

El Dr. William B. Coley (1862-1936): Oncólogo y pionero de la inmunoterapia en cáncer

Especial para Galenus
Marco Villanueva-Meyer, MD

William B. Coley fue un excelente cirujano en Nueva York, además de pionero y visionario en la investigación. Hizo contribuciones preliminares a lo que hoy llamamos la inmunoterapia en cáncer. Sus experimentos, causando infecciones para combatir el cáncer –una práctica catalogada como peligrosa– generaron duras críticas y controversias. Sin embargo, a pesar de que sus investigaciones no se estudiaron con la rigurosidad actual, estas lo posicionan como un pionero de la inmunoterapia en cáncer y como modelo del médico y científico investigador.

Estudios y trayectoria profesional

William Bradley Coley nació en 1862 en los Estados Unidos, en Westport, Connecticut. Obtuvo un bachillerato de la Universidad de Yale y, después de estudiar latín y griego, empezó sus estudios de Medicina en Harvard. Se graduó con honores en 1889 y se unió al New York Hospital como interno en Cirugía. Allí se especializó con los mejores cirujanos, siendo siempre muy reconocido. Pronto obtuvo privilegios como cirujano del New York Cancer Hospital, conocido hoy como Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

Coley alcanzó gran fama como cirujano, sobre todo por su trabajo con tumores óseos. A fines de 1899, empezó también a operar con mucho éxito hernias inguinales con nuevas técnicas desarrolladas en Europa. Así, su hospital se volvió un centro de referencia nacional e hizo miles de estas operaciones. Sus destrezas fueron motivo de elogios y admiración, tanto de colegas como de pacientes. Desde 1909, fue profesor de Cirugía de la Escuela de Medicina de Cornell y, desde 1915, profesor de investigación en cáncer. En 1924 fue nombrado Jefe de Cirugía.

Inicio de sus investigaciones en cáncer

En 1890, Coley trató a una joven de 17 años que tenía una herida inflamada en la mano que parecía una infección. Sin embargo, por precaución le practicó una biopsia que demostró que se trataba de un sarcoma. En esa época el único tratamiento era la cirugía, por lo que se le hizo una amputación para prevenir la extensión del cáncer. Lamentablemente, el tumor ya estaba en los pulmones y el hígado, y ella falleció a los tres meses.

Esto afectó a Coley y lo motivó a investigar más para encontrar algún tratamiento efectivo.

Él hizo algo nuevo: fue a buscar en los archivos del hospital. Luego de mucho trabajo, encontró un caso de una década atrás, de un inmigrante alemán que llegó al hospital con un tumor en el cuello que recidivó luego de haber sido operado. El paciente desarrolló también una infección con *streptococcus pyogenes*, por lo que solo cabía esperar la muerte (aún no existía la penicilina). Sin embargo, el paciente no falleció; inclusive, su tumor desapareció y fue dado de alta. La segunda parte de esta investigación casi detectivesca consistía en



ubicar al paciente para confirmar si seguía vivo luego de 10 años. Coley fue puerta a puerta por la zona de Manhattan, donde suponía que podía encontrarlo y, después de varias semanas, lo halló vivo, sin cáncer ni secuelas. Coley reforzó así su hipótesis de que el tumor había desaparecido por una reacción a la infección, y que si él inyectaba deliberadamente la bacteria a un paciente con cáncer podría tener buenos resultados.

Investigación y revisión de literatura

Coley encontró trabajos de Robert Koch, Louis Pasteur y Emil von Behring en los que describieron casos parecidos después de un diagnóstico de erisipela, y en especial un trabajo de 1867 del médico alemán Busch que detallaba que un tumor desapareció cuando el paciente contrajo erisipela. Coley se informó también de las teorías –anecdóticas– sobre el efecto beneficioso de la fiebre en los tumores malignos e incluso sobre casos de pacientes con sífilis que no llegaban a desarrollar tumores malignos. En conjunto, Coley halló en la literatura unos 47 casos sobre el efecto “favorable” de las infecciones en los tumores. Más aún, hizo mención a la primera evidencia de tratamiento de cáncer con microorganismos que se remonta al papiro Ibérico (1550 AC). En Egipto ya se postulaba un tratamiento que facilitaba una infección localizada para afectar a un tumor y lograr su regresión.

Sus primeros experimentos

Coley se propuso implementar esto en su práctica. En esa época aún no existían los consentimientos informados, no había investigaciones controladas y, menos aún, las revisiones clínicas formales. Así, decidió probar su teoría en pacientes gravemente afectados y sin esperanza de vida. En 1891, inyectó bacterias de erisipela del tipo *streptococcus pyogenes* en el tumor de un paciente grave afectado por un sarcoma y a quien se le había pronosticado pocas semanas de vida. No observaron resultados favorables al frotar las bacterias sobre la heridas, por lo que trató con una cepa más agresiva de la bacteria y la introdujo directamente en el tumor, lo que hizo que el paciente empeore. Sin embargo, a las 24 horas el tumor empezó a disminuir, pronto se resolvió y el paciente se pudo recuperar. Esto lo animó a tratar a otros dos pacientes con sarcomas en huesos largos. Las inyecciones parecían ser bastante peligrosas y dos de sus pacientes murieron a causa de la infección.

Sin embargo, hubo una reducción observable de sus tumores malignos. En 1891 publicó su primer trabajo describiendo a estos tres casos.

Dado el peligro de los organismos estreptocócicos vivos, Coley continuó sus tratamientos utilizando organismos muertos por calor, combinados con *serratia marcescens* y endotoxinas activas. Esta mezcla se conoció como la “la toxina de Coley”.

Durante los siguientes 40 años, como Jefe del Servicio de Tumores Óseos en el Memorial Hospital de Nueva York, el primer hospital de cáncer de los Estados Unidos, Coley inyectó esta mezcla a más de 1,000 pacientes graves con cáncer. Él y otros médicos que las utilizaron informaron resultados favorables, en especial en sarcomas óseos y de tejidos blandos inoperables. Informó una tasa de éxito del 51% en pacientes con sarcomas de tejido blando y observó que este tratamiento era menos efectivo en otros tumores, como melanomas y carcinomas. Su trabajo fue muy publicitado, discutido y también criticado.

Coley recibió para su investigación pequeñas donaciones de la familia Rockefeller y, en 1902, logró una importante subvención de la familia Huntington, siendo este el primer fondo en los Estados Unidos designado específicamente para estudiar el cáncer.

A partir de 1899, la compañía Parke Davis comenzó a preparar las toxinas con el fin de que estuvieran disponibles para todos los médicos. Estas se utilizaron ampliamente durante los siguientes 30 años.

Críticas y escepticismo

El trabajo de Coley generó distintas controversias, críticas y escepticismo. James Ewing, el patólogo de cáncer más reconocido en su momento, fue tal vez el oponente más tenaz de Coley, creándose una animadversión personal continua. Esto fue un problema particular para Coley porque Ewing fue muchos años su jefe y Director Médico del Memorial Hospital. Ewing era partidario de la radioterapia para el tratamiento de todos los tumores óseos y rechazó cualquier otra opción. Inclusive le negó a Coley el permiso para usar sus toxinas en el Memorial Hospital, lo que fue algo irónico pues Coley tenía más experiencia que nadie en tratar el sarcoma de células

azules redondas, que casualmente lleva el nombre de Ewing. La presión de Ewing contribuyó a poner a la academia y a la línea más tradicional de médicos contra el trabajo de Coley.

Otra razón para las críticas fue la falta de efectividad en muchos otros tumores, ya que esta opción funcionó en casos de sarcomas, que solo representan un pequeño porcentaje de tumores.

Tampoco se sabía sobre el sistema inmunológico ni sobre sus mecanismos, por lo que el obstáculo mayor fue el momento histórico en el que Coley hizo sus investigaciones. El pensamiento médico en esa época daba poco crédito a la capacidad del cuerpo de curarse, postulando que las intervenciones externas eran necesarias para que ocurra una curación. Este dogma persistió en algunos círculos oncológicos inclusive hasta la década de 1980.

Visto desde la perspectiva actual, el trabajo de Coley tenía algunas inconsistencias y no contaba con un control ni una documentación rigurosa. Además, había unas 13 preparaciones diferentes de las toxinas, siendo algunas más efectivas que otras. También, la forma de administración variaba; a veces se administraba por vía intravenosa, otras por vía intramuscular y, a veces, iba directamente al tumor. Así, no todos obtuvieron los mismos buenos resultados, hubo algunos que no notaron algún efecto en absoluto y no faltaron quienes llamaron charlatán a Coley.

Ya en 1894, la *Revista de la Asociación Médica Estadounidense* (JAMA) emitió una severa crítica al uso de estas toxinas: “No hay dudas sobre el fracaso de las inyecciones de toxina como cura para sarcomas y crecimientos malignos”. A pesar de la afirmación de JAMA, algunos médicos tuvieron éxito con la “toxina de Coley”. Pero no todo fue rechazo, porque en 1934 (tanto como 40 años después) la misma revista de JAMA revirtió su posición y aceptó que la “toxina de Coley” podía tener valor.

El trabajo de Coley también encontró resistencia en el Registro de Sarcomas Óseos —que incluía a Ewing y profesores de Johns Hopkins— que, ante los informes favorables de Coley, afirmaban que los pacientes debían tener diagnósticos incorrectos. Sus casos eran rechazados a pesar de que él era el principal cirujano de

tumores óseos del país. Pero en 1935 un líder del mismo registró cambió de opinión y sugirió que se debían considerar los resultados de Coley.

El trabajo de Coley fue cayendo en desuso y, para 1952, la compañía Park Davis dejó de producir la “toxina de Coley”. Más aún, en 1962, la FDA la etiquetó como “droga nueva” por presión de los detractores de Coley, lo que prácticamente la volvió ilegal y constituyó una limitación importante para cualquier estudio o trabajo experimental.

Su retiro, su familia y reconocimientos

En 1933, Coley se jubiló por motivos de salud y falleció en 1936 a los 74 años. Su esposa Alice, con quien tuvo dos hijos, falleció pocos meses después.

Fueron sus hijos quienes impulsaron una mayor aceptación de sus ideas. Su hijo Bradley Coley (1892-1961), también cirujano ortopédico, lo sucedió como Jefe del Servicio de Tumores Óseos en el Memorial Hospital. Escribió un libro de texto sobre tumores óseos en 1948 y, aunque abogaba por la cirugía como el tratamiento para los sarcomas óseos, respaldaba el uso de la “toxina de Coley” como terapia adyuvante.

Su hija, Helen Coley Nauts (1907-2001), se convirtió en investigadora del cáncer y dedicó su vida al estudio de las toxinas de su padre. Tabuló cada paciente que él trató y revisó todas sus notas, estableciendo que en más de 500 de 1,000 casos hubo regresión casi completa. En 1953, ella estableció el Cancer Research Institute (CRI), una organización sin fines de lucro, con la misión de “comprender el sistema inmunológico y su relación con el cáncer” y para promover la investigación en inmunología en universidades y en hospitales en el mundo. Gracias a su esfuerzo y al del Dr. Lloyd J. Old (1933-2011, un pionero de la inmunología de cáncer formal) de Sloan Kettering Institute, se logró remover la “toxina de Coley” en 1975 de la “lista negra” de medicamentos no probados. Esto permitió que se siga desarrollando la inmunoterapia en cáncer sin el estigma de curanderismo. Son más de 25 las formas de inmunoterapia desarrolladas por investigadores que recibieron el apoyo de CRI. El “William B. Coley Award for Distinguished Research in Basic and Tumor Immunology” se entrega desde 1993 para galardonar a quienes contribuyen al desarrollo de terapias inmunológicas para el cáncer.

Desarrollo posterior

En la época de Coley no era posible explicar las teorías, pues no se sabía de citocinas, de factor de necrosis tumoral (TNF), de interferones ni de estreptoquinasa. Ahora, el campo de la inmunología se ha vuelto una especialidad sofisticada. También están en desarrollo vacunas para el tratamiento de algunos tipos de cáncer.

Nuevos hallazgos que sustentan la teoría de Coley:

- 1998: el Dr. Bruce Beutler (inmunólogo y Premio Nobel 2011) y su grupo en La Jolla, California, mostraron que un componente de toxinas bacterianas puede activar células y receptores del sistema inmunológico, que a su vez son efectivas en destruir células tumorales. Estos últimos hallazgos destacaron las teorías de Coley;
- 2012: investigadores de Rostock, Alemania analizaron los efectos de la “toxina de Coley” verificando efectos antitumorales; y
- 2017: investigadores de California publicaron sobre tratamientos con salmonella contra tumores sólidos.

En 2013, la revista Science dedicó su portada a la inmunoterapia contra el cáncer, llamándolo “el hallazgo del año”. Lo cierto es que alrededor de 100 años antes ya se había experimentado sobre eso. Las investigaciones modernas han demostrado que los principios de Coley eran razonables y que algunos cánceres son sensibles a un sistema inmunológico mejorado.

Comentario

Las intuiciones de William Coley tenían sustento: estimular el sistema inmunológico puede ser efectivo en el tratamiento del cáncer. Él fue un modelo de médico clínico y científico investigador, tratando a pacientes y utilizando su práctica para iniciar investigaciones y construir teorías. Pero, fue un hombre antes de su tiempo y se encontró con críticas severas e intentos de ridiculizarlo. A pesar de esto, Coley se mantuvo firme en sus ideas, y hoy sabemos que algunas de sus observaciones eran correctas, en especial la teoría de que una acción sobre el sistema inmunológico podía estimular una respuesta antitumoral. De allí que se describa a

William B. Coley como un iniciador y pionero de la inmunoterapia moderna. 

Referencias

- Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. *Am J Med Sci.* 1893 May; 105: 487–511.
- The Failure of the Erysipelas Toxins. Editorial. *JAMA.* 1894; 24:919.
- Bruns P. Die Heilwirkung des Erysipelas auf Geschwülste. *Beitr Klin Chir.* 1888; 3:443.
- Cole WH, Everson TC. Spontaneous regression of cancer: preliminary report. *Ann Surg.* 1956;144(3): 366–383.
- Wiernik PH. Spontaneous regression of hematologic cancers. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1976; 44: 35–38.
- Challis GB, Stam HJ. The spontaneous regression of cancer (from 1900 to 1987). *Acta Oncol.* 1990;29(5): 545–550.
- Coley-Nauts H, McLaren JR. Coley Toxins – the first century. *Adv Exp Med Biol.* 1990; 267:483.
- Starnes CO. Coley's toxins in perspective. *Nature.* 1992;357:11–12.
- Wiemann B, Starnes CO: Coley's toxins, TNF and cancer research: a historical perspective. *Pharmacol. Ther.* 64, 1994, S. 529–564.
- Chang AE, Shu S. Current status of adoptive immunotherapy of cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1996;22: 213–228.
- Chamberlain RS, Kaufman H. Innovations and strategies for the development of anticancer vaccines. *Exp Opin Pharmacother.* 2000;1(4): 603–614.
- Cann SAH, van Netten JP, van Netten C. Dr William Coley and tumour regression: a place in history or in the future. *Postgrad Med J.* 2003; 79(938): 672–680.
- McCarthy EF. The Toxins of William B. Coley and the Treatment of Bone and Soft-Tissue Sarcomas. *Iowa Orthop J.* 2006; 26: 154–158.
- Jessy T. Immunity over inability: the spontaneous regression of cancer. *J Nat Sci Biol Med.* 2011;2(1): 43–49.
- Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. *Cancer immunotherapy.* *Science.* 2013;342(6165): 1432–1433.
- Vernon LF. William Bradley Coley, MD, and the phenomenon of spontaneous regression. *Immunotargets Ther.* 2018; 7: 29–34.

El concepto de la “regresión espontánea”

Se define como regresión espontánea en cáncer cuando un tumor maligno desaparece sin tratamiento o en presencia de una terapia que se considera inadecuada.

También se conoce como “tumor de San Peregrino”, nombre tomado del religioso que vivió por el año 1300 y que se dice se recuperó en forma espontánea de un tumor óseo a nivel de la tibia, junto cuando iba a ser operado. Hoy se le reconoce como el santo patrón de los pacientes con cáncer. Se cree que pudo haber tenido una infección concomitante a dicho nivel.

En una revisión científica de tumores con regresión espontánea se determinó que muchos tenían una coocurrencia de alguna infección.