesgo de recidiva local y extensión locoregional a la axila como marcador de mal pronóstico.

Durante muchos siglos, entre la caída del imperio romano y el renacimiento, no hubo avances sustanciales en el manejo quirúrgico del cáncer. Con la llegada del renacimiento, hubo una mayor comprensión de la anatomía y fisiología humana; con los estudios de Harvey y Morgagni se inició el estudio de la relación entre el cáncer y su manifestación clínica (5). John Hunter (1728-1793) considerado por muchos el padre de la cirugía moderna, describió principios fundamentales del manejo quirúrgico del cáncer como lo son la reseabilidad de una lesión, su extensión a ganglios linfáticos regionales y la imposibilidad de remover lesiones fijas a tejidos circundantes. Sin embargo, hasta entonces el desarrollo de la técnica quirúrgica estaba severamente limitada por la falta de desarrollo de las técnicas anestésicas.

Solo hasta el 16 de octubre de 1846 en el Massachusetts General Hospital en Boston, Estados Unidos, se realizó el primer procedimiento quirúrgico bajo anestesia. Ese día el Dr. William T.G. Morton administró anestesia con éter al paciente Gilbert Abbot. El procedimiento quirúrgico fue la extirpación de un tumor vascular en el cuello, realizada por el Dr. John Collins. Estos avances, junto al desarrollo del concepto de la asepsia y antisepsia por Lister en su publicación *On The Antiseptic Principle in The Practice of Surgery* en *The Lancet* en 1867 (6) permitieron que la cirugía y específicamente la cirugía oncológica se desarrollara de forma vertiginosa. La segunda mitad del siglo XIX se convirtió en el escenario para el desarrollo de muchas de las técnicas quirúrgicas que se utilizan hoy en día.

Cirugía de mama

El desarrollo de la cirugía de mama como se conoce hoy se debe principalmente al trabajo pionero de William Halsted en Baltimore, Estados Unidos, en el hospital Johns Hopkins, publicado en 1891. Halsted creía que la progresión tumoral seguía una serie de pasos establecidos, desde el tumor primario a su drenaje

linfático regional, y aunque no negaba que ocurriera, proponía que las metástasis hematógenas eran infrecuentes. Su pensamiento sentó las bases para el manejo de esta patología que en su momento se consolidó como dogma, mejorando de manera significativa la sobrevida de la enfermedad con una tasa de curación de hasta el 40% (7). Aún hoy en día persiste la noción y el mantra quirúrgico que más radicalidad es mejor. Por ejemplo, se recomienda gastrectomía total para casos de cáncer gástrico de histología difusa y han sido necesario múltiples estudios para poco a poco ir modificando la aproximación Halstediana a la cirugía.

Así como en el siglo XIX se consideró que más radicalidad era equivalente a mejor sobrevida, y que el desarrollo de las metástasis era un proceso escalonado y organizado ya desde 1891 (8) el cirujano Stephen Paget, hijo de uno de los padres de la patología, James Paget, propuso la teoría de la “semilla y el terreno fértil”. En un texto adelantado a su tiempo, y en un brillante ejercicio deductivo, Paget plantea que si el “émbolo tumoral” se disemina por azar, los que escapan del pulmón deberían sembrarse por igual en los diferentes órganos. “Si fuera azar, el bazo tendría la misma posibilidad que el hígado de recibir un émbolo tumoral, ya que la arteria esplénica es de tamaño similar a la hepática, no puede evitar el émbolo, sin embargo en una serie de 735 necropsias, el hígado albergaba tumor en 276 casos, y el bazo solo 18. Esta desproporción no se puede explicar por el azar”. Y va más allá, planteando que “dada la similitud que existe entre el tejido ganglionar y el tejido de la médula ósea...debería haber relación entre la fragilidad ósea y el cáncer de seno... pero quien ha visto alguna vez huesos de la mano o los pies afectados por metástasis tumorales?” (8).

Más recientemente, el trabajo de cirujanos oncólogos como Bernard Fisher en la Universidad de Pittsburgh han sido fundamentales para continuar el desarrollo de los conceptos acerca de los mecanismos fisiopatológicos de la progresión tumoral. Fisher propuso en con-

traposición a Halsted, que la progresión tumoral no es un proceso secuencial, sino que la positividad ganglionar es un evento que refleja la interacción huésped tumor, siendo un marcador mas que un paso de transición, evidenciando la importancia de la vía hematológica como mecanismo de progresión tumoral independiente de la diseminación ganglionar. Este cambio conceptual profundo permitió el desarrollo de cirugías mas conservadoras, escalonadas con el tratamiento adyuvante tanto sistémico con quimioterapia como el complemento del tratamiento local con radioterapia.

Cirugía gastrointestinal

La primera gastrectomía parcial se realizó en 1881 por parte de Theodor Billroth. Después de múltiples ensayos en perros, operó a Teresa Heller, quien posteriormente falleció por recurrencia local. Entre otros de sus avances esta la primera laringectomía total, hemipelvectomía, primera prostatectomía perineal y resección de tumor vesical (9,10). Solo hasta 1897 Carl Schlatter realizó la primera gastrectomía total.

Robert Weir realizó la primera colectomía en 1885 creando una colostomía permanente. Posteriormente, en 1895 von Mikulicz propuso la cirugía en 2 estadios, con cierre de la colostomía. Alan Whipple en 1935 realizó la pancreatoduodenectomía para el cáncer de la cabeza de páncreas.

La formalización del “cirujano oncólogo”

El tratamiento del cáncer estuvo dominado hasta mediados del siglo XX por cirujanos. Sin embargo, el desarrollo de agentes alquilantes en la época posguerra mundial y posteriormente el uso de antagonistas del folato impulsaron al campo del manejo no quirúrgico del cáncer. Así mismo el uso de la radioterapia, que en la primera mitad del siglo XX llegó a considerarse como posible tratamiento único de algunos tumores,

siguió con un mejoramiento continuo de sus técnicas y equipos. En esta carrera por el desarrollo del manejo del cáncer, se observó el cambio de nombres, de quimioterapeuta clínico a oncólogo, y el cirujano dedicado al manejo del cáncer empezó a utilizar el rótulo “cirujano oncólogo” para enfatizar su papel particular en el manejo del cáncer(11). El surgimiento del oncólogo clínico y el radioterapeuta fue rápidamente aceptado por el establecimiento médico ya que eran especialidades nuevas con campos de acción innovadores. Sin embargo, el cirujano con interés en cáncer había ejercido desde hacía siglos, y definir el papel específico del cirujano oncólogo fue mucho más complejo.

La Sociedad James Ewing, fundada en 1940 para honrar a quien fuera director del Hospital Memorial (ahora llamado Memorial Sloan Kettering Cancer Center) en Nueva York, desde 1913 hasta 1939 surgió como un esfuerzo multidisciplinario para “avanzar el conocimiento del cáncer”. Esta sociedad fue predominantemente dominada por cirujanos oncólogos. En su seno, se fue gestando la necesidad de crear un órgano especializado que agrupara la práctica quirúrgica del cuidado del cáncer. Así, en 1975 bajo el liderazgo de Edward Scanlon, se dio la transición de nombre hasta establecer la Sociedad de Cirugía Oncológica (12).

Desde el punto de vista organizacional en Estados Unidos, la primera división de cirugía oncológica se estableció a mediados de los años 60's en Richmond, Virginia. En 1986, aproximadamente el 70% de los departamentos de cirugía académicos tenían una sección, división o departamento de cirugía oncológica. En Colombia, el servicio de cirugía oncológica en el Instituto Nacional de Radium fue fundado en 1949, convirtiéndose en 1951 en el Instituto Nacional de cancerología (13). A la fecha hay 3 programas de formación en cirugía oncológica en Colombia, con 26 proveedores individuales registrados ante el Ministerio de Salud y Protección Social, distribuidos en 9 ciudades capitales (14).

Conceptualización actual del cirujano oncólogo

El cirujano general siempre ha estado llamado a operar neoplasias, y se ha considerado parte de su formación básica la capacidad de realizar de manera adecuada el tratamiento quirúrgico del cáncer, sin embargo esta definición tiene varias limitaciones. Con excepción de algunas cirugías concretas como resecciones radicales de cabeza y cuello, exenteración pélvica para carcinoma colorrectal y ginecológico avanzado, la mayoría de los programas de formación deben procurar que el cirujano tenga competencias en el manejo del cáncer. No se debe pretender que el conocimiento técnico acerca de la realización de un procedimiento quirúrgico es suficiente o reemplaza la necesidad de profundizar el conocimiento fisiopatológico del proceso neoplásico y como el manejo quirúrgico se compagina con las otras estrategias de tratamiento como la oncología clínica y la radioterapia.

¿Cómo se define entonces al cirujano oncólogo? Es el individuo que siendo cirujano general tiene entrenamiento y experiencia adicional en todos los aspectos de la oncología, siendo capaz de colaborar con otras disciplinas oncológicas, tiene una dedicación de tiempo completo a oncología, desarrolla el importante rol de líder en el manejo del paciente con cáncer (11). El cirujano oncólogo se especializa en técnicas oncológicas que son poco frecuentes en la práctica del cirujano general, tales como cirugía de sarcoma, aplicación regional de quimioterapia para manejo de metástasis en extremidades y en hígado, cirugía de citorreducción mas quimioterapia hipertérmica intraperitoneal, cirugía mínimamente invasiva para cáncer gástrico entre otras. Pero quizás la característica más importante del cirujano oncólogo es la capacidad de formar parte del manejo quirúrgico del cáncer contextualizado en el manejo oncológico global del paciente. Integrar de manera eficiente y apropiada de la cirugía en el momento preciso es fundamental, ya que permite ofrecer

al paciente diagnóstico, tratamiento y paliación según el momento de la enfermedad.

El cirujano oncólogo enfrenta varios desafíos. Mantener su rol en el manejo del cáncer va de la mano de la adecuada interpretación de la nueva información y conocimiento médico disponible. En los últimos 20 años múltiples estudios han mostrado el rol cambiante de la cirugía para cáncer. Un mejor entendimiento de la biología tumoral ha demostrado que más cirugía no representa más curación, y cada vez se hace más necesario ajustar la extensión de cirugía y su morbilidad asociada con los desenlaces posoperatorios. Es poco probable que las mejoras técnicas logren avanzar de manera importante la sobrevida secundaria a los procedimientos quirúrgicos (15). Para el avance de la cirugía oncológica durante el siglo XXI tendrá que enfocarse en nuevos retos como determinar de manera precisa que pacientes se benefician de procedimientos quirúrgicos extensos. Así mismo, lograr disminuir la estancia hospitalaria para que los pacientes puedan regresar a terapia sistémica de manera más rápida es otro objetivo primordial (16). La integración de factores predictores preoperatorios y una mejor estadificación clínica, asociado a un entendimiento más preciso de los pacientes que se benefician de uno u otro procedimiento, de la mano de nuevas tecnologías como inteligencia artificial, serán el nuevo armamentario del cirujano oncólogo.

Se estima que para el año 2030 se requerirán cerca de 45 millones de procedimientos quirúrgicos para el manejo del cáncer, sin embargo menos del 25% de los pacientes con cáncer recibe actualmente cuidados quirúrgicos seguros, en el momento requerido y a un costo razonable (17). Por lo tanto, la tarea del cirujano oncólogo no debe solamente restringirse al ámbito técnico, sino que está llamado a liderar los cambios en política pública y sistemas de salud necesarios para que haya acceso seguro a la cirugía oncológica. La tarea es monumental, y como primer paso, es necesario

que se desarrolle un lenguaje común utilizando indicadores reproducibles que evalúen de manera estandarizada el acceso, desempeño y análisis de costo del sistema quirúrgico oncológico (18). Solo así la oncología quirúrgica continuará ejerciendo su papel de pilar del manejo del cáncer.

Referencias

1. Vargas A, López M, Lillo C, Vargas MJ. El papiro de Edwin Smith y su trascendencia médica y odontológica. *Rev méd Chile*. 2012;140(10):1357–62.
2. Gonzalez Fisher, Ricardo, Flores Shaw, Patricia. El Papiro quirúrgico de Edwin Smith. *Anales Medicos*. 2005;50(1):43–8.
3. Hajdu SI. A note from history: landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*. 2011;117(5):1097–102.
4. Hajdu SI. Greco-Roman thought about cancer. *Cancer*. 2004;100(10):2048–51.
5. Thiene G, Saffitz JE. Autopsy as a Source of Discovery in Cardiovascular Medicine: Then and Now. *Circulation*. 2018;137(25):2683–5.
6. Lister J. On the antiseptic principle in the practice of surgery. *Lancet*. 1867;90(2299):353–6.
7. Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Annals of Surgery*. 1907;46(1):1–19.
8. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *The Lancet*. 1889;133(3421):571–3.
9. Caldamone, A. Theodor Billroth: the urologist. *Urology*. 1981;18:316–24.
10. Rutledge R. Theodore Billroth: a century later. *Surgery (St Louis)*. 1995;118:36–43.
11. Lawrence W. History of Surgical Oncology. En: Norton JA, Barie PS, Bollinger RR, Chang AE, Lowry SF, Mulvihill SJ, et al., editors. *Surgery* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2008 [consultado 21 noviembre 2020]. p.1889–900. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-68113-9_90
12. Scanlon E. The evolution of surgical oncology. Presidential address: James Ewing Society, New Orleans, 1975. *Cancer*. 1976;37(1):58–61.
13. Instituto Nacional de Cancerología. Reseña Histórica INC [Internet]. 2020 [consultado 21 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/rese%C3%B1a-hist%C3%B3rica-inc>
14. Registro Especial Prestadores Servicios de Salud [Internet]. 2020 [consultado 21 noviembre 2020]. Disponible en: https://prestadores.minsalud.gov.co/habilitacion/consultas/serviciossedes_reps.aspx
15. Coit D. SSO Presidential Addresses [Internet]. 2020 [consultado 21 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.surgonc.org/events/sso-presidential-addresses>
16. Bartlett D. Bartlett, David. Society of Surgical Oncology. 2020. SSO Presidential Addresses | Society Of Surgical Oncology. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.surgonc.org/events/sso-presidential-addresses>
17. Sullivan R, Alatisse OI, Anderson BO, Audisio R, Autier P, Aggarwal A, et al. Global cancer surgery: delivering safe, affordable, and timely cancer surgery. *Lancet Oncol*. 2015;16(11):1193–224.
18. Herrera-Almarío G, Hanna J, Peck G. Global Surgical Oncology Efforts Using a Common Language. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(S3):877–8.

Recibido: Noviembre 10, 2020

Aceptado: Diciembre 02, 2020

Correspondencia:

Gabriel E. Herrera-Almarío
ge.herrera@uniandes.edu.co

HISTORIA DE LA NUTRICIÓN Y EL CÁNCER DESDE HIPÓCRATES HASTA EL SIGLO XIX

Patricia Savino Lloreda¹

Resumen

El interés en describir la asociación entre cáncer y nutrición surgió de Hipócrates y evolucionó lentamente con el tiempo. Los médicos atribuyeron propiedades positivas o negativas a diferentes alimentos o a sus componentes a partir de la evidencia científica limitada disponible hasta el momento. Por esta razón, entre los siglos XIII y XIX, el arsénico, el cianuro, el carbonato de potasio, e incluso el consumo de lagartijas sin piel (sin cabeza ni cola), fueron recomendados por los médicos como una forma para tratar el cáncer. A principios del siglo XIX, algunos médicos aconsejaban períodos de hambre acompañados de flebotomías y dietas estrictas que aumentaban la desnutrición. Para evitar el cáncer en el siglo XX, los médicos aconsejaron limitar el consumo de carne en general, siguiendo una dieta vegetariana, como también evitar el consumo excesivo de alimentos y bebidas alcohólicas. Además, durante ese tiempo, los médicos consideraron los alimentos de manera simplista, sin comprender la complejidad de la naturaleza multifacética de la nutrición. Por ejemplo, la carne fue satanizada categóricamente atribuyendo los efectos negativos al contenido de proteínas, sin tener en cuenta la cantidad de grasa animal, sus procesos de conservación y preparación como el salado, ahumado, asado o fritura de la carne.

Es evidente que desde el período de industrialización varios factores parecen contribuir al aumento del riesgo de cáncer, como el exceso de consumo de alimentos, la adición de aditivos y conservantes, el aumento de la densidad calórica de los mismos por el alto contenido de azúcar y de grasas saturadas.

A lo largo del tiempo, los científicos han sugerido que el estreñimiento es un factor de riesgo significativo de cáncer y han recomendado una mayor ingesta de frutas, verduras y cereales integrales.

La exhaustiva investigación de Hoffman sobre las estadísticas del cáncer y los relatos históricos de la relación entre el cáncer y la dieta es notable, aunque la omnipresencia del racismo y la supremacía blanca en sus escritos eclipsa gran parte de su trabajo.

Estos hallazgos sugieren que los factores ambientales y nutricionales juegan un papel predominante en la etiología del cáncer en humanos.

Palabras clave: *Cáncer; alimentación; dieta; historia.*

1 ND, MBA Directora del Centro Latinoamericano de Nutrición. Miembro Asociado de la Academia Nacional de Medicina.

HISTORY OF NUTRITION AND CANCER FROM HIPPOCRATES TO THE 19TH CENTURY

Abstract

Interest in describing the association between cancer and nutrition arose from Hippocrates and slowly evolved over time. Positive or negative properties were attributed to different foods or compounds by physicians with the limited scientific evidence available at the time. For this reason, between the 13th and 19th century, arsenic, cyanide, potassium carbonate, and even the consumption of skinned lizards (without heads and tails), were recommended by physicians as a way to treat cancer. At the beginning of the 19th century, periods of hunger accompanied by phlebotomies and strict diets were advised by some physicians which increased malnutrition. In order to avoid cancer in the twentieth century physicians advised both to limit meat consumption in general by following a vegetarian diet, and to avoid excessive consumption of food and alcoholic beverages. Furthermore, during that time physicians regarded food simplistically, not understanding the complexity of the multifaceted nature of nutrition. For example, meat was categorically demonized attributing the negative effects to the protein content, without taking into account the amount of animal fat, the preservation and preparation processes such as salting, smoking, grilling, or deep frying meat.

It is clear that from the industrialization period several factors appear to contribute to the increased risk of cancer, such as the excess of food consumption, the increase in caloric density from foods high in sugar, saturated fat, and the addition of additives and preservatives.

Through time scientists have suggested that constipation is a significant risk factor of cancer and have recommended a higher intake of fruits, vegetables, and whole grains.

Hoffman's thorough research on cancer statistics and the historical accounts of the relationship between cancer and diet is noteworthy though the pervasiveness of racism and white supremacy in his writing overshadows much of his work.

These findings suggest that environmental and nutritional factors play a predominant role in the etiology of cancer in humans.

Keywords: *Cancer; food; diet; history.*

Introducción

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, responsable en el 2018 de aproximadamente 9,6 millones de ellas (1). La búsqueda de sus orígenes ha sido un cuestionamiento continuo y se han dedicado esfuerzos considerables al estudio de la influencia de factores ambientales y genéticos en su incidencia. Se sabe que entre el 30 – 50% de los cánceres se pueden prevenir mediante la reducción de factores de riesgo y la implementación de estrategias de prevención basadas en la evidencia (2).

Muchos elementos de nuestro entorno son causas posibles de cáncer, tales como algunas sustancias en el aire que respiramos, el agua que bebemos, las regiones o los sitios donde trabajamos y vivimos y los alimentos que comemos.

A través del tiempo han existido numerosas teorías sobre el efecto de los alimentos como factores desencadenantes del cáncer. Los dos textos más completos sobre la historia del cáncer desde Hipócrates hasta 1937, son el de Williams publicado en 1908 (3) y el de Hoffman (4). La mayoría de la información plasmada en este resumen se obtuvo a partir de la excelente selección que hace este autor a través de una revisión minuciosa y recopilación de información y testimonios de múltiples autores, en su mayoría médicos, acerca de sus creencias, de los causantes alimentarios del cáncer y de su manejo nutricional.

La malnutrición, presente en muchos de los pacientes con cáncer sucede por la misma enfermedad y sus tratamientos, pero también por la teoría basada en que la restricción calórica era beneficiosa para suprimir el crecimiento del tumor, e incluso la necesidad de desangrar los pacientes para purificarlos. Infortunadamente, las restricciones proteico calóricas siguen estando vigentes como parte del tratamiento, en algunos profesionales de la salud (4,5), quienes las practican y van en contra de un buen estado nutricional y una mejor calidad de vida.

La alimentación en exceso, el estado nutricional, el alcohol y el ejercicio se encuentran dentro de los mayores factores de riesgo según este recuento histórico que data desde Hipócrates hasta el siglo pasado.

Periodo temprano

Hipócrates de Cos (460 - 356 a. C.). Creía en la teoría humoral, esta consideraba que el cuerpo tenía 4 humores (fluidos corporales): sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra. Hipócrates, sugirió que el desequilibrio de estos humores con un exceso de bilis negra en varios sitios del cuerpo podría causar cáncer. El objetivo del tratamiento era restablecer el equilibrio mediante la dieta, el ejercicio y el uso juicioso de hierbas, aceites, compuestos de la tierra, ocasionalmente metales pesados o cirugía (6). El Corpus Hipocrático trata en detalle las enfermedades que producen masas (onkos) e incluye la palabra karkinos para describir protuberancias ulcerosas que no cicatrizaban y tenían lesiones que iban desde procesos benignos hasta tumores malignos. Para las enfermedades leves, recomendó la dieta, el descanso y el ejercicio, seguido de los purgantes y del empleo de metales pesados. Los karkinomas, eran enfermedades más graves para las que sugirió la cirugía (7).

La medicina moderna se basa en el trabajo de Hipócrates y sus discípulos. Hipócrates nos enseñó dos lecciones principales, la primera, que el cáncer es una enfermedad sistémica (“humoral”), es decir, una enfermedad que afecta al cuerpo en su totalidad y no sólo a un órgano específico; y la segunda, es que la cura del cáncer solo se puede lograr reequilibrando el organismo mediante un enfoque multidisciplinario y holístico, y no solo mediante la erradicación del tumor (8).

Galeno (129 - 216 a. C.). Consideró el cáncer como una enfermedad constitucional. También creía en la teoría humoral; estuvo familiarizado más que todo con cánceres externos, pero nunca puso interés particular en una alimentación especial y pensaba que una dieta

no saludable y el mal clima se relacionaban directamente con el cáncer. Hizo especial énfasis en una dieta especial que excluye una serie de sustancias prohibidas que, en su opinión, eran las causantes de la producción de bilis negra, considerada para ese momento la principal causa de cáncer. Prohibió la ingesta de vino, vinagre, repollo, queso curado, nueces y carnes curadas en sal, principalmente la de cabra, ciervo y conejo (9).

Años 1200 - 1600

Durante estos años se encuentran principalmente tres autoridades seguidoras de las teorías nutricionales de Galeno (4).

Paracelsus (1493 - 1541). Consideraba que el cáncer era secundario al exceso de sales en la sangre. Para su tratamiento empleó cáusticos con una composición química complicada (10).

Ambroise Pare (1510-1590). Se opuso a la administración de arsénico, muy empleado durante esta época y que hacía mucho daño en los pacientes con cáncer (10).

Walter Ryff (nacido en 1539). Consideró que los factores causales de cáncer eran las hemorroides y la suspensión de la menstruación. La alimentación que recomendó se basaba en las ideas de Galeno, omitiendo alimentos como el ajo y la cebolla; además de sugerir que se debería evitar la depresión emocional. Sin embargo, para tratamientos específicos empleó vinagre (opuesto a Galeno) y tomillo con suero o miel (4).

Años 1600 - 1800

Friedrich Hoffman (1660 - 1742). En su trabajo de nueve volúmenes sobre como vivir una larga y sana vida, enfatizó los efectos restauradores de una alimentación adecuada, acompañada de ejercicio, aire limpio y sueño. También criticó la diversidad y el uso excesi-

vo de medicamentos y logró reducir la farmacopea de su época a unos pocos remedios básicos (11).

Bernard Peyrilhe (1735 - 1804). Cirujano francés, en 1777 publicó un libro con numerosas referencias relacionadas con los principios relativos a la alimentación. Fue uno de los primeros en emprender una investigación experimental sobre la naturaleza de los fluidos tumorales, que parecía probar que las exhalaciones eran de naturaleza alcalina.

Peyrilhe, expuso a los pacientes con cáncer a las emanaciones de una mezcla de agua con carbonato de potasio (mezcla de cenizas vegetales) y una pequeña cantidad de alcanfor, aparentemente con buenos resultados. Aconsejó a los cirujanos exponer a este vapor a los pacientes con cáncer, a las úlceras cancerosas y a las pútridas. Consideró que las irregularidades en la dieta generaban una aceleración constante del proceso de la enfermedad, mientras que el empleo de una dieta especial, antiinflamatoria y con infusión de plantas ligeramente amargas, como la ajuga chamaepitys, podía controlar la enfermedad.

Peyrilhe consideraba la cebada y el arroz como alimentos medicinales. En general, los alimentos se debían acidificar con limón, jugo de naranja, azalán y crémor tártaro. Aconsejaba al paciente consumir frutas frescas a libre demanda y si se sentía débil, podía agregar pan blanco y dulces. En los casos de diátesis pútrida moderada, recomendaba la inclusión de leche en la alimentación (4). En la figura 1, se encuentra el libro escrito por Perylhe (12).

William Nisbet (1759 - 1822). Médico escocés notable y autor de varios libros médicos. En 1795 contribuyó con una investigación sobre la cura de la escrófula y el cáncer. Nisbet, consideró que los álcalis agravaban la enfermedad, mientras que los ácidos, aplicados como remedios, evitaban la progresión y hasta cierto punto resistían la tendencia a la putrefacción. Empleó



Figura No 1. Disertación de las enfermedades cancerosas por Bernard Peyrilhe, MD, Londres 1777. Tomado de Ref 12.

diferentes sustancias para el tratamiento del cáncer, tales como hierro, arsénico, antimonio, estaño, bórax, cicuta, solanácea mortal, agua de laurel, electricidad y lagartijas que se dice que se encontraban habitualmente en Guatemala. Con respecto a estas últimas, se recomendaba el consumo diario, en ayunas de dos o tres de estos animales despelajados, sin cabeza, ni cola (4,13).

Años 1800 - 1825

James Nooth (1743 - 1814). Médico cirujano inglés, consideró que la cirugía era la única opción para el tratamiento del cáncer. No creyó en el arsénico ni en los cáusticos.

En los casos avanzados de cáncer, enfatizaba la importancia de una dieta no estimulante y antiestreñimiento (4,14).

William Arbuthnot Lambe (1765 - 1847). Médico inglés y activista temprano de la dieta vegetariana; sufría

de varias enfermedades crónicas y consideró que este tipo de alimentación y el uso de agua destilada mejoraba su estado general e incluso era válido para el cáncer. Publicó los resultados en 1850 en un libro llamado “Agua y Dieta Vegetal” (Figuras 2 y 3) (15).

Advirtió en contra de beber leche, té, café y de las comidas copiosas. Se quejó ante la indiferencia de la información médica escrita entre la alimentación y la enfermedad.



Figura 2. Foto de William Lambe. Tomado de Ref 15.

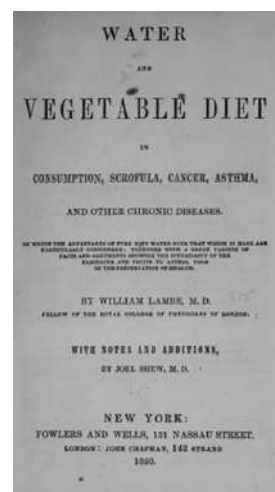


Foto 3. Libro “Agua destilada y vegetarianismo”. Tomado de Ref 15.

Años 1825 - 1850

George Macilwain (1797 - 1882). Cirujano, hijo de un cirujano rural irlandés. En 1845, publicó el libro “El Tratamiento y la Naturaleza General de los Tumores”, en el que escribió que las causas del cáncer se deben a excesos alimenticios, advirtiendo principalmente en contra de la grasa y el alcohol por sus efectos hepatotóxicos (16).

Charles Withlaw (1771 - 1850). Botánico, horticultor, charlatán y curandero (17). Publicó un libro en 1831 relacionado con la dieta y el cáncer, bajo el título “Un tratado sobre las causas y efectos de la inflamación, fiebre, cáncer, escrófula y afecciones nerviosas”. Visitó América entre 1817 y 1825 y dijo haber curado un número importante de cánceres con sus baños de vapor, a lo que agregó la necesidad de limitar a pocas cantidades el consumo de alimentos de origen animal.

Johann Nepomuk Rust (1775 - 1840). Médico y cirujano austriaco. En su época fue considerado el cirujano de habla alemana más respetado. Escribió el trabajo más completo y extenso hasta el momento disponible, sobre el tema: “Manual Teórico-Práctico de Cirugía, Incluyendo Enfermedades Sifilíticas y Oculares” (4,18). En lo que respecta al tratamiento del cáncer, Nepomuk habló en favor del arsénico, la belladona, el yodo, el cianuro, el hierro, las flores de caléndula, la digital y la cicuta, entre otras. Aconsejó periodos de hambre, flebotomías (sangrías) y dieta estricta, sin especificar las características. Recomendaba extractos de carne, leche, uvas y tratamiento en un spa de agua con hierro. Aunque finalmente pensó que esto era un tratamiento paliativo.

Walter Hayle Walshe (1812 - 1892). Médico irlandés (Figura 4) (19), pionero en el estudio del cáncer con su descubrimiento de que las células malignas se podían reconocer al ser observadas a través de un microscopio. Profesor de anatomía patológica del Cole-

gio Universitario de Londres. En 1844 publicó un trabajo importante sobre cáncer titulado “La Anatomía, Fisiología, Patología y Tratamiento del Cáncer” una colección del conocimiento existente sobre las neoplasias y las hipótesis sobre su origen (Figura 5) (19). Sin embargo, el tema de nutrición es poco claro debido a que presenta algunas observaciones de causalidad y numerosas referencias oscuras a la nutrición. Consideró que la alimentación de los pacientes cancerosos debía estar regulada por sus capacidades de digestión. Para Walshe, la sola acumulación de comida en un estómago incapaz de ayudar a su asimilación de manera positiva era tan deletérea como el sistema de inanición impuesto por los practicantes de la escuela Broussaisiana. Ellos recomendaban limitar la alimentación a cinco o seis litros de agua helada al día, durante un período de dos meses. Walshe consideró que ese tratamiento promovía la rápida aparición de debilidad y desplome del organismo incapacitándolo para combatir la influencia destructiva de la enfermedad. Los practicantes experimentados en este país estaban de acuerdo en la conveniencia de una dieta ligera, fácil, digerible y succulenta siempre y cuando el paciente no tuviera alguna circunstancia especial que la contraindicara (4).

En otra parte de su trabajo, Walshe hacía una pequeña mención de un paciente que había sido sometido a una dieta de solo leche, aunque también de manera extensa empleó remedios internos que incluían la administración de belladona (reina de los venenos), arsénico, yodo, potasio, cicuta, opio, hierro, mercurio y carbón animal (4).

John Hughes Bennett (1812 - 1875). Médico inglés, fisiólogo y patólogo, considerado como el padre de la educación fisiológica en las escuelas de medicina (Figura 6) (20). En 1849, escribió “Crecimientos Cancerosos y de Cancroides” (Figura 7) (21). En el texto, no había nada específico sobre dieta; sin embargo, se oponía a las flebotomías y consideraba que era pru-



Figura 4. Walter Hayle Walshe.
Tomado de Ref 19.

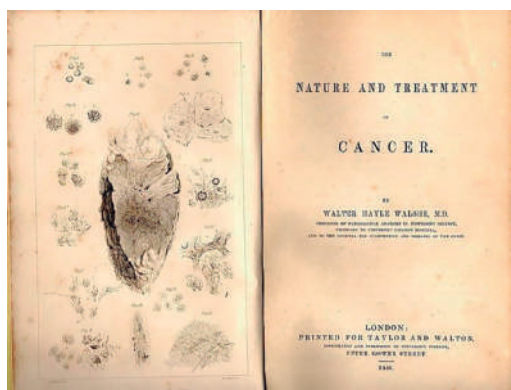


Figura 5. La Anatomía, Fisiología, Patología y Tratamiento del Cáncer. Tomado de Ref 20

dente disminuir todas las sustancias alimentarias que se convirtieran fácilmente en grasa, incluyendo tanto los alimentos grasos como aquellos que se convierta en grasa, como son los almidones y el azúcar. Según Hoffman (4), se puede considerar que fue Bennett quien primero reconoció al cáncer como una enfermedad nutricional. Además, fue también el, quien primero mencionó la necesidad de reflejar valores nutricionales mínimos y máximos, los cuales fueron adoptados 137 años después, por la Junta de Alimentos y Nutrición de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos (16).



Figura 6. John Hughes Bennett.
Tomado de Ref 20.

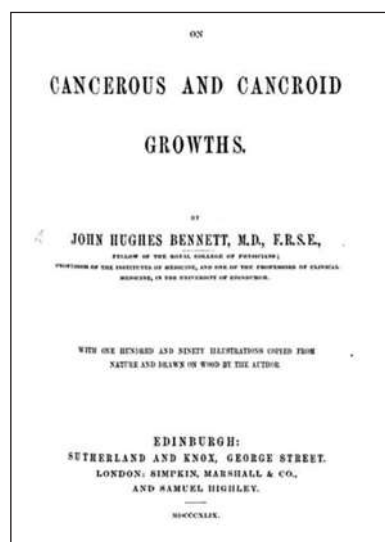


Figura 7. Crecimientos Cancerosos y de Cancroides.
Tomado de Ref 21.

Años 1850 - 1875

Thomas Weedon Cooke del Hospital de Cáncer de Londres, publicó en 1865 un tratado sobre cáncer: "Sus Aliados y Falsificadores". En referencia a la alimentación, mencionó que una nutrición deficiente, acelera

el progreso, pero nunca es el originador de la enfermedad. Al concluir su trabajo, aborda el tema con mayor profundidad, observando que una dieta generosa, fácil de asimilar y con frecuencia variada, es necesaria para acompañar el manejo tanto interno como externo del cáncer. Consideró que tomar cerveza negra embotellada producía varios beneficios, debido a que el sueño que producía era más restaurativo y tranquilo que el que se obtenía a partir de cualquier medicina soporífera. Para personas con estómagos menos tolerantes, recomendaba los vinos espumosos de Francia o de Austria, siendo esta una buena opción para estimular suavemente la función digestiva en aquellos casos en que el individuo no hiciera cierta cantidad diaria de ejercicio (4).

Oliver Pemberton (1825-1897). Cirujano general del Hospital General de Birmingham, publicó en Londres en 1867 (figura 8)(22,23) un tratado denominado “Ilustraciones Clínicas de varias Formas de Cáncer y Otras Enfermedades (Figura 9) (24). Este es uno de los trabajos destacados de cáncer, bellamente ilustrado y de gran valor práctico. Infortunadamente solo hay una mención acerca del papel de la alimentación que dice que durante la primera etapa de la enfermedad, la dieta debe ser regulada cuidadosamente tanto en cantidad como en calidad, con el objeto de evitar alteraciones gástricas e intestinales. Se prohíbe el té y el café, pero recomienda leche en su lugar. Raramente indica estimulantes, pero en caso de hacerlo recomienda el vino de cereza. En casos de estreñimiento sugiere primero que todo modificaciones en la alimentación, en vez de laxantes, enemas o medicamentos.

Consideró que el tratamiento durante la primera etapa no era tan importante como en la segunda. Recomendó tomar leche abundante en conjunto con carne fresca y huevos. Si el paciente toleraba alimentos oleaginosos debía incluir olivas, aceite de hígado de bacalao y aceite de almendras, los cuales ayudarían a la defecación. Recomendó que los farináceos y otras verduras se debían limitar en cantidad.



Figura 8. Oliver Pemberton. Tomado Ref 23.

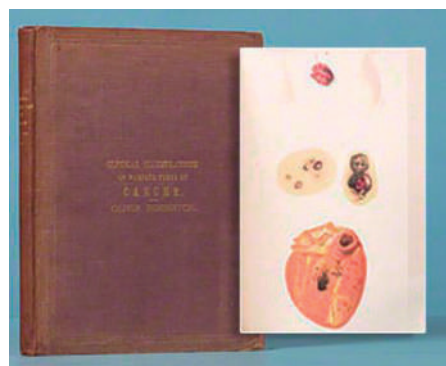


Figura 9. “Ilustraciones Clínicas de varias formas de Cáncer y Otras Enfermedades. Tomado de Ref 24.

Años 1875 - 1900

Albert F. Purcel. Publicó en 1881 un tratado titulado “Cáncer, sus aliados y otros tumores con especial referencia a su tratamiento médico y quirúrgico”. Esta obra tuvo un valor inigualable, especialmente como documento histórico.

Purcel entendió la nutrición desde el punto de vista de la patología celular, por lo que consideró que cada célula es el asiento de la nutrición y la función, en sí misma, es un organismo independiente, dotado de varias propiedades y capaz de exhibir cambios activos característicos de la vida (4).

Pensó que el empleo de narcóticos para el alivio del dolor no era la mejor opción debido a los efectos negativos que generaban con respecto a la nutrición como son el estreñimiento y la pérdida del apetito. A esto, agregó la necesidad de mantener la fuerza del paciente no solamente con la oferta de la mayor cantidad de alimentos nutritivos en el menor tiempo posible, sino también logrando disminuir el número de deposiciones y las características fétidas de las mismas. Para este olor sugirió emplear soluciones diluidas de cloruros de soda y lima, ácido carbólico y sales minerales de potasio.

También mencionó las ventajas de una alimentación compuesta por alimentos ligeros y de más fácil digestión, y que el vino debería ser de naturaleza suave y tomarse con moderación (4).

Mitchell Banks. Cirujano inglés, publicó en 1882 en Edimburgo el artículo “Resultados del Tratamiento Quirúrgico del Cáncer de Mama” presentaba desde su punto de vista que el exceso de comida, particularmente carne y que con el exceso en el consumo de cerveza y vinos se incrementaba el riesgo de cáncer. Esta enfermedad era más común en personas robustas y sanas que en las hambrientas y debilitadas.

Enseñó a sus estudiantes que la caquexia cancerosa se manifestaba cuando la enfermedad llegaba a su clímax y había desgastado al paciente con dolor y ansiedad. Por lo tanto, el cáncer no se podía descartar si el paciente no tenía ese aspecto, pues esto llevaba a un error serio en la detección de la enfermedad (4).

Andrea Rabagliati (1843-1930). Distinguido médico británico de padre italiano (Figura 10) (25). Publicó en 1896 un pequeño tratado de “Aire, Alimentación y Ejercicio”, en el que mencionó que enfermedades como el cáncer, la influenza y la neumonía, y muchas de las enfermedades modernas, podían ser curadas por la dieta. Tenía una opinión pronunciada sobre la

relación entre el cáncer y la alimentación. Resaltó el cambio de hábitos de consumo de la población inglesa, siendo el primero en intentar establecer el origen del cáncer sobre la base del exceso en el consumo de carbohidratos, en particular del azúcar, donde la clase obrera incrementó su consumo, pasando de 66 libras per cápita en 1886 a 77 libras en 1892. Creía en el vegetarianismo y fue un abogado de la medicina alternativa y de la sanación natural (4).



Figura 10. Andrea Rabagliati. Tomado de Ref 25.

Años 1900 - 1910

Con el advenimiento del siglo veinte, la literatura sobre el tópico de cáncer se incrementó de manera importante. Uno de los factores que se consideró como predisponente fue el empleo de sal como causa de cáncer, tal como menciona M. Bernstein en la revista Lancet de Londres. Posteriormente, esta teoría la apoyó J. Braithwaite (4), quien consideró que las cuatro causas de cáncer eran la sal, el exceso de nutrientes (especialmente carne), las células viejas con nutrición debilitada y la irritación local (16).

John A Shaw-Mackenzie. Publicó en 1906 la tercera edición de su libro “El Tratamiento y la Naturaleza del Cáncer” donde explicó en detalle la medicación

hipodérmica y el tratamiento con tripsina. Hizo varias referencias acerca de los errores en la alimentación y la no asimilación de los alimentos, tales como hábitos sedentarios, incremento en el consumo de bebidas alcohólicas como de alimentos grasos y sacarina. En el manejo específico de sus pacientes les restringió el azúcar.

Para Shaw-Mackenzie existen varias condiciones que tienden a desarrollar malignidad. Enumera entre ellas las deficiencias de alimentos vegetales, especialmente los que contienen sulfuros (arvejas y cebolla) o tienen en exceso alimentos de origen animal que en general son altos en fósforo, como las carnes frescas o saladas, el queso, el huevo, etc. El abuso en el consumo de alcohol, té, tabaco y drogas como el opio, la cocaína y los productos que contienen alquitrán de hulla tienden a desarrollar la enfermedad (4).

W. Roger Williams (1854 - 1948). Médico inglés patólogo, cirujano, investigador cáncer y escritor médico. Publicó en 1908, un excelente tratado sobre “La Historia Natural del Cáncer con Referencia Especial a su Causalidad y Prevención” (Figura 11) (3). Este libro, marcó una época en la literatura sobre el cáncer, revisando el tema con absoluta imparcialidad y dando como resultado un clásico del cáncer de primera importancia. Contiene numerosas referencias a la dieta y la nutrición. Williams consideró que los cambios en los hábitos, la alimentación, el medio ambiente y el exceso de comida, en especial la carne, eran potentes factores para el desarrollo de cáncer, como también lo es, la falta de ejercicio y la ingesta deficiente de vegetales frescos.

Después de haber realizado una larga y continua observación de los pacientes con cáncer, pensó que esta enfermedad sucedía en su fase temprana, en personas corpulentas y bien alimentadas, que parecían rebosar de vitalidad; mientras que era raro que se presentara en mujeres pálidas y mal alimentadas.

Según Hoffman, la trascendencia de la publicación de Williams solo es comparable con la de Walshe en 1846.

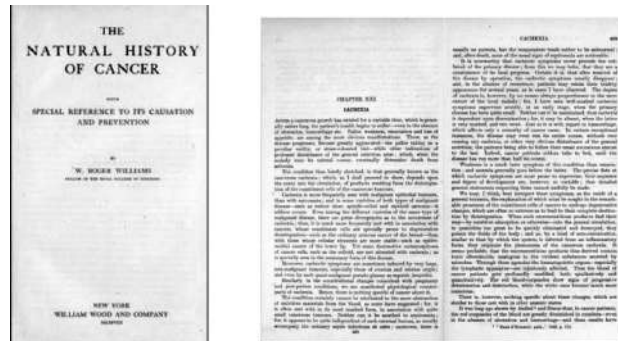


Figura 11. La Historia Natural del Cáncer con Referencia Especial a su Causalidad y Prevención. Tomado de Ref 3

Años 1910 - 1915

Eli G Jones (1850 - 1933). Médico que afirmó poder tratar el cáncer. Autor del libro “Cáncer - sus Causas, Síntomas y Tratamiento -Dando Resultados de más de Cuarenta Años de Experiencia en el Tratamiento Médico de esta Enfermedad y Medicación Definitiva”, (Figuras 12, 13) (26, 27). El libro tiene un capítulo sobre dieta, el cual, aunque no es concluyente, cuestiona la información acerca del cerdo, el tomate y los vegetales como generadores de cáncer, aduciendo que en India y otros países en que la dieta se basaba enteramente en vegetales, existía menos prevalencia de esta enfermedad. Consideraba que la población americana comía en exceso y muy rápido.

Mencionó que para curar de manera permanente cualquier tipo de cáncer se requería tener una buena digestión para poder generar sangre buena. Era necesario examinar la lengua; si estaba cubierta en la base de blanco o amarillo no había buena digestión, mientras que una lengua húmeda, brillante y de color rojo mostraba una digestión adecuada y una lengua ancha y flácida con un aliento fétido muestran un hígado tórpido.

Consideró que entre más avanzado el cáncer se presentaba mayor estreñimiento y para esto recomendó evitar el té, consumir carne magra, evitar grasa, comer despacio y masticar lento. Recomendó el pescado fresco de cualquier tipo, menos la langosta, debido a que esta es de difícil digestión, y todo tipo de vegetales, si eran aceptados por el paciente.

Después de sus incursiones en las diversas escuelas de medicina de su tiempo, Jones desarrolló una práctica sincrética, utilizando todas las escuelas de las que había aprendido. Solía usar tinturas de hierbas en dosis baja o tinturas madre homeopáticas en dosis altas, entre ellas la corteza de condurango que empleó para cáncer de seno, cuando había úlceras en el borde de la boca. En su medicación definitiva propuso extractos de hierbas de baja dosis y generó la oposición de los no homeópatas.

Supuso que las vacunas eran un factor predisponente para el cáncer. Recomendó, cuando el dolor era peor al acostarse, el empleo de belladona en los tumores de cáncer de seno, yoduro de arsénico cuando las glándulas de las axilas están inflamadas, y ácido nítrico cuando las inflamaciones dolorosas del submaxilar son de naturaleza escirrosa. Infortunadamente, ninguno de estos remedios parece haber pasado la prueba del tiempo y su libro fue olvidado o ignorado (4).

Frederick William Forbes Ross (1867 - 1913). Cirujano británico e inventor. Escribió el libro “Cáncer: El Problema de su Génesis y Tratamiento”. Defendió la teoría de que el cáncer era una enfermedad causada por deficiencia de sales de potasio y si se controlaba, el cáncer retrocedía.

Su libro recibió opiniones contrarias, siendo más las negativas. Varias autoridades científicas consideraron que los experimentos eran insuficientes, sus deducciones pobremente infundadas y poco convincentes para el lector científico (28).



Figura 12. Eli G Jones. Tomado de Ref 26

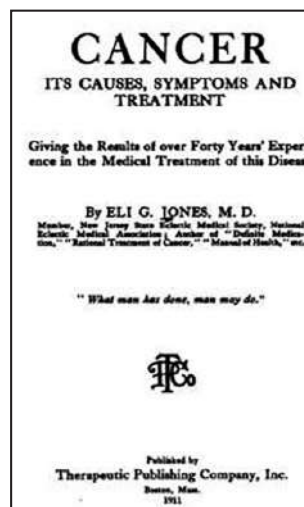


Figura 13. Cáncer, sus causas, síntomas y tratamiento. Tomado de Ref 27

Pensaba que el negro salvaje del interior del África tenía una inmunidad al cáncer debido a que preparaba de manera diferente sus alimentos que los blancos o los africanos que vivían en las ciudades. Los africanos consumían carne cruda de la que obtenían el potasio de manera directa. Además, cuando preparaban sus alimentos, lo hacían en una olla en la que agregaban todos los componentes, como el ñame, las bananas, plátanos, carne y el maíz, consumiendo tanto el líquido como el sólido. Fue un defensor de la ingesta de

la carne cruda; incluso decía que su consumo en las personas de edad podría agregar entre 7 y 12 años más de vida, si la comían diariamente (4).

Independientemente del error científico fundamental de Ross al considerar que el cáncer se producía debido a una deficiencia de potasio, el libro contiene información importante sobre los beneficios de un balance adecuado de los cuatro minerales alcalinos del cuerpo, como son el magnesio, potasio, calcio y sodio.

Rollo Russell (1849 - 1914). Meteorólogo inglés y escritor científico, defensor del tratamiento alternativo contra el cáncer (29). Publicó un tratado: “Cáncer prevenible, una investigación estadística”, en el cual promovió la idea de que el cáncer es causado por el consumo excesivo de carne, alcohol, café y té. El libro presenta argumentos significativos para mantener una dieta vegetariana y abstenerse de todas las bebidas alcohólicas y de los alimentos a temperaturas extremas. Menciona que muchos líquidos, sopas y sólidos como vegetales y pudines se ingieren a temperaturas entre 48 y 76° C insoportables para la piel. Su libro generó diversas opiniones, algunos criticaron los datos estadísticos presentados, diciendo que les faltaba evidencia y precisión. F. L. Hoffman (4), con su conocimiento estadístico dijo que el texto presentaba observaciones excepcionales y valiosas en relación con la frecuencia entre cáncer y dieta, temperatura de los alimentos, exceso de alimentación, y un esbozo de ciertos supuestos factores responsables de la aparición del cáncer.

Robert Bell (1846 -1926). Médico encargado de la investigación en el Hospital de Battersea (Londres), publicó un texto sobre “Cáncer y sus Remedios” y luego una segunda edición en 1913 sobre “Cáncer, sus Causas y Tratamiento sin Cirugía” (30).

En su primer texto decía que se debía admitir que el cáncer se debe fundamental e intrínsecamente a un metabolismo celular degenerado, producido por tres

factores resumidos en los siguientes puntos: Dietas nocivas, medio ambiente insalubre y descuido del estado saludable del colon; siendo este último el más importante debido a que se refleja por un estreñimiento persistente y agrava los dos factores anteriores.

Un metabolismo celular saludable no depende solamente de la abundancia de un aire limpio y fresco que llegue a los pulmones, sino de la nutrición derivada del principio vital de las frutas y verduras maduras, y otros alimentos igualmente saludables, entre los que se pueden enumerar la leche, el queso y los huevos.

En su segundo texto, habla de los efectos dañinos del ácido úrico y tiene un capítulo dedicado a la importancia de la dietética, donde menciona que nuestro estilo de vida es contrario a las necesidades fisiológicas de nuestros cuerpos. Según el Dr. Bell, la extirpación quirúrgica de los tumores era innecesaria y agravaba la enfermedad, para él, nadie tenía que morir de cáncer ya que esta afección es completamente curable, si se usa el sentido común y se siguen las leyes de la naturaleza (4).

Alexander Haig (1853 - 1924). Médico escocés conocido por ser pionero en la dieta libre de ácido úrico que se basa en una dieta lacto-vegetariana (31). Su trabajo más conocido fue su libro “El Ácido Úrico como Factor en la Causación de Enfermedades” traducido a varios idiomas. En 1911, afirmó que vivía con una dieta libre de ácido úrico y que sus niveles ácido úrico eran inferior a 10 g lo que está muy por debajo de una dieta de carnívoros que supera los 20 g. Argumentó que el cáncer, la gota y el reumatismo son enfermedades afines resultado de un exceso de ácido úrico y pueden tratarse con terapia dietética. Describió el cáncer como una “enfermedad de los ricos”, vinculando la frecuencia del cáncer con el consumo de costosos alimentos de origen animal.

Entre 1911 - 1912, Haig intentó curar varios casos de cáncer inoperable con su dieta libre de ácido úrico, la

cual consistía en galletas, frutas y nueces. Los pacientes no se recuperaron, pero se negó a asumir que su teoría estuviera equivocada, afirmando que sus pacientes tenían un cáncer demasiado avanzado o carecían de la determinación para seguir una dieta rigurosa.

Este tipo de régimen nutricional tuvo tanto seguidores como opositores, muchos médicos creyeron en ella y la recomendaban. En 1914 Arthur Cramp, de la Asociación Americana de Medicina, dijo que los métodos de Haig eran poco fiables y sus teorías estaban totalmente desacreditadas. Este tipo de dieta considerada de moda vuelve anémicos a muchos pacientes y es perjudicial (4).

William Roger Williams (1854 - 1948). Cirujano patólogo, investigador de cáncer y escritor médico. Su libro “La Historia Natural del Cáncer” publicado en 1908, ver figura 14, fue revisado positivamente en revistas médicas como un valioso documento de referencia. Según Williams, su trabajo se enfocó en dilucidar la causalidad y prevención del cáncer, en lugar de su tratamiento. Para lograr esto, ideó y aplicó un nuevo

método de investigación que denominó sintético, en donde los cambios tanto de estilo de vida como de hábitos tienden a prevenir casi en su totalidad la incidencia de cáncer y sus estragos en poblaciones sanas e incluso en aquellos que puedan tener una predisposición genética.

William Seaman (1870 - 1947). Médico cirujano del Hospital Presbiteriano de Nueva York de Piel y Cáncer (32) quien en 1914 realizó una contribución excepcional en un texto denominado “El Problema del Cáncer”, libro que hasta el presente se considera como una de las mejores fuentes de información útil y práctica de todos los aspectos del cáncer y enfermedades afines (Figuras 15 y 16) (33). Contiene numerosas referencias relacionadas con la dieta y la nutrición, aunque no con la bioquímica.

Seaman consideraba que no se había probado la reducción de la incidencia en cáncer secundaria al suelo, clima, dieta y hábitos de vida, lo que significa que ninguno de estos factores se ha reconocido como causa para lograr su prevención (4).

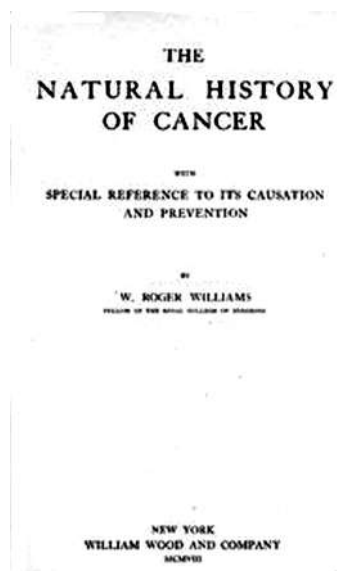


Figura 14. La Historia Natural del Cáncer. Tomado de Ref 3.



Figura 15. William Seaman. Tomado Ref 32.

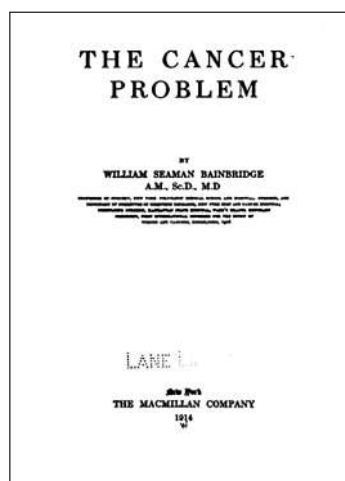


Figura No 16. El Problema del Cáncer. Tomado Ref 33.

Años 1915 - 1920

L. Duncan Bulkley (1845 - 1928). Dermatólogo estadounidense y defensor del tratamiento alternativo del cáncer (Figura 17) (34). En 1883, fundó el Hospital de Cáncer y Piel en Nueva York. Escribió varios temas sobre el acné, el eczema y la alimentación relacionados con la piel y el cáncer. Publicó el libro "Cáncer, sus Causas y Tratamiento" (Figura 18) (35). En el texto incluye una discusión acerca del metabolismo, pues creía que la causa fundamental de esta enfermedad era un metabolismo defectuoso, desencadenado por una alimentación poco saludable. Recomendó a sus pacientes evitar el consumo de alcohol, carne, té y café. Consideró, igual que muchos otros, que la alimentación abundante que ocurre en los países desarrollados era una causa de cáncer, mientras que en aquellos que se consumía poca carne y mucho arroz, su incidencia era menor. Recomendó la dieta vegetariana con verduras, frutas, mantequilla, pan y cereales y ocasionalmente huevos y leche. Como muchos otros recomendó el acetato de potasio, una vida sencilla, sin estrés, ejercicio moderado y sueño suficiente.

Al igual que William Arbuthnot Lane, consideró que la estasis intestinal y la putrefacción fecal podrían ser

causantes de cáncer. Esto debido a las toxinas producidas por los millones de microorganismos generados por la inmovilidad intestinal.

Eventualmente Bulkley se convirtió en un fanático de la dieta, perdiendo mucha credibilidad. En 1921, publicó otro libro "Cáncer y su Tratamiento no Quirúrgico", fuertemente criticado por la comunidad científica médica que lo consideró como una herejía médica.



Figura 17. L. Duncan Bulkley. Tomado de Ref 34

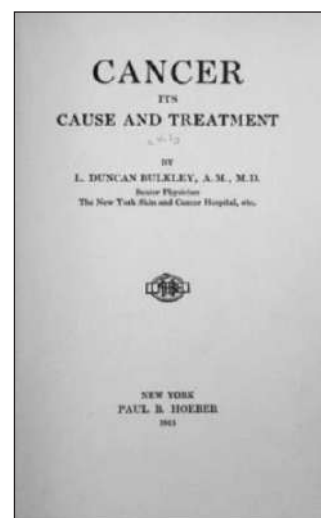


Figura 18. Cáncer, sus Causas y Tratamiento. Tomado de Ref 35

Frank Smithies. Publicó en 1916 el libro “Cáncer de Estómago, un Estudio Clínico de 921 Casos Demostrados Quirúrgica y Patológicamente”. Este texto es uno de los clásicos de la literatura acerca del cáncer. Con relación a la dieta y el cáncer gástrico, menciona que este no se puede atribuir a un exceso de algún alimento en particular, estando relacionada más con un exceso en el consumo de comida. Para esto relacionó el trabajo estadístico de Hoffman F. (4) con respecto a la aplicación de los seguros de vida, donde se evidenciaba que el efecto del sobrepeso sobre la mortalidad por cáncer era mayor que en aquellos con bajo peso (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de mortalidad en cáncer gástrico entre obesos y bajos de peso

Edad años	Obesidad en Cáncer Gástrico Mortalidad 103	Bajo Peso en Cáncer Gástrico Mortalidad 103
15 - 19	0,9	0,8
30 - 34	3,7	2,4
45 y más	15,6	12,0

Tomado de Ref 4.

Frederick L Hoffman (1865 – 1946) estadístico de origen alemán quien emigró a los 19 años a Estados Unidos, donde con gran esfuerzo y dedicación desarrolló su carrera (Figura 19) (36). Mostró un gran interés en algunos problemas de salud pública y escribió varios textos. Trabajó en la Prudential Life Insurance Company y en 1915 viajó a San Francisco, California, en representación de esta compañía, donde expuso comentarios sobre cáncer y desórdenes metabólicos, vegetarianismo, y relación entre cáncer y obesidad, alcohol e irritación crónica y cigarrillo. Trabajador incansable y perspicaz, Hoffman publicó con notable precisión sobre la malaria, la tuberculosis, la mortalidad industrial, el envenenamiento por plomo y el cáncer. El trabajo de Hoffman fue el que relacionó por primera vez el cáncer con la dieta y el consumo de tabaco. En general, se consideró como un estadístico im-

pulsado por motivos humanos, publicando la primera recopilación sobre estadísticas de mortalidad y cáncer a nivel mundial en un texto impreso de ochocientas páginas denominado “La Mortalidad por Cáncer a Nivel Mundial” (37). Infortunadamente, su excelente trabajo estuvo sesgado en algunas áreas por sus puntos de vista racistas, llenos de prejuicios, que cuestionaron su integridad. En su libro “Rasgos de Raza”, estipuló que los grupos raciales minoritarios no sólo eran biológicamente inferiores, sino también acarreaban barreras para el progreso, y publicó un artículo de 330 páginas que intentó demostrar, con confiabilidad estadística, que el negro estadounidense no podía contar con un seguro médico. Esto más que lograr su objetivo inicial demostró el poder social y económico de los métodos estadísticos, y la facilidad con la que podrían movilizarse para respaldar los intereses y prácticas de la industria y de la supremacía blanca (37).

Hoffman en 1937 escribió el libro “Cáncer y Dieta”(4), del cual se ha obtenido la mayoría de la información histórica sobre la relación entre la dieta y el cáncer escrita en este artículo. El texto se divide en cuatro partes, la primera revisa la literatura acerca del cáncer y la dieta hasta 1935; la segunda, considera los diferentes patrones alimentarios de las personas y los lugares; la tercera, discute varios aspectos del metabolismo; y el cuarto, un reporte de controles de casos de estudio en diferentes áreas de los Estados Unidos. Contribuyó a fundar la Sociedad Americana de Cáncer (38).



Figura 19. Frederick L Hoffman. Tomado de Ref 36.

Observaciones Finales

Este resumen muestra que desde Hipócrates hasta el siglo XIX existieron una serie de autoridades en su mayoría médicos, quienes pensaban que la nutrición podría ser una causa importante de cáncer e incluso que algunas alternativas alimentarias lograrían evitarlo, neutralizarlo o tratarlo.

En la actualidad, muchas de estas creencias persisten y hacen mucho daño, porque carecen de suficiente fundamento científico. Algunos ejemplos son la limitación en el consumo de las fuentes proteicas de origen animal, los ayunos prolongados o el pensar que, en las personas delgadas, el cáncer no aparecía.

En algunos aspectos la relación entre nutrición y cáncer coincide con la posición actual, por ejemplo, la relación existente entre un mayor riesgo de esta enfermedad con el consumo tanto de carne roja como de calorías, o la presencia de estreñimiento y obesidad. También se menciona la prevención en la aparición de algunos cánceres cuando se logra un consumo diario de frutas, verduras y cereales integrales.

Según Campbell (39), los aportes a la literatura de investigación académica sobre cáncer realizados por Hoffman (4) fueron excelentes tanto en calidad como en cantidad. Incluso la Academia Americana de Cáncer, lo reconoció y le otorgó un premio por su trabajo en este campo. Sin embargo, llama la atención que nunca se mencionaron específicamente los estudios extensos que realizó acerca de la relación entre la nutrición y el cáncer. Los académicos se preguntan por qué esta indiferencia a la investigación entre la relación de nutrición y cáncer; ¿será por su complejidad?, ¿por su afectación directa a la industria del azúcar y la carne? ¿Podría ser también por la hipótesis de que el cáncer se considerara como una enfermedad local que comenzaba con causas específicas y terminaba con una remoción quirúrgica, mientras que las causas nu-

tricionales eran complejas y poco claras con relación a la causa efecto con el cáncer? (39). Una hipótesis intermedia era considerar que el cáncer es el resultado de la interacción compleja entre factores internos y ambientales, estando los alimentos incluidos dentro de estos últimos. Según Campbell (39) en el siglo XIX la teoría de causalidad del cáncer, prevención y tratamiento se descartó y se apoyó más la teoría de la enfermedad, más limitada y centrada en el tratamiento.

Durante este tiempo, cabe destacar la iniciativa del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos en junio de 1980 que asignó al Consejo Nacional de Investigación (National Research Center, NRC por sus siglas en inglés), realizar un estudio exhaustivo de la información científica en relación entre la alimentación y el cáncer. El NCI solicitó que el comité de estudio (40) trabajara en tres puntos:

1. El nivel de conocimiento y de información relacionada entre la alimentación y la incidencia del cáncer.
2. El desarrollo de recomendaciones relacionadas con componentes alimentarios (nutrientes y contaminantes tóxicos) que pudieran informarse a la población general como factores de riesgo o beneficio para prevención o causación de cáncer.
3. La identificación de áreas de vacíos de información, para poder desarrollar una serie de recomendaciones de investigación relacionadas con los componentes dietéticos y los factores nutricionales y la incidencia del cáncer.

Los resultados mostraron las siguientes relaciones entre los alimentos y el cáncer:

- La ingesta alta de grasa incrementa el riesgo de presentar cáncer de seno y de colon.
- El consumo frecuente de alimentos curados con sal o ahumados, posiblemente por su contenido de nitrosaminas o hidrocarburos aromáticos po-

licíclicos, parece aumentar el riesgo de cáncer de esófago o estómago.

- El consumo en exceso de alcohol en personas fumadoras parece estar asociado con un riesgo elevado de cánceres de cavidad oral, esófago, laringe y vías respiratorias.
- El consumo de frutas y verduras, particularmente verduras crucíferas, parecen disminuir la incidencia de cánceres en varios sitios (41).

En el siglo XX se generaron una serie de creencias alimentarias saludables y populares que se derivaron de conceptos prominentes que venían del siglo anterior y que se basaron en tres puntos, como son los carcinógenos químicos, los suplementos vitamínicos y el colesterol.

El problema de estos conceptos es que no consideran la nutrición y el medio ambiente como un todo, sino que se basaron en la consecuencia de añadir o sustraer componentes individuales, perdiendo de vista los efectos del panorama nutricional general (39). De acuerdo con estas conclusiones se propusieron soluciones provisionales y segmentadas para reducir el riesgo de cáncer sin llegar a conclusiones definitivas. Tampoco se pudo estimar la contribución cuantitativa y cualitativa de la dieta al riesgo general del cáncer.

La terapia médica nutricional, se ve afectada por las creencias nutricionales de los médicos de los siglos anteriores, que contaban con pocos estudios clínicos y escasa evidencia científica (42). Muchos continúan con la restricción nutricional por el temor del crecimiento del tumor con la repleción nutricional, afectando de manera negativa el estado nutricional y la calidad de vida del paciente.

Las dietas cetogénicas se consideran una opción para simular los efectos de los periodos de inanición y aportan suficientes cantidades de proteínas y calorías, y se emplean en algunos tipos específicos de cáncer (43-46).

Sin embargo, es claro que las guías actuales europeas y americanas recomiendan aportes proteico-calóricos sin restricción, con el objeto de evitar la desnutrición, la sarcopenia y la caquexia (47-50).

El empleo de nutrición enteral y parenteral total o suplementaria se hace cada vez con mayor frecuencia tanto intra como extra hospitalariamente, con el propósito de aumentar la tolerancia de los pacientes a sus terapias contra el cáncer y mejorar la calidad de vida (51,52).

Conflictos de interés

Patricia Savino Lloreda es asesora científica de Boydorr Nutrition.

Referencias

1. World Health Organization. Cancer. 2018 Sep.
2. Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS et al. Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes. *Pharm Res.* 2008;25(9):2097–116.
3. Williams WR (William R, Royal College of Physicians of London. The natural history of cancer, with special reference to its causation and prevention [Internet]. London : William Heinemann; 1908 [consultado 2020 Nov 11]. Disponible en: <http://archive.org/details/b24991909>
4. Hoffman F. Cancer and Diet. Baltimore: The Williams & Wilkins Company; 1937.p.
5. Tannebaum A, Silverstone H. The influence of the degree of caloric restriction on the formation of skin tumors and hepatomas in mice. *Cancer Res.* 1949;9:724–7.
6. Hippocrate. Livre:Hippocrate - Œuvres complètes, traduction Littré [Internet]. Paris; 1861. [consultado 11 noviembre 2020]. Disponible en: https://fr.wikisource.org/wiki/Livre:Hippocrate_-_Œuvres_complètes,_traduction_Littré,_1839_volume_1.djvu
7. Galmarini C. Lessons from Hippocrates: Time to change the cancer paradigm. *Int J Chronic Dis* . 2020;2020:4715426
8. Reiser S. What modern physicians can learn from Hippocrates. *Cancer.* 2003;98(8):1555–8.
9. Galen on Cancer: How Ancient Physicians Viewed Malignant Disease [Internet]. 2011 [consultado 11 noviembre 2020]. Disponible en: <https://web.archive.org/>

- web/20110716111312/http://www.cancerdecisions.com/speeches/galen1989.html
10. Hajdu SI. Pathfinders in oncology from the end of the Middle Ages to the beginning of the 19th century. *Cancer*. 2017;123(11):1888–97.
11. Friedrich Hofmann (1660-1742) [Internet]. 2010 [consultado 11 noviembre 2020]. Disponible en: <https://users.manchester.edu/facstaff/ssnaragon/kant/bio/FullBio/HoffmannF.html>
12. Peyrilhe B. A dissertation on cancerous diseases. By Ber. Peyrilhe, M.D. Translated from the Latin, with notes. Londres: J. Wilkie; 2012.
13. William Nisbet (physician). E: Wikipedia [Internet]. 2019 [consultado 12 noviembre 2020]. Disponible en: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=William_Nisbet_\(physician\)&oldid=909067148](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=William_Nisbet_(physician)&oldid=909067148)
14. James Nooth. Wikipedia [Internet]. 2020 [consultado 12 noviembre 2020]. Disponible en: https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=James_Nooth&oldid=198675695
15. William Lambe. Wikipedia [Internet]. 2020 [consultado 12 noviembre 2020]. Disponible en: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=William_Lambe&oldid=975202048
16. Campbell C. The past, present, and future of nutrition and cancer: Part 1- Was a nutritional association acknowledged a century ago? *Nutr Cancer*. 2017;69(5):811–7.
17. Nelson EC. Charles Whitlaw (né Whitley) (1771–1850): botanist, horticulturist, charlatan and quack. *Arch Nat Hist*. 2013;40(1):94–110.
18. Johann Nepomuk Rust. Wikipedia [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 12]. Available from: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Johann_Nepomuk_Rust&oldid=979003577
19. Walter Hayle Walshe. Wikipedia [Internet]. 2020 [consultado 12 noviembre 2020]. Disponible en: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Walter_Hayle_Walshe&oldid=976245697
20. John Hughes Bennett. Wikipedia [Internet]. 2020 [consultado 12 noviembre 2020]. Disponible en: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=John_Hughes_Bennett&oldid=987148610
21. Bennett JH. On Cancerous and Cancroid Growths. Sutherland and Knox; 1849.
22. Pemberton, Oliver (1825 - 1897) [Internet]. [consultado 12 noviembre 2020]. Disponible en: [https://livesonline.rcseng.ac.uk/client/en_GB/lives/search/detailnonmodal/ent:\\$002f\\$002fSD_ASSET\\$002f0\\$002fSD_ASSET:375106/one?qu=%22rcs%3A+E002923%22&rt=false%7C%7C%7CIDENTIFIER%7C%7C%7CResource+Identifier](https://livesonline.rcseng.ac.uk/client/en_GB/lives/search/detailnonmodal/ent:$002f$002fSD_ASSET$002f0$002fSD_ASSET:375106/one?qu=%22rcs%3A+E002923%22&rt=false%7C%7C%7CIDENTIFIER%7C%7C%7CResource+Identifier)
23. Pemberton O. (575) Pinterest [Internet]. Pinterest. [consultado 12 noviembre 2020]. Disponible en: https://co.pinterest.com/pin/367395282073336338/?nic_v2=1a4Y8kOsf
24. Clinical Illustrations of Various Forms of Cancer First Edition - Oliver Pemberton - Bauman Rare Books [Internet]. [consultado 12 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.baumanrarebooks.com/rare-books/pemberton-oliver/clinical-illustrations-of-various-forms-of-cancer/46681.aspx>
25. Andrea Rabagliati. Wikipedia [Internet]. 2020 [consultado 12 noviembre 2020]. Disponible en: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Andrea_Rabagliati&oldid=986016141
26. Dr Eli G. JONES (1850-1933) - PHOTOTHÈQUE HOMÉOPATHIQUE présentée par Homéopathe International [Internet]. [consultado 12 noviembre 2020]. Disponible en: <http://www.homeoint.org/photo/ij/joneseg.htm>
27. Jones EG. Cancer: Its Causes, Symptoms & Treatment, Giving the Results of Over Forty ... [Internet]. Boston: Therapeutic publishing company; 1911 [consultado 12 noviembre 2020]. Disponible en: <http://archive.org/details/canceritscauses00jonegoog>
28. Forbes-Ross, Frederick William (1867 - 1913) [Internet]. [consultado 12 noviembre 2020]. Disponible en: [https://livesonline.rcseng.ac.uk/client/en_GB/lives/search/detailnonmodal/ent:\\$002f\\$002fSD_ASSET\\$002f0\\$002fSD_ASSET:373977/one?qu=%22rcs%3A+E001794%22&rt=false%7C%7C%7CIDENTIFIER%7C%7C%7CResource+Identifier](https://livesonline.rcseng.ac.uk/client/en_GB/lives/search/detailnonmodal/ent:$002f$002fSD_ASSET$002f0$002fSD_ASSET:373977/one?qu=%22rcs%3A+E001794%22&rt=false%7C%7C%7CIDENTIFIER%7C%7C%7CResource+Identifier)
29. Rollo Russell. Wikipedia [Internet]. 2020 [consultado 12 noviembre 2020]. Disponible en: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Rollo_Russell&oldid=978703103
30. REPORTS A CANCER CURE; Dr. Robert Bell of London Tells of Successful Treatment. (Published 1915). The New York Times [Internet]. 1915 [consultado 12 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/1915/11/12/archives/reports-a-cancer-cure-dr-robert-bell-of-london-tells-of-successful.html>
31. Alexander Haig (physician). Wikipedia [Internet]. 2020 [consultado 12 noviembre 2020]. Disponible en: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Alexander_Haig_\(physician\)&oldid=987545671](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Alexander_Haig_(physician)&oldid=987545671)
32. William Seaman Bainbridge. Wikipedia [Internet]. 2020 [consultado 12 noviembre 2020]. Disponible en: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=William_Seaman_Bainbridge&oldid=973443019
33. William Seaman Bainbridge. The Cancer problem [Internet]. Macmillan; 1914 [consultado 13 noviembre 2020]. Disponible en: <http://archive.org/details/cancerproblem00baingoo>
34. Lucius Duncan Bulkley. Wikipedia [Internet]. 2020 [consultado 13 noviembre 2020]. Available from: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Lucius_Duncan_Bulkley&oldid=976573630

35. Bulkley LD. Cancer; its cause and treatment [Internet]. New York, P.B. Hoeber; 1915 [consultado 13 noviembre 2020]. Disponible en: <http://archive.org/details/cancerits-causetr01bulk>
36. Frederick L. Hoffman (1865–1946) [Internet]. Amstat News. [consultado 13 noviembre 2020]. Disponible en: <https://magazine.amstat.org/blog/2018/10/29/sih-hoffman/>
37. Hoffman FL. The Mortality from Cancer Throughout the World. Prudential Press; 1916.
38. Triolo V, Shimkin M. The American Cancer Society and Cancer Research Origins and Organization:1913-1943. Cancer Res. 1969;29(9):1615–41.
39. Campbell TC. Nutrition and Cancer: An Historical Perspective.-The Past, Present, and Future of Nutrition and Cancer. Part 2. Misunderstanding and Ignoring Nutrition. Nutr Cancer. 2017;69(6):962–8.
40. Council NR, Studies D on E and L, Sciences C on L, Cancer C on D Nutrition, and. Diet, Nutrition, and Cancer. National Academies Press; 1982.
41. Palmer S, Bakshi K. Diet, nutrition, and cancer: interim dietary guidelines. J Natl Cancer Inst. 1983 Jun;70(6):1151–70.
42. Savino P. Nutrición y metabolismo en el paciente oncológico. Medicina (Mex). 2018;40(2):208–25.
43. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. Crit Rev Oncol Hematol. 2013;87(2):172–200.
44. Bozzetti F. Basics in Clinical Nutrition: Nutritional support in cancer. ESPEN Eur J Clin Nutr Metab. 2010;5(3):e148–52.
45. Klement RJ. The emerging role of ketogenic diets in cancer treatment. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2019;22(2):129–134.
46. Thompson KL, Elliott L, Fuchs-Tarlovsky V, Levin RM, Voss AC, Piemonte T. Oncology Evidence-Based Nutrition Practice Guideline for Adults. J Acad Nutr Diet. 2017;117(2):297–310.
47. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2017;36(1):11–48.
48. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. Clin Nutr Edinb Scotl. 2017;36(5):1187–96.
49. de Las Peñas R, Majem M, Perez-Altozano J, Virizuela JA, Cancer E, Diz P, et al. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex. 2019;21(1):87–93.
50. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, Bruera E, Fabbro E del, Dixon S et al. Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2020;38(21):2438-2453.
51. Bozzetti F, Isenring L. Historical perspective on parenteral and enteral nutrition in oncology. Nutr Burbank Los Angel Cty Calif. 2019;67–68:110545.
52. Prado CM, Purcell SA, Laviano A. Nutrition interventions to treat low muscle mass in cancer. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020;11(2):366–80.

Recibido: Noviembre 17, 2020

Aceptado: Noviembre 17, 2020

Correspondencia:

Patricia Savino Lloreda
patricia.savino@gmail.com

OPERA PRIMA: JOSÉ FÉLIX PATIÑO RESTREPO, EL MÁS GRANDE HUMANISTA DE NUESTRO PAÍS

Ana Paola Ríos¹, Andrés M. Acevedo², Samuel David Barbosa³, Vanessa Collazos⁴

Para ejercer la medicina, para ejercerla bien, se requiere una profunda base cultural y un sólido conocimiento intelectual, porque la medicina no es sólo destreza clínica. Es también la observación de valores, de comportamiento, de responsabilidad y especialmente, es vocación y compasión".

*José Félix Patiño R.
Ceremonia de graduación de Medicina
Universidad de los Andes. 2017-20*

Elegante, pausado, con una sonrisa discreta pero profunda y con la chispa de la vida intacta, nos recibió en su casa José Félix Patiño Restrepo la mañana del 17 de junio de 2017. Estábamos allí para hacer la primera entrevista que haría andar la escritura de su biografía, un ambicioso proyecto editorial originado desde sus estudiantes y que recorrería de manera colaborativa e innovadora su manera de *vivir la medicina*. En la sala, la luz del día entraba tímidamente por las ventanas para abrazar su rostro de sabio. Con un espíritu curioso, algo tímido pero determinado, reunidos en torno al Maestro y su obra, nos dispusimos a zarpar entre vividas historias y su clarividente voz, sinfónica melodía para nuestras inquietas mentes.

Sabíamos que su salud era frágil por aquel entonces. Por eso nos sorprendió gratamente cuando nos recibió de pie, vestido elegante pero casual, con esa sonrisa discreta que lo caracterizaba. El Dr. Patiño una vez más nos manifestó la alegría de tener a sus estudiantes cerca y se llenó aún más de orgullo con la idea de contar su historia de una manera única, una obra que representara sus ideales por encima de los incontables logros de su vida. Su mente se conservaba tan despierta, ágil y exacta como de costumbre, mientras sus historias eran como un portal a los hitos de la historia de la humanidad y de nuestro país. Tal y como si fuera un taller dispuesto al arte más sublime, nuestras libretas de aprendices se iban llenando apresuradamente de notas; mientras tanto, un lente fotográfico registraba al artista. Queríamos capturar todo, cada gesto, cada anécdota, cada suspiro. Al escucharlo, el tiempo se volvía líquido y adquiría pesos distintos en cada uno de nosotros: la nostalgia de los momentos compartidos con el Maestro y sus enseñanzas nos invadió el corazón.

En la sala y justo detrás de donde se encontraba sentado el Dr. Patiño durante la primera parte de la entrevista, se podía ver una pequeña mesa redonda decorada con portarretratos familiares de diferentes tamaños.

1 MD MPH Universidad de los Andes. Ministerio de Salud y Protección Social.

2 MD, Universidad de Los Andes. MSc Epidemiología Universidad del Rosario.

3 MD MPH Universidad de los Andes.

4 MD MPhotog Universidad de Los Andes. Médica de Enlace Científico en Obesidad, Novo Nordisk Colombia SAS.

Al instante, pudimos apreciar una infancia y juventud enmarcadas por profundos valores humanistas y científicos. Por un lado, estaba su padre Luis Patiño Camargo, leyenda y eminencia médica de finales del siglo XIX en Colombia y recordado por su emblemática descripción de la Fiebre Petequial de Tobia o *Tifo Exantemático* como entidad independiente de la fiebre tifoidea. También eran reconocidos sus aportes a los inicios de la salud pública en el país junto al Laboratorio Samper y Martínez (hoy día Instituto Nacional de Salud) y a la Fundación Rockefeller donde dirigió programas de crucial interés en salud pública para Sudamérica, en especial contra la Fiebre Amarilla. A su madre, Ana Restrepo Gutiérrez de Piñeres, la describía como aquella persona quien lo llenó de amor, nutriendo su espíritu científico, curioso y determinado, ese mismo sentimiento que exhalaba al tiempo que se refería a sus hijas.

Esta no era la primera vez que lo acompañábamos en este espacio. Al mejor estilo de Harvey Cushing, varias cohortes de estudiantes de medicina acudíamos a recorridos dirigidos por él mismo a su emblemática biblioteca personal; esa misma que en aquel momento ocupaba casi toda su casa con cerca de 13.500 ejemplares de libros, algunos incunables e invaluablees, junto a 32 álbumes de fotografías médicas, colección que posteriormente donaría en su totalidad a la Universidad Nacional de Colombia y la Academia Nacional de Medicina con extraordinaria generosidad. Posado sobre una mesa de trabajo, un objeto histórico, brillante y pulcro capturó nuestra atención: era uno de los primeros microscopios que llegaron a Colombia hacia finales del siglo XIX gracias al Doctor Nicolás Osorio, abuelo de su amada esposa Blanca Osorio de Patiño, hecho que introdujo el estudio de la patología en el país. Así, desde su nacimiento y durante su vida, el Dr. Patiño creció rodeado de ciencia, medicina y amor por el ser humano.

Seguimos recorriendo algunos pasillos de la casa, pasando por un estudio donde aún permanecían algunas

publicaciones preciadas, obras de arte de Obregón, Gómez Campuzano y Darío Morales, una bicicleta estática y una estación de trabajo con un computador de escritorio y varias carpetas; los retratos de su esposa seguían ocupando los diferentes espacios a pesar del inclemente paso del tiempo. De pronto, tomó uno de ellos entre sus manos, una fotografía que él mismo le había tomado décadas atrás y se sonrió. Llegaban a su mente otros recuerdos, como Ministro de Salud de tan solo 35 años cuando en 1962, luego de múltiples recorridos diagnósticos sobre la situación de salud, ideó el sistema de referencia-contrarreferencia y reglamentó la introducción del uso de medicamentos genéricos por primera vez en el país. Estas iniciativas, actualmente vigentes, siguen aportando equidad y justicia a la población colombiana, ratificando así su profundo compromiso público y social al margen de cualquier interés particular.

Luego, continuaría guiándonos hacia su cuarto donde la conversación tomaría el ritmo de otra de sus grandes pasiones: la Ópera. Decenas de discos llenaban los estantes de una de las paredes del cuarto. Sin titubear, encendió el equipo de sonido y la voz de María Callas inundó el ambiente. Mientras la música deleitaba una vez más sus efebos oídos, el autor de la biografía de la soprano griega y quizás el más fiel de sus seguidores nos confesaba una de sus grandes aflicciones: no había llegado a conocerla en persona. Y mientras sus dedos danzaban entre discos y libros, el Maestro nos iba narrando su paso por la vida académica. Su memorable paso por Yale no sólo encendió eternamente su espíritu por la investigación y el conocimiento, sino que le permitió cristalizar su ideología sobre la formación universitaria moderna que más allá de enseñar conocimientos, concebía la misión principal de formar ciudadanos y personas íntegras. Esa convicción vino a desarrollarla magnánimamente durante su ejercicio como Rector de la Universidad Nacional de Colombia entre 1964 y 1966 al ejecutar la Reforma Patiño bajo el lema “*Integración como Mecanismo para el Desarrollo*”. Mani-

fiesto de lo que se erige hoy como la Ciudad Blanca, que en forma de búho encierra las grandes áreas del conocimiento humano en torno a las artes, a las ciencias humanas y la medicina como *la más humana de las profesiones*. Con la misma claridad cristal roca, José Félix aplicó el mismo principio a la educación médica y la profesionalización de la medicina en América Latina, originando así un modelo curricular innovador vigente a la fecha en numerosas escuelas de Medicina de la región. Para nosotros, su legado era totalmente familiar al ser cofundador no sólo de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes, nuestra *Alma Mater*, sino también de la Fundación Santafé de Bogotá, otro modelo utópico del primer hospital moderno en Colombia.

Tras varias horas y mixturas de emociones y recuerdos, cerramos nuestra visita con una mirada a su ser más sublime. Al tiempo que el Maestro desempolvaba ante nosotros su colección de cámaras fotográficas que guardaba en su closet personal, su espíritu se rejuveneció al instante viajando en el tiempo mientras manipulaba y ostentaba orgulloso los equipos. Así, quizás con la misma maravilla con la que José Félix Patiño

inmortalizó en fotografías a su esposa y musa, con la admiración que tuvo por la voz de oro de la *Prima Donna Assoluta*, así nosotros hoy contemplamos su vida, obra y legado: la *Opera Prima* del más grande humanista contemporáneo de Colombia. Este es un modesto homenaje a su fé en nosotros, todos sus estudiantes, a la pasión por el acto médico que nos sigue transmitiendo hoy y siempre.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer especialmente a Jenny Milena Machetá, Directora Técnica de la biblioteca de la Academia Nacional de Medicina, por sus valiosos aportes sobre los hechos presentados en el presente artículo.

Recibido: Marzo 09, 2021

Aceptado: Marzo 20, 2021

Correspondencia:

Andrés M. Acevedo

andres_acevedo@hotmail.com

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 Esguerra 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.	Remberito 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	Adriana Rojas Villarraga
Vicente González R.	Ángela María Ruiz S.
Francisco Javier Leal Q.	Arecio Peñaloza
Bernardo Tirado-Plata	Luis Eduardo Fandiño Franky
Ángela González Puche	Margaret Ordóñez de Danies
Germán Durán Avendaño	Guillermo Ortiz Ruiz
Jaime Alvarado Bestene	Gloria Arias Nieto
Hernando Abaúnza Orjuela	Rodolfo Vega Llamas
Diego Andrés Rosselli Cock	Guillermo Sánchez Vanegas
Ricardo Rueda Sáenz	Jesús Alberto Gómez Palacino
Ramón Abel Castaño Yepes	Oswaldo Borrás 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	Ivonne Jeannette Díaz Yamal
Juan Manuel Anaya C.	Luis María Murillo Sarmiento
María Claudia Ortega López	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
Efraim 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 Perdomo
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
Armando 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: Mario Melguizo Bermúdez

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 Eusse	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 Helí Bravo Solarte
César Iván Varela Hernández	Miguel Antonio Escobar Mosquera
Diego Sarmiento Marulanda	Néstor Harry Amorocho 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 Geriatria

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: RE-DIB 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/ojsanm/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 informativo 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. Ulteriormente, 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

Historia del cáncer y el cáncer en la historia <i>Virginia Abello</i>	6
---	---

Introducción / Introduction

Personalidades históricas de la radio-oncología <i>Álvaro Muñoz</i>	11
---	----

Personalidades históricas de la cirugía oncológica <i>Carlos García-Lozano, Álvaro Sanabria</i>	18
---	----

Artículos históricos / Artículos históricos

Herencia de la II Guerra Mundial al Estudio del Cáncer <i>Luis Eduardo Pino</i>	27
---	----

Historia de la oncología médica en el Perú <i>Carlos Vallejos Sologuren, Henry Gómez Moreno, Luis Mas López</i>	34
---	----

Hacia una lectura crítica y comprensiva de la historia del Instituto Nacional de Cancerología <i>Manuel Vega Vargas, Carolina Wiesner Ceballos, Néstor Miranda Canal</i>	42
--	----

Centros Integrales de Atención: una perspectiva para el futuro de la atención del cáncer en Colombia <i>Yuli Licet León-Vanegas, Alejandro Jaramillo-Noguera, Silvia Riveros-García</i>	56
---	----

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

Epidemiología del Cáncer en Colombia: Una transición que debemos conocer <i>Gustavo Hernández</i>	64
---	----

De la Inmunohistoquímica o la “Revolución Marrón” al Desarrollo de la Biopsia Líquida en Patología Tumoral <i>Luisa Ricaurte-Archila, María del Pilar Archila-Gomez, Orlando Ricaurte-Guerrero</i>	74
--	----

Cáncer de seno: de la cirugía y el tamoxifen a la terapia dirigida en pacientes con tumores HE2 positivo y luminales <i>Hernán Carranza</i>	96
---	----

Historia del cáncer de pulmón: desde Doll y Hill hasta las terapias de precisión <i>Oscar Arrieta, Andrés F. Cardona, Zyanía Lucia Zatarain-Barron, Christian Rolfo, Camila Ordoñez, Alejandro Ruiz-Patiño, Rafael Rosell</i>	107
---	-----

Cáncer de Cabeza y Cuello: una perspectiva histórica <i>Juan Esteban García-Robledo</i>	140
---	-----

Melanoma: más allá de la historia <i>Sergio Mejía</i>	152
---	-----

Historia del tratamiento de las neoplasias hematolinfoides desde la quimioterapia al trasplante y CART <i>Beatriz Wills-Sanín, Alexandra Gómez-Arteaga</i>	160
--	-----

Artículos especiales / Special items

Inmunoterapia: la gran revolución <i>Jordi Remon</i>	176
--	-----

Historia de los receptores hormonales y de la terapia hormonal en cáncer de mama <i>Laura Margarita Bolaño-Guerra, Diana L. Rodríguez-Orihuela, Enrique Soto-Pérez-de-Celis, Yanín Chávarri-Guerra</i>	189
--	-----

Perspectiva actual de la cirugía oncológica <i>Gabriel Herrera</i>	208
--	-----

Historia de la Nutrición y el Cáncer desde Hipócrates hasta el Siglo XIX <i>Patricia Savino</i>	214
---	-----

DE LA ACADEMIA / FROM THE ACADEMY

Opera Prima: José Félix Patiño Restrepo, el más grande Humanista de nuestro país <i>Ana Paola Ríos, Andrés M. Acevedo, Samuel David Barbosa, Vanessa Collazos</i>	233
---	-----