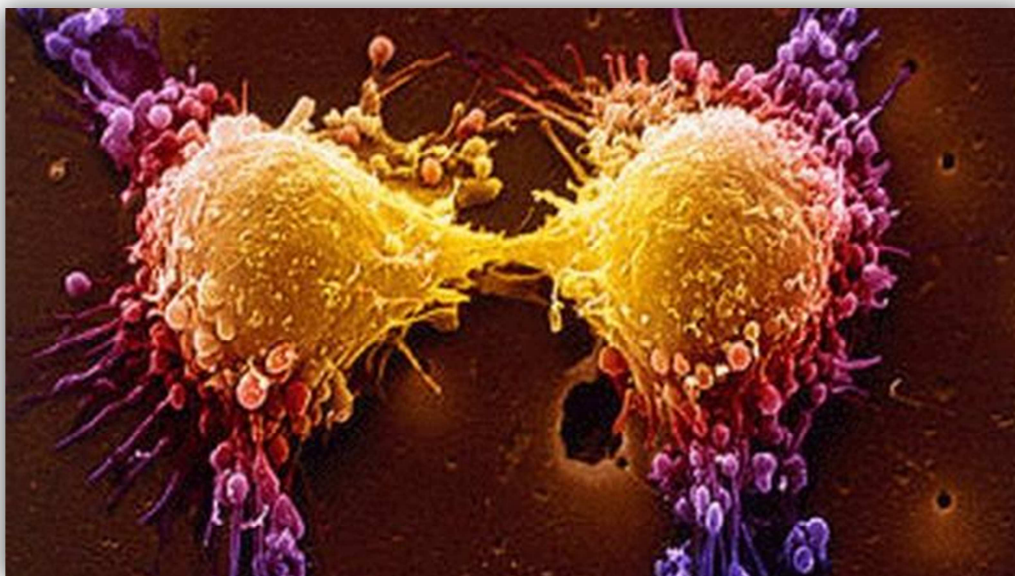


# DESARROLLO HISTÓRICO DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

---



En una reciente publicación de *The New England Journal of Medicine* se describe cómo el cáncer ha pasado de ser la caja negra de hace un siglo a la impresora en color que es hoy día. Mucho se ha progresado, pero el salto cualitativo capaz de convertir esta estigmatizada patología en una enfermedad con indubitada curación todavía parece lejano.

Hace doscientos años los médicos solo eran capaces de observar los tumores y, tras su extracción *post-mortem*, estudiarlos macroscópicamente y bajo la luz de los microscopios de la época. Pesarlos y examinarlos con estupor. Apenas nada más.

El primer avance reseñable nos retrotrae al año **1863**, cuando un anatomista alemán, **Rudolf Virchow** postuló la **teoría celular** («toda célula procede de otra célula» [«*omnis cellula ex cellula*»]), infiriendo el origen celular de los procesos cancerosos (*Virchow R. Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1863*).

**Stephen Paget** dedujo en el año **1889** la **causa de las metástasis**: células que difunden desde el tumor primario a otras localizaciones del organismo,

donde comienzan una multiplicación desregulada dando lugar a tumores secundarios (metástasis) (*Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. Lancet 1889; 1: 571-3*).

**Peyton Rous** descubrió en el año **1911** que **los virus pueden dar lugar a procesos cancerosos**, tras el hallazgo de un tipo de sarcoma en los pollos que, desde entonces fue denominado con su epónimo (sarcoma de *Rous*) (*Rous P. A transmissible avian neoplasm (sarcoma of the common fowl). J. Exp Med 1910; 12: 696-705*).

Apenas tres años más tarde, en **1914**, *Theodor Boveri* observó que el **cáncer puede también ser desencadenado por mutaciones cromosómicas**, muchos años antes que se descubriese que el *ácido desoxi-ribonucleico* (ADN), era el soporte molecular de la herencia (*Boveri T. Zur Frage der Entwicklung maligner Tumoren. Jena, Germany: Gustav-Verlag, 1914*).

**Oswald Avery** en el año **1944**, entonces ya un científico retirado de la Universidad *Rockefeller*, trabajando con bacilos *pneumocócicos*, dedujo que la **información en las células se sustentaba en el ADN y no en las proteínas**, como se creía hasta entonces (*Avery OT, Macleod CM, McCarty M. Studies of the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: induction of transformation by a desoxiribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III J Exp Med 1944; 79: 137-58*). Pocos meses antes, durante unas conferencias pronunciadas en Dublín, Irlanda, donde se hallaba exiliado, *Erwin Schrödinger*, pionero de la mecánica cuántica, hablaba de las proteínas como las moléculas donde se asentaba la herencia de los caracteres transmisibles. La molécula de ADN se consideraba demasiado exigua en relación a las proteínas nucleares (histonas) como para albergar en su estructura tan noble función. Las conferencias de *Erwin Schrödinger* se plasmaron en un maravilloso libro (*What's Life?*) con su versión en español (¿Qué es la vida?).

El trabajo de *Oswald Avery* sembró las bases para el trascendental trabajo de *James Watson* y *Francis Crick*, quienes en el año 1953 desentrañaron la estructura del ADN y propusieron un elegante, por sencillo, mecanismo de

replicación del ADN (*Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids: structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 1953; 171: 737-8*).

Ocho años después del trabajo de *Watson y Crick*, el equipo de investigación dirigido por **Nirenberg** descifró el [sistema de traducción desde los nucleótidos del ADN hasta los aminoácidos de las proteínas](#). Recordar que un codón (un triplete de nucleótidos codifica la incorporación de un aminoácido en una cadena peptídica en crecimiento) (*Nirenberg MW, Matthaei JH, The dependence of cell-free protein synthesis in Escherichia coli upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotides. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1961; 47: 1588-602*).

En aquellos años se consideró un dogma de la biología que la información fluye en sentido unidireccional (**ADN → ARN → Proteína**). La ciencia enseña que los “dogmas” casi nunca son tales, si bien resultan útiles como clavijas intelectuales para el avance científico. Hoy se sabe que la información fluye tanto en sentido anterógrado como retrógrado entre las moléculas de ADN y ARN. Así se puede resumir: **ADN ↔ ARN → Proteína**). La modificación de lo que durante un tiempo se consideró una “verdad universal” fue consecuencia del **descubrimiento de la enzima “transcriptasa inversa”** (también denominada **retro-transcriptasa**) por **Temin y Mizutani** (*Temin HM, Mizutani S, RNA-dependent DNA polymerase in virions of rous sarcoma virus. Nature 1970; 227: 102*). El descubrimiento de la enzima retro-transcriptasa ha tenido una importancia fundamental en el desarrollo de la investigación del cáncer.

El aislamiento de enzimas bacterianas con capacidad para escindir las larguísimas cadenas de ADN inició el estudio pormenorizado de tan compleja molécula (**Smith y Wilcox, 1970**) (*Smith HO, Wilcox KW, A restriction enzyme from Haemophilus influenzae I. Purification and general properties. J Mol Biol 1970; 51: 379-91*). La posibilidad de **secuenciar la molécula de ADN** fue la semilla que dio lugar a la [Biotecnología](#), cuyos fundamentos se asientan en la secuenciación del genoma.

El Congreso de Estados Unidos creó el *National Cancer Act*, que amplió las funciones del [National Cancer Institute](#), primer centro dirigido de modo específico al estudio de una enfermedad, dentro de los [National Institutes of](#)

Health. La Legislación (*Act*) se convirtió en Ley (*Law*) tras la firma por el entonces Presidente Richard Nixon el 23 de diciembre del año 1971. La National Cancer Law en su declaración de intenciones afirmaba “apoyar la investigación con objeto de reducir la incidencia, morbilidad y mortalidad por cáncer”. El *corpus* legislativo hizo posible quintuplicar el presupuesto del *National Cancer Institute* a finales de la década de 1970, haciendo factible la financiación de que llegaría a ser una auténtica revolución en el campo de la biología molecular.

Uno de los hallazgos más trascendentes fue el descubrimiento de **genes que regulan el crecimiento y la comunicación entre las células**. Como resultado de estos estudios se hallaron relaciones entre alteraciones genéticas (mutaciones) y predisposición a padecer determinados tipos de cáncer.

En el tratamiento del cáncer, la primera estrategia fue la cirugía. En el año **1809, Ephraim McDowell extirpó un tumor ovárico sin anestesia**. Fue la primera extirpación de un tumor de que se tiene noticia, realizada en Estados Unidos. No obstante, la cirugía no se introdujo definitivamente hasta la introducción **técnicas anestésicas (John Collins Warren, 1847)** y **antisépticas (Joseph Lister, 1867)**. A partir de entonces, casi cualquier tumor podía ser extirpado quirúrgicamente [*Warren JC. Inhalation of ethereal vapor for the prevention of pain in the surgical operations. Boston Medical Surg. J. 1846; 35: 375-9*]; [*Lister J. On the antiseptic principle in the practice of surgery. Br Med J. 1867; 2: 246-8*].

A finales del siglo XIX **William Halsted (1894)** llevó a cabo la **mastectomía radical** para el tratamiento del cáncer de mama (*Halsted WS The results of operations for the cure of cáncer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January 1894. Ann Surg 1894, 20: 497-555*). El postulado de *Halsted* era que el tumor irradia a tejidos adyacentes de modo centrífugo desde su localización primaria. *William Halsted* recomendaba la remoción quirúrgica de todo el tejido mamario, llegando incluso a la cabeza del húmero si éste se hallaba afectado. Esta práctica clínica de resección quirúrgica de los tumores se aplicaba también a otros, distintos del adenocarcinoma mamario.

Las primeras críticas a la mastectomía radical fueron realizadas por *Bernard Fisher*, 74 años más tarde, argumentando que las células del cáncer de mama difundían con facilidad tanto a la sangre como al tejido linfático. Sus críticas se basaban en extensos estudios en cánceres experimentales en roedores. Según *Bernard Fisher* la afectación de los nódulos linfáticos era indicativa de generalización del cáncer (metástasis). Así, la mastectomía era excesiva en aquellos tumores localizados; pero probablemente inútil cuando el cáncer ya se había extendido a otros tejidos y órganos corporales (*Fisher B, Redmond C, Fisher ER. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. New Engl J Med 1985; 312: 674-81*). Fue así como comenzaron a practicarse mastectomías menos radicales, asociándolas con quimioterapia y/o radioterapia. Esta *praxis* reducía de modo muy notable la morbilidad. La cirugía se extendió pronto desde la mastectomía a otros tipos de tumores. Durante la primera mitad del siglo XX fue, de hecho, el único tratamiento del cáncer. Desafortunadamente, solo una proporción limitada de tumores se podían extirpar por vía quirúrgica.

La **era de la radioterapia se inició en el año 1895**, tras dos importantes descubrimientos: los rayos X por *Röntgen* (1895) [*Röntgen K. On a new kind of rays. Stanton A, trans. Nature 1896; 53: 274*] y el descubrimiento del Radio por el matrimonio *Curie* ([Pierre](#) y [Marie](#)). El matrimonio *Curie* fue galardonado con el Premio Nobel de Física *ex aequo* [Henry Becquerel](#) en el año 1903, el tercer año desde que se instauraron los Premios Nobel, cuyos emolumentos en los primeros años derivaban de los réditos de la inmensa fortuna legada por [Alfred Nobel](#) de 31 millones de coronas suecas (aproximadamente 265 millones de dólares al cambio actual). [La radiación había sido descubierta por *Antoine Henry Becquerel*, si bien el matrimonio *Curie* descubrieron, entre otros, el Radio]. La aplicación clínica de estos descubrimientos llegó cuando en el año **1928** se comenzaron a **radiar los tumores de cabeza y cuello**. No obstante, el verdadero comienzo de la radioterapia no se inició hasta la década de 1950 con la introducción de la *teleterapia* de cobalto (popularmente: *bomba de cobalto*). El progreso de la computación ha hecho posible radiar precisamente el tejido tumoral, soslayando los tejidos sanos adyacentes. De modo similar a las técnicas quirúrgicas, la radioterapia es cada vez más efectiva, da lugar a



menos morbilidad y puede asociarse con otros tratamientos (cirugía, quimioterapia, inmunoterapia, terapia génica).

A mediados de la década de 1950 las dos técnicas (**cirugía y radioterapia**) parecían haber tocado techo. Con independencia de la resección quirúrgica realizada y/o de la dosis de radiación aplicada, apenas una tercera parte de todos los procesos cancerosos conseguían curarse, usando como criterio la supervivencia a los cinco años del diagnóstico.

El primer intento de tratar el cáncer con medicamentos se lo debemos a **Paul Ehrlich** en los años postreros del siglo XIX y primeros del siglo XX, quien **acuñó el término quimioterapia**. En aquellos años se desarrollaron modelos experimentales de cáncer en muridos, que resultaron de gran utilidad para estudiar las sustancias con potencial antineoplásico. Sin embargo, la extrapolación de estos hallazgos en animales experimentales a los humanos fracasó en sus comienzos. [Paul Ehrlich](#) fue galardonado *ex aequo* [Ilya Ilyich Mechnikov](#) con el [Premio Nobel de Fisiología y Medicina en el año 1908](#) por los estudios pioneros en la entonces incipiente inmunología.

Dos descubrimientos espolearon el desarrollo de la quimioterapia anticancerosa: (1º) **el uso de las mostazas nitrogenadas para el tratamiento de linfomas** (Universidad de Yale, 1943) [*Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, et al. Nitrogen mustard therapy: use of methyl-bis-(beta-chloroethyl)-amina hydrochloride and tris-(beta-chlorehyl)-amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia, and certain allied and miscellaneous disorders. JAMA 1946; 105: 475-6*]; y (2º) la comunicación por **Farber** en el año 1948 en que se informaba que los **antagonistas del ácido fólico daban lugar a una remisión temporal de la leucemia infantil** (*Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF Jr, Wolff JA. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-amino-pteroyl-glutamic acid (aminopterin). N Engl J Med 1948; 238: 787-93*).

A mediados de la década de 1960, se hizo evidente que la leucemia infantil y la enfermedad de *Hodgkin* en adultos podían curarse mediante la terapia de combinación. Una de las personas que contribuyó de manera más decisiva a instaurar la quimioterapia de combinación para conseguir los mejores

resultados reduciendo las dosis de cada fármaco y su toxicidad asociada fue [Emil Frei-III](#). Consultar también el trabajo: *Frei E III, Karon M, Levin RH, et al. Effectiveness of combinations of anti-leukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia. Blood. 1965; 26:642-56*).

En los últimos años de la década de 1960, se comenzó a asociar la quimioterapia con radioterapia y cirugía (*DeVita VT, Moxley JH, Brace Km, Frei E. III. Intensive combination chemotherapy and X-irradiation in the treatment of Hodgkin's Disease. Proc Am Assoc Cancer Res 1965; 6: 15*) (*DeVita VT, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Ann Intern Med 1970; 73: 881-95*) (*Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med 1976; 294: 405-10*). Y fue a mediados de la década de 1970 cuando se realizaron dos estudios fundamentales en el tratamiento del cáncer de mama: (1º) el estudio *NSABP* que valoró un fármaco en régimen de monoterapia (*Fischer, 1975*); y un (2º) estudio realizado en Italia (*Bonadonna et al., 1976*) que usaba un régimen de combinación (Ciclofosfamida, Metotrexato y 5-Fluorouracilo) propuesto por el *National Cancer Institute*. El ensayo se llevó a cabo en Italia bajo el auspicio del *Milan Cancer Institute*, precursor de la [European School of Oncology](#), creada en el año 1982. No se realizó en Estados Unidos porque en aquella época ningún hospital quiso arriesgarse a realizar un tratamiento que entonces parecía demasiado complejo y arriesgado.

La aceptación del tratamiento de combinación (administración de cócteles farmacológicos) se debe en gran medida a [Emil Frei III fallecido el pasado 2 de noviembre de 2012](#).

Los resultados de ambos estudios fueron favorables y la investigación de nuevos quimioterapéuticos experimentó un notable auge. La investigación sobre el tratamiento del adenocarcinoma mamario se potencio enormemente, incrementándose la supervivencia a cinco años (criterio de curación), tendencia que no se ha interrumpido desde entonces.

El diagnóstico precoz unido a la *lumpectomía* (mastectomía localizada) y el tratamiento sistémico han mejorado los resultados clínicos con mínimos efectos cosméticos.

Todo lo aprendido del tratamiento del cáncer de mama se ha aplicado a otros tumores. Un buen ejemplo es el [cáncer de colon y recto](#), cuya mortalidad ha disminuido en aproximadamente un 40% durante las últimas cuatro décadas.

Otro cambio paradigmático sucedió fechas más recientes, más precisamente en el año **2006**, cuando **Druker et al.**, mostraron la **eficacia de [Imatinib](#) contra una alteración cromosómica que subyace en un tipo de leucemia mieloide crónica** (*Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2006; 355: 2408-17*). [Imatinib demostró así mismo que el tratamiento de algunos tipos de cáncer](#) podía ser extraordinariamente específico, haciendo que enfermedades otrora mortales se convirtiesen en procesos crónicos de manejo relativamente simple. Un análogo de *Imatinib* denominado [Ponatinib](#) (*Iclusig*®) ha mostrado resultados esperanzadores para un tipo de leucemia mieloide.

La tendencia actual es buscar fármacos con especificidad de acción sobre determinadas dianas moleculares características de procesos tumorales concretos. Dos de las neoplasias donde se han conseguido (y se siguen logrando) mejores resultados son el [carcinoma pulmonar](#) y el [melanoma](#).

Durante los últimos 25 años, la inmunoterapia se ha añadido a la cirugía, radioterapia y quimioterapia.

La primera descripción de los anticuerpos se remonta a la década de 1880, cuando podemos situar el inicio de la inmunología como ciencia independiente. Sin embargo habrá de transcurrir casi un siglo hasta que en el año **1975** **Khöler** y **César Milstein** desarrollaron la [tecnología para la producción de anticuerpos fusionando células de mieloma en cultivo con células B extraídas de ratones inmunizados](#). [Consultar también el trabajo: *Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 1975; 256: 495-7*].

El primer anticuerpo comercializado contra un tipo de cáncer fue el **Rituximab** en el año **1997** contra el [linfoma de células B](#). A *Rituximab* le siguieron una



pléyade de otros anticuerpos dirigidos de modo específico contra receptores (marcadores) de la superficie celular de muchos tipos de cáncer.

A comienzos de los años 60 del siglo pasado se puso en evidencia que la inmunidad celular jugaba un papel más trascendente (o, al menos de una importancia similar) que la inmunidad humoral en la defensa contra los procesos neoplásicos. El problema en aquellos años era que no se sabía cómo cultivar *in vitro* células T. El problema comenzó a resolverse tras el aislamiento en el año **1976** del “**factor de crecimiento de células T**” (que pronto pasó a denominarse **interleucina-2 [IL-2]**). Finalmente en el año **1985** se logró demostrar de modo indubitado que la [interleucina-2 \[IL-2\]](#) daba lugar a la **regresión prolongada de melanomas y tumores renales metastásicos**. La interleucina-2 fue autorizada para el tratamiento del cáncer renal metastásico en el año 1992; y para el melanoma metastásico en el año 1998.

### CRONOLOGÍA DE LOS AVANCES MÁS RELEVANTES

Referencia temporal	Descubridores	Progreso científico
<b>1809</b>	<i>Ephraim McDowell</i>	Extirpación tumor ovárico sin anestesia
<b>1847</b>	<i>John Collins Warren</i>	Desarrollo de técnicas anestésicas
<b>1863</b>	<i>Rudolf Virchow</i>	Teoría Celular («Omnis celula ex celula»)
<b>1867</b>	<i>Joseph Lister</i>	Desarrollo de técnicas antisépticas
<b>1889</b>	<i>Stephen Page</i>	Origen de las metástasis
<b>~1900</b>	<i>Paul Ehrlich</i>	Primer uso del término quimioterapia
<b>1911</b>	<i>Peyton Rous</i>	Relación virus y cáncer
<b>1914</b>	<i>Theodor Boveri</i>	Relación mutaciones y cáncer
<b>1920</b>	<i>William Halsted</i>	Mastectomía radical

Referencia temporal	Descubridores	Progreso científico
<b>1928</b>		Primeros usos de la radioterapia contra el cáncer
<b>1943</b>	Universidad de <i>Yale</i>	Primer uso de las mostazas nitrogenadas
<b>1944</b>	<i>Oswald Avery</i>	ADN, base molecular de la herencia
<b>1948</b>	<i>Farber</i>	Antagonistas ácido fólico en leucemia infantil
<b>~1950</b>		Estandarización de la «Bomba de Cobalto»
<b>1953</b>	<i>J. Watson / F. Crick</i>	Estructura tridimensional y replicación del ADN
	<i>Temin y Mizutani</i>	Aislamiento de la enzima retrotranscriptasa
<b>1970</b>	<i>Smith y Wilcox</i>	Secuenciación del ADN
		Estudio NSABP
<b>~1974</b>		Estudio del primer tratamiento antineoplásico combinado ( <i>Milan Cancer Institute</i> )
<b>1975</b>	<i>Khöler y César Milstein</i>	Tecnología de los anticuerpos monoclonales
<b>1976</b>		Aislamiento del “Factor Crecimiento Células T” (denominado más adelante: Interleucina-1 [IL-2])
<b>1985</b>		Primer uso de Interleucina-2 [IL-2] el melanoma metastásico y cáncer renal avanzado
<b>1997</b>		<i>Rituximab</i> para el linfoma de células B

## PROFILAXIS DEL CÁNCER

---

El [factor más estudiado que predispone al cáncer es el tabaco](#). La primera asociación entre tabaco y cáncer nos retrotrae al año 1912, pero no fue hasta la década de 1950 cuando esta relación se hizo evidente a partir de extensos estudios epidemiológicos. En el año 1965 se iniciaron campañas de información y concienciación acerca de los riesgos del tabaco, no solo en lo referente al cáncer sino a otras graves enfermedades. Este empeño tuvo éxito, como lo demuestra que el consumo de tabaco se ha reducido a la mitad desde mediados de la década de 1950. Esto ha tenido su correlato: la morbilidad y mortalidad por cáncer de pulmón comenzaron a declinar de modo paralelo a la disminución del hábito tabáquico.

Otro avance importante en la profilaxis del cáncer ha sido el desarrollo de una [vacuna contra el papiloma de origen vírico](#). El virus de papiloma fue descubierto en el año 1907, no relacionándolo con el cáncer cervical hasta el año 1967. En el año 2000 se comercializaron las primeras vacunas contra los serotipos más usuales del cáncer cervical.

El **virus de la hepatitis B** se descubrió en el año 1967, demostrándose su vinculación con el cáncer hepático en el año 1984. La vacuna contra la hepatitis-B redujo la incidencia de hepatitis, pero también del adenocarcinoma hepático.

Hoy día se considera que uno de cada cinco casos de cáncer es el resultado de infecciones víricas, bien es verdad que, en muchas ocasiones, con periodos de latencia extremadamente prolongados, incluso de varias décadas.

Algunos medicamentos pueden prevenir el desarrollo de tumores. Por ejemplo, los anti-estrógenos protegen frente al desarrollo de carcinoma ductal, reduciendo la incidencia de adenocarcinoma mamario. Otros ejemplos son la [prevención del cáncer de próstata con Finasteride](#); y, más recientemente, la demostración que dosis bajas de [Anti-Inflamatorios No-EsteroideS \(AINES\)](#) [disminuyen el riesgo de cánceres gastrointestinales](#).

## ¿Y EL FUTURO?

---

Tras el desarrollo de tratamientos efectivos a mediados de la década de 1970, la mortalidad debida a leucemia infantil y linfoma de *Hodgkin* disminuyó de manera muy significativa, si bien no se tradujo en una disminución en la incidencia global de cáncer a consecuencia de que estos tipos de neoplasias representan solo una pequeña parte del conjunto. No se debe desdeñar la mejora de las técnicas diagnósticas que hacían posible instaurar tratamientos en estadios más tempranos, mejorando los resultados clínicos.

La supervivencia a cinco años (considerando en conjunto la leucemia infantil y el linfoma de *Hodgkin*) era del 38% a finales de 1960, siendo en la actualidad del 68%. La simple extrapolación de estos resultados indica que este porcentaje será del 80% hacia el año 2015.

La mortalidad por cáncer comenzó a disminuir a comienzos de la década de 1990, habiéndose reducido 24 puntos porcentuales desde entonces; y estimándose que se logrará una rebaja porcentual de 38 puntos (38%) hacia el año 2015.

La reciente [decisión del Tribunal Supremo de Estados Unidos](#) de [no permitir la patente de genes humanos](#) abaratará los análisis genéticos de determinismo canceroso, de lo que cabe inferir una mejora en la prevención de esta enfermedad, que se entronca en los fundamentos de la propia vida, esto es, nuestro genoma.

Zaragoza, a 29 de agosto de 2013

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Farmacia Las Fuentes  
Florentino Ballesteros, 11-13  
50002 Zaragoza

---