

# Evolución en la oncología:

## De la resignación a los tratamientos de precisión

Especial para Galenus |  
Marco Villanueva-Meyer, MD

**Actualmente, el cáncer es la segunda causa principal de muertes en el mundo. Se trata de una enfermedad que afecta globalmente a más de 32 millones de personas y causa cerca de 10 millones de fallecimientos anuales. Se calcula que su número aumentará en cerca de un 70% en las próximas dos décadas. Si bien a veces es considerada una enfermedad relativamente nueva, la realidad es que hay evidencia de casos de cáncer de hace más de un millón de años. En lo que sí se ha progresado mucho es en la forma como se tratan diversas formas de cáncer y en la cada vez más alta posibilidad de curación.**

### El cáncer en la antigüedad

Ya en algunos papiros de cerca de 1,600 a. C. se hace referencia al cáncer de mama como tumores en el pecho. Hipócrates (460-360 a. C.) fue el primero en usar el término *karkinos* (en griego 'cangrejo') para describir bultos ulcerosos que no sanan, y el término *karkinoma* para los tumores malignos. Un médico romano –Celso (28-50 a. C.)– tradujo el término griego adoptando 'cáncer' como equivalente. Galeno (129-216 d. C.), cuyas opiniones influyeron en los médicos durante más de 1500 años, introdujo la palabra *oncos* (en griego "masa" o "inflamación") para describir los tumores, por lo que se llama "oncología" al estudio y tratamiento del cáncer.

### Edad Media y Renacimiento

Con la caída del Imperio Romano, quedaron en el olvido muchas lecciones de Hipócrates y de Galeno. En la época medieval, imperó una mezcla de folclore, herbología e inclusive dogmas religiosos que predicaban la sanación por fe y por milagros, en lugar de las opciones de cirugía o médicas (muy limitadas en aquel entonces). Más bien en esta época destacaron los trabajos y conocimientos de famosos médicos de Oriente Medio, como Avicena (980-1037) o Maimónides (1135-1204), que promovía la extirpación tumoral completa hasta llegar al tejido sano, con todas las limitaciones que esto implica.

En el siglo X, se fundó la Escuela Médica de Salerno (ver *Galenus* N° 8, 12, 71), la primera de Europa, que se estableció a semejanza de la Escuela de Damasco. El cirujano Guy de Chauliac preparó allí una amplia descripción de los tumores y de su tratamiento.

Con el Renacimiento y el invento de la imprenta en 1450, se facilitó la difusión del conocimiento. Poco a poco se fueron publicando datos clínicos, de cirugías, observaciones científicas y detalles patológicos.

### Anestesia, asepsia y el microscopio

En el siglo XIX surgieron 2 avances importantes en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas: la introducción de la anestesia con la aplicación de cloroformo, de éter y de óxido nitroso y, por otro lado, la propuesta de Joseph Lister para utilizar la asepsia en cirugía. Así se pudieron realizar cirugías más amplias y agresivas con menos riesgo de infecciones. Surgieron trabajos pioneros de Billroth, Kocher o Czerny, entre otros, para extirpar y combatir tumores. Además, los estudios microscópicos sirvieron cada vez más para definir detalles y extensión de tumores.

### Edad Moderna: siglo XX

Ya desde 1899 se venían usando los rayos X para tratar el cáncer y entonces nació la radioterapia. En 1939 se descubrió la importancia de las hormonas para el desarrollo de algunos tumores, por lo que se promovió su uso para algunas terapias. Y desde 1946 se inició el uso de agentes quimioterápicos para el cáncer (con mostazas nitrogenadas para enfermedad de Hodgkin, linfosarcoma y leucemias).

Un importante descubrimiento del siglo XX fue el de Watson y Crick, quienes, en 1953, propusieron la estructura del ADN, comprendiendo el carácter funcional de los genes, que –de haber mutaciones o daño– podían conducir a un crecimiento anómalo de tipo

canceroso. También se supo que podría haber factores causantes como agentes químicos, virus o radiaciones, entre otros. En la década de 1970, se descubrieron los oncogenes y los genes supresores de tumores, y también se determinó que, en algunas ocasiones, los genes defectuosos eran hereditarios.

Además de los avances en cirugía y en radioterapia, se desarrollaron más medicamentos o fármacos para tratar diferentes tipos de tumores. Sin embargo, se vio como principal efecto secundario de estos tratamientos que los mismos no podían diferenciar entre células sanas y células cancerosas.

En la segunda mitad del siglo XX, los oncólogos se concentraron en terapias adyuvantes, combinando tratamientos para buscar la forma de tener más posibilidades de eliminar un tumor y destruir las células cancerosas remanentes. En 1960 ya se contaba con unos diez fármacos para el tratamiento sistémico del cáncer.

Desde la década de 1980, se dispuso de datos concretos de la utilidad real de la quimioterapia en muchos tumores (contándose ya con más de 50 fármacos), se estandarizó el uso de la quimioterapia adyuvante y se definió la eficacia de las terapias con trasplante de médula ósea en la hemaoncología.

Al mismo tiempo, se desarrollaron métodos de diagnóstico y tratamiento, así como pruebas para detección temprana de cáncer. La tomografía computarizada se usó desde 1972 y, poco después, aparecieron la resonancia magnética y el PET. Estos avances llevaron al desarrollo de centros de cáncer especializados y de hospitales oncológicos.

Con el progreso técnico se desarrollaron sistemas que permiten detectar y tratar algunos tumores muy pequeños o en zonas complejas. Inclusive se vienen creando algunos fármacos compuestos con emisores de radiación de alta energía para tratar en forma dirigida algún tipo de tumores.

### Comentario sobre el presente y futuro

La cirugía, la radiación y la quimioterapia han sido los principales métodos para combatir al cáncer. Además, en los últimos años se han continuado desarrollando

decenas de nuevos tratamientos oncológicos utilizando métodos biológicos que van desde la edición genética hasta la inmunoterapia. De esta manera, se busca utilizar tratamientos dirigidos en forma especial para cada uno de los distintos tipos de cáncer.

### Algunas personalidades destacadas en el desarrollo de la oncología moderna

#### Jane Cooke Wright (1919-2013):

#### Transformando el tratamiento contra el cáncer

Jane Cooke Wright era parte de una familia de reconocidos médicos: su abuelo se graduó en la primera escuela de Medicina para afroamericanos del sur estadounidense, y su padre lo hizo de Harvard Medical School. Jane se graduó en 1945 en el New York Medical College. Trabajó con su padre en el centro de cáncer en el Harlem Hospital, donde investigó los posibles usos de varios compuestos en quimioterapia, considerada en esa época como el último recurso. Fueron de los primeros en utilizar derivados del gas mostaza y antagonistas del ácido fólico. Muchos de sus logros, en las décadas de 1940 y 1950, ocurrieron antes de que se elimine la discriminación racial (1964). Sin embargo, ella declaró que no se sintió víctima de discriminación alguna.



Jane Cook Wright

Desde 1955, fue profesora asociada de investigación en Bellevue Medical Center de New York University. Fue pionera en el uso de biopsias para caracterizar los tumores y así usar sustancias con mayor precisión. En 1964, desarrolló un sistema de catéteres para llevar fármacos antitumorales a zonas de difícil acceso, como el bazo o los riñones. Ese mismo año, con otros siete miembros —y siendo la única mujer— fundaron la American Society of Clinical Oncology (ASCO) para unir y apoyar a los mé-

dicos a tratar el cáncer. En 1967, fue nombrada directora de quimioterapia en el New York Medical College.

Ella recibió múltiples reconocimientos científicos y fue la primera mujer en presidir la New York Cancer Society. Además de contribuir con sus pacientes, con la investigación y con la educación médica, lideró expediciones para tratar cáncer y difundir información en África, China y Europa del Este.

**El Dr. Sidney Farber (1903-1973):**  
Pionero en nuevos tratamientos  
(artículo completo en Galenus 75;  
[www.galenusrevista.com](http://www.galenusrevista.com))



Sidney Farber (foto 1960; Children's Cancer Research Foundation)

El Dr. Sidney Farber fue pionero en el desarrollo de la quimioterapia —en especial en niños y en tumores no sólidos, como la leucemia—. Nació en 1903 en Búfalo, Nueva York, en una familia de inmigrantes judíos de Polonia. Estudió Medicina en Heidelberg, Friburgo y Harvard, donde se graduó en 1927. Se especializó en patología en Boston y Múnich. Luego trabajó como patólogo clínico en el Boston Children's Hospital, donde fue Jefe de Investigación y de Laboratorio. Hizo estudios con el antifolato aminopterina, logrando una corta respuesta transitoria, lo que en esa época ya era mucho. En 1948, su primera publicación recibió el escepticismo de muchos pediatras y hematólogos. Sin embargo, este fue el inicio de la quimioterapia en oncología, ya que era la primera vez que se utilizaba con relativo éxito un fármaco contra el cáncer. En el hospital infantil lo seguían considerando un intruso. A los antifolatos les agregó un esteroide que mejoró los resultados, aunque los niños siempre terminaban falleciendo. En la década de 1950, usó otros antitumorales,

como el antibiótico actinomicina D, con el cual tuvo cierto éxito en tumores de Wilms. Luego, junto con los radioterapeutas observó que al juntar quimioterapia y radioterapia lograba mejores resultados e, inclusive, algunas remisiones.

Farber insistía mucho en el carácter integral en la lucha contra el cáncer y en la importancia de los aspectos psíquicos y sociales. En su institución, fue pionero en la introducción de conceptos como el hospital de día, la atención por nutricionistas, por trabajadores sociales y por psicólogos, y del uso de estadísticos, entre otros.

Participó en más de 270 publicaciones. Muchas de estas siguen siendo referencias clásicas, como su libro de 1937, titulado *The Postmortem Examination*.

**El Dr. Jean Bernard (1907-2006):**  
Humanista y pionero en oncología hematológica  
y en el tratamiento de la leucemia

Por sus investigaciones y trabajos científicos, Jean Bernard fue un líder por medio siglo. Se le considera como uno de los fundadores de la hematología oncológica, de la bioética y de la psicooncología.



Jean Bernard (BMJ. 2006 Jun 10; 332(7554): 1395;. Credit: Lionel Cironneau; AP photo; US Nat Library of Med).

Bernard estudió Medicina en la Universidad de París. Se especializó en Hematología y en 1932 inició investigaciones sobre la leucemia. En la Segunda Guerra

Mundial formó parte de la Resistencia francesa. En 1949, fue designado profesor asociado, en 1956 profesor de Oncología, en 1961 de Hematología y, luego, decano de Medicina hasta 1970. Jean Bernard demostró la naturaleza neoplásica de la leucemia y formuló distintas opciones de tratamiento, ya que una remisión completa era muy rara. Desde 1960, Bernard y su grupo lograron algunas curaciones y remisiones prolongadas, gracias también a nuevos fármacos y al uso del método de reinducción que él inició en el hospital Saint Louis en 1965.

Él estableció protocolos de tratamiento y, desde 1972, fue el primero en describir factores pronósticos para leucemia aguda: de tipo biológico, citológico, inmunológico, genético o molecular. Con ajustes individualizados a las dosis –y de acuerdo a los factores pronósticos–, logró disminuir los efectos secundarios. Los resultados en niños afectados mostraron mejoras significativas, en especial en casos severos de la enfermedad, logrando disminuir el tiempo de tratamiento de acuerdo a cada caso. Además, gracias a la posibilidad de los trasplantes de médula se pudo, en algunos casos, evitar las recaídas prematuras. Con el tiempo, se logró aumentar la supervivencia sin recaídas al 54% en 1983, al 74% en 1993 y al 82% en 2000. Sus trabajos tuvieron resultados importantes, en especial en la leucemia aguda promielocítica y en la leucemia mieloide crónica.

Bernard promovió la investigación médica y estableció un grupo para revitalizar la investigación especializada en medicina. Fue miembro de las Academias Francesas de Ciencias y de Medicina. Fue muy activo en la Sociedad Francesa de Hematología, la primera de esta especialidad en el mundo, y miembro honorario de múltiples asociaciones médicas en el mundo.

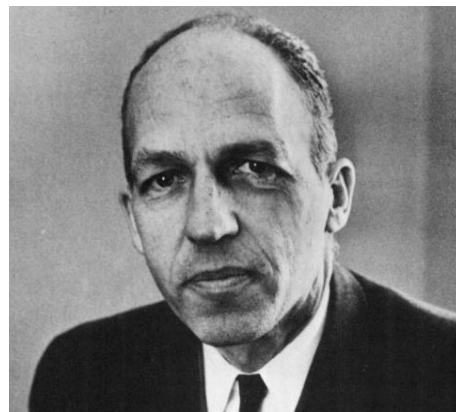
Además, destacó en bioética, historia de la medicina, poesía y literatura. En toda su obra puso énfasis en los aspectos morales, éticos, humanísticos, culturales y de dignidad académica.

#### **David Aryah Karnofsky, MD (1914-1969):**

Pionero de la oncología clínica

David Karnofsky era hijo de inmigrantes judíos de Lituania. Estudió en UCLA y luego en la Universidad

de Stanford, donde se graduó como médico en 1940. Hizo su residencia desde 1940 en la Universidad de Harvard. Llegó a ser un especialista en quimioterapia internacionalmente reconocido, afiliado a la División de Quimioterapia Experimental del Instituto de Investigación en Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC).



David Aryah Karnofsky

Se le considera un pionero de la oncología médica, habiendo dedicado más de 30 años al estudio de los agentes para tratar el cáncer. En 1948, él y su equipo de investigadores describieron la Escala de Karnofsky para evaluar la habilidad de un paciente para superar y sobrevivir una quimioterapia en forma objetiva. En homenaje a él se presenta una conferencia anual en la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO).

#### **Gianni Bonadonna, MD (1934-2015):**

Pionero de nuevos protocolos de tratamiento

El médico italiano Gianni Bonadonna nació en Milán, en 1934. Allí se graduó de médico en 1959. Luego de un corto periodo en Canadá y en Nueva York, empezó su carrera como oncólogo en el que hoy se conoce como el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Tuvo como mentor al Dr. David A. Karnofsky. Al volver a Milán, dirigió el Instituto Nacional de Tumores de Italia, donde estableció métodos científicos en los tratamientos y en los estudios de investigación.

En la década de 1970, cuando para tratar la enfermedad de Hodgkin se usaba un protocolo (MOPP, del Instituto del Cáncer de los Estados Unidos) que tenía alta toxicidad, Bonadonna ideó en Milán un nuevo es-



quema con menor toxicidad que pronto se convirtió en el estándar de tratamiento. Otro aporte importante suyo fue un protocolo de quimioterapia (CMF) como tratamiento adyuvante en el cáncer de mamá operado, que constituyó la base para varios otros trabajos que ayudaron a seguir mejorando los resultados de esa frecuente neoplasia.



Gianni Bonadonna

Recibió muchos reconocimientos internacionales. Su libro *Manual de Oncología Médica* fue para muchos oncólogos de aquella época una base científica importante. Una frase de su obra resume su vida profesional: “La Medicina, para los médicos como para los pacientes, debe seguir siendo un arte, una forma de encuentro y de diálogo entre las personas, no el contacto accidental y apresurado”. Un ataque cerebral lo limitó seriamente, en especial en el habla, pero siguió trabajando y asistiendo a su laboratorio hasta el final de su vida. Además de poseer muchas cualidades humanas, fue uno de los artífices del desarrollo de la oncología, en especial en Europa, y dejó un importante legado.


### **Byrl James "B.J." Kennedy, MD (1921-2003)** Uno de los padres de la oncología médica

Byrl James Kennedy nació en Minnesota en 1921 y se graduó de médico en la University of Minnesota School of Medicine. Hizo su residencia en el Massachusetts General Hospital y también se entrenó en McGill University y en Cornell Medical College. Volvió a Minnesota en 1952, donde se quedó por el resto de su carrera. Fundó allí la división de oncología en 1968, la cual dirigió por 22 años.

Durante su actividad profesional, ponía énfasis en la importancia de ser reconocidos como oncólogos y no como administradores de quimioterapias. Asimismo, promovió e impulsó la creación de la subespecialidad de Oncología Médica en 1972, la cual es en la actualidad la segunda subespecialidad más popular de Medicina Interna, con más de 9,000 especialistas.



Byrl James Kennedy

Presidió la American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 1988 y la American Association of Cancer Education (1982). Falleció en 2003 a causa de un mieloma múltiple. 

#### **Referencias**

- Diamandopoulos GT. Cancer: An historical perspective. *Anticancer Res*, 16 (1996), pp. 1595-1602.
- Stewart B et al. *World Cancer Report 2014*, WHO.
- Díaz Rubio E. *El siglo de la Oncología Médica*. Sanofi Syntelabo Madrid 2000.
- Miller DR (July 2006). A tribute to Sidney Farber – the father of modern chemotherapy. *British Journal of Haematology*. 134(1): 20–26.
- Binet JL. In: 1. *Hommage à Jean Bernard (1907-2006)*. Sous la direction de JL Binet. Lavoisier, Paris, 2007, pp 3-6.
- Laín Entralgo P. *Historia de la Medicina*. Editorial Masson, (1978).
- Hajdu SI. Rudolph Virchow, pathologist, armed revolutionist, politician, and anthropologist. *Ann Clin Lab Sci*, 35 (2005), pp. 203-205.
- Kardinal C, Yarbro J. A conceptual history of cancer. *Semin Oncol*, 6 (1979), pp. 396-408.
- Gómez P, Rosado A. *Historia de la investigación del cáncer*. Arch Invest Med (Mex), 12 (1981), pp. 361-375.
- Weber B. Jane Wright, Oncology Pioneer, Dies at 93, *The New York Times*; March 2 (2013).
- Cavallo J, ASCO Cofounder Jane Cooke Wright, MD. *The ASCO Post*. May 15 (2014).
- Elliot E. *Women in Science: Jane C. Wright revolutionized cancer research (1919-2013)*, *The Jackson Laboratory*. Nov (2016).