

HISTORIA DEL CÁNCER Y EL CÁNCER EN LA HISTORIA

María M. López¹, Andrés F. Cardona²

Resumen

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

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

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

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

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

HISTORY OF CANCER AND CANCER IN HISTORY

Abstract

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

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

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

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

Cayo Suetonio³ (c. 70-post. 126)⁴

Presentación

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

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

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

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

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

Introducción

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

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

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

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

El cuerpo y el cáncer: una relación simbiótica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Breve historia del cáncer

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

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

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

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

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

sicionales, entre otros.

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

Diagnóstico y tratamiento

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Terapias dirigidas: nuevas humanidades, nuevas fronteras

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

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

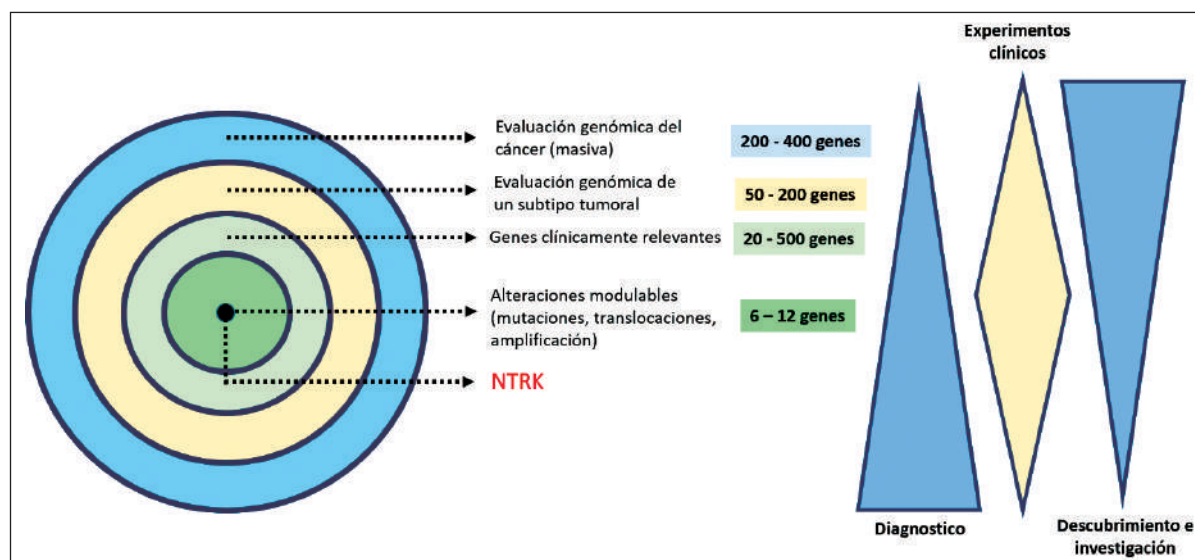


Figura 2. Utilidad de la oncología de precisión para la determinación de genes potencialmente modulables con terapia blanco dirigida (secuencia desde la exploración génica masiva hasta la identificación de la traslocación NTRK como ejemplo representativo). A pesar del costo para la implementación generalizada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

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

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

El cáncer: una causa común

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

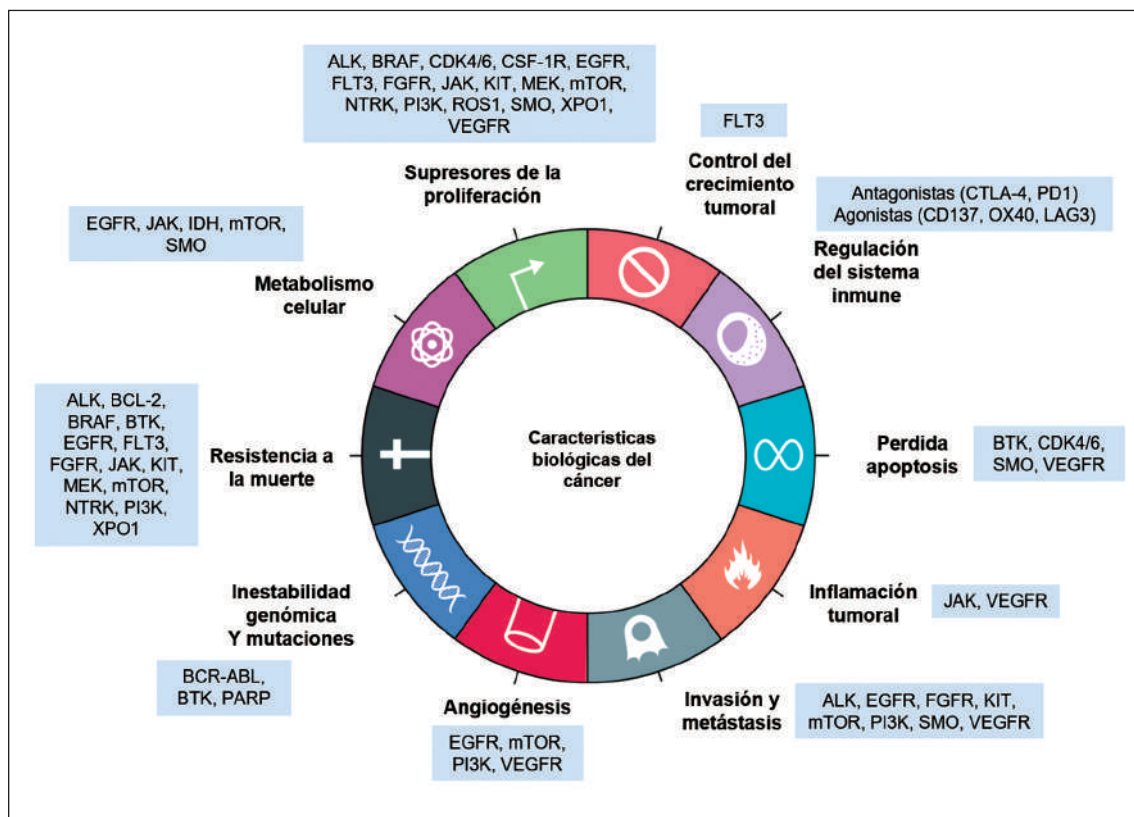


Figura 3. Características biológicas del cáncer y alteraciones génicas dominantes.

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Línea de tiempo – Hitos en la historia del cáncer

Antigüedad

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

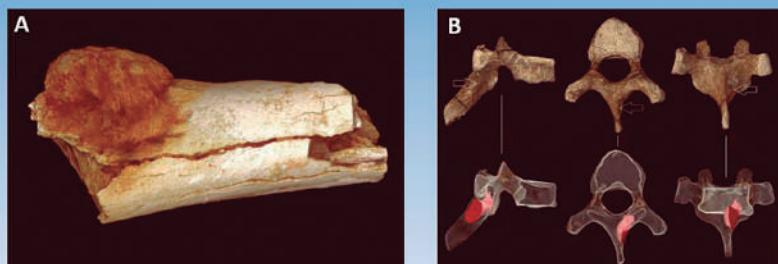
vivió en lo que hoy en día es Stuttgart-Mühlhausen en Alemania y cuya mención data de hace cerca de 5000 años a. C. en el periodo Neolítico.

3000 a.C.

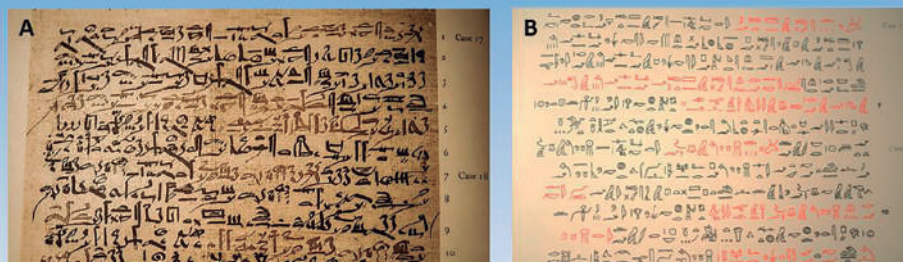
Otra de las referencias se encuentra en el Papiro de Edwin Smith, denominado de esta manera porque fue adquirido por el mencionado investigador en 1862 y en el cual se hace la descripción escrita y más vieja de cáncer que existe, además de relatar ocho casos de tumores de seno o úlceras en Egipto y donde,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

400 a.C.

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



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



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

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

168 a.C.

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



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



Edad media

657 d.C.

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

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



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

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

1190

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

Siglo XVIII

1713

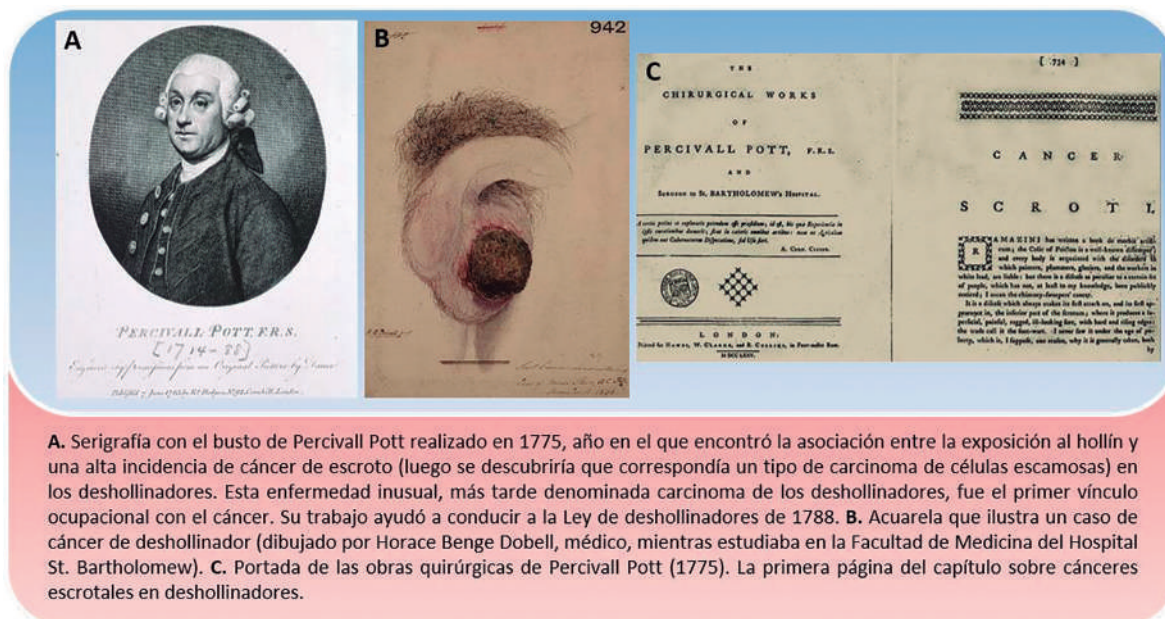
Aparece Bernardino Ramazzino quien notó la ausencia casi total de cáncer cervical entre las monjas y, a su vez, una alta incidencia de cáncer de seno en esta población. De acuerdo con esta observación el autor concluyó que esta diferencia se debía al estilo de vida que tenían y consideró la abstinencia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

1750

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



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



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

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

1761

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

1775

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

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

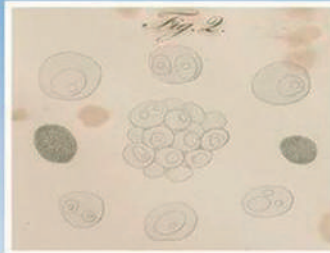
Siglo XIX

1829

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

1838

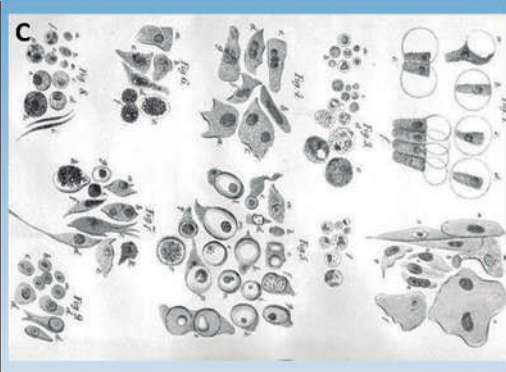
Se realiza la publicación de la obra del patólogo Johannes Müller, titulada *La Naturaleza y Características Estructurales del Cáncer y de esos Crecimientos Patológicos que se Pueden Confundir con el Mismo*, establece la histología patológica como una rama independiente de la ciencia. De esta manera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



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

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

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



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

1851

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

1863

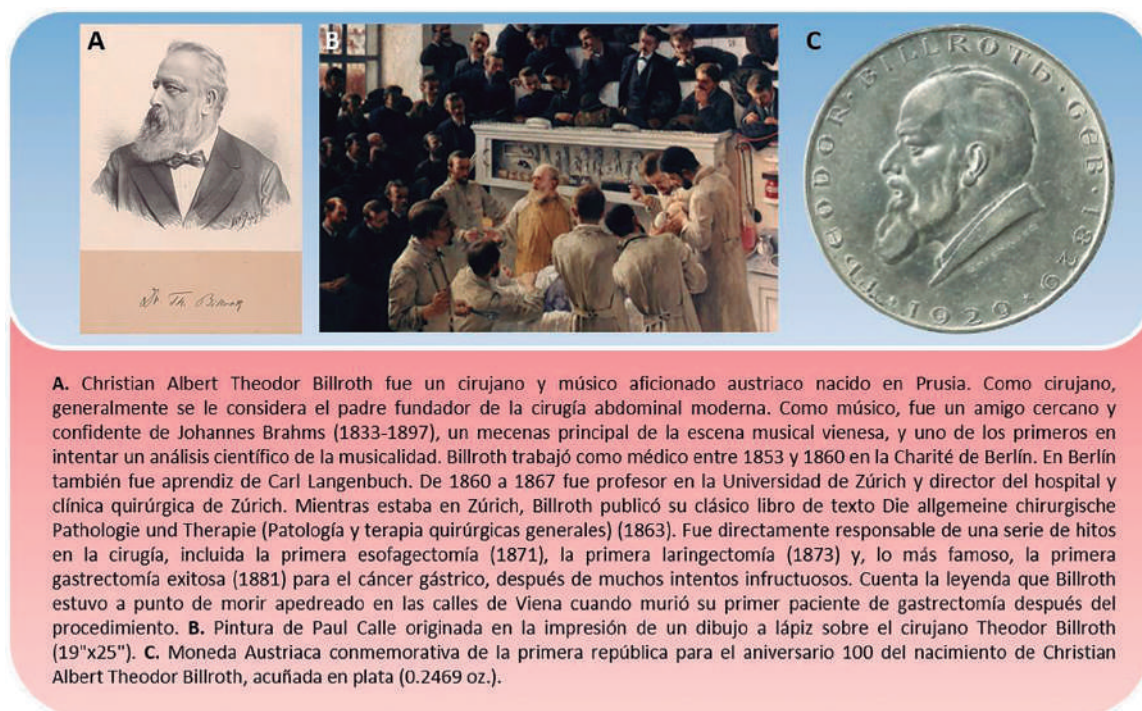
Un estudiante de Müller, Rudolf Virchow, realizó varios escritos y un trabajo detallado en tres volúmenes dedicados a los tumores malignos. En esta obra el autor se dedicó ampliamente a analizar los tumores y afirmó incluso que el origen de estos era el resultado de una irritación crónica, y que, por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

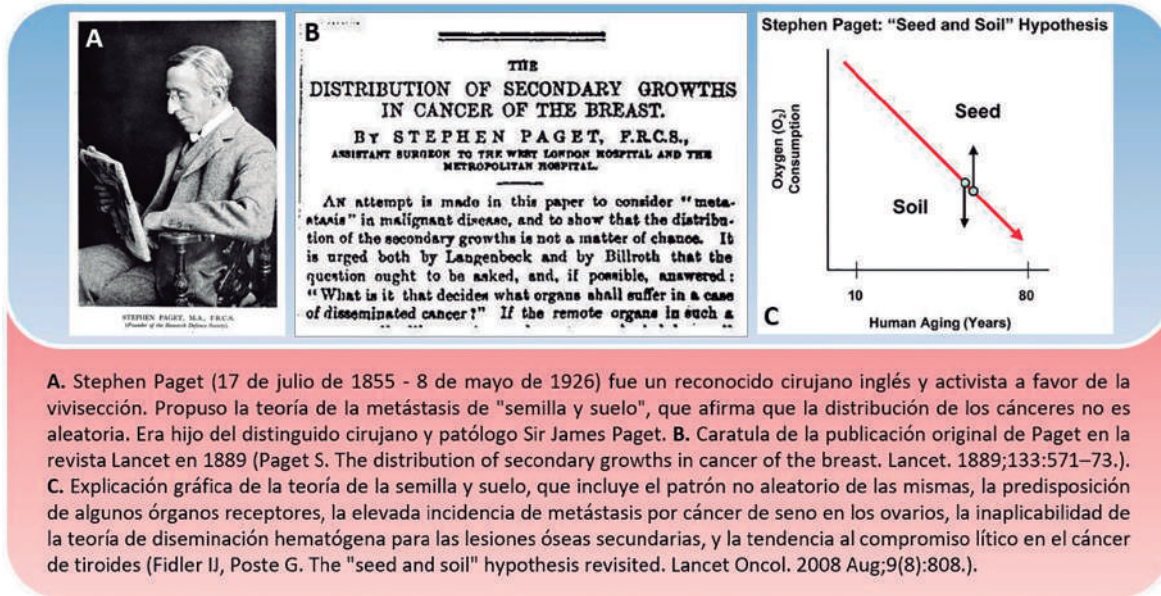
1878

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

1881

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



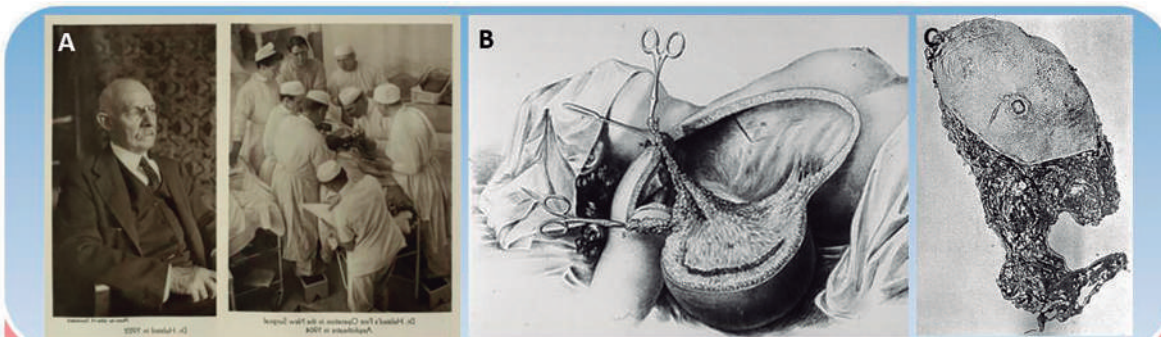


A. Stephen Paget (17 de julio de 1855 - 8 de mayo de 1926) fue un reconocido cirujano inglés y activista a favor de la vivisección. Propuso la teoría de la metástasis de "semilla y suelo", que afirma que la distribución de los cánceres no es aleatoria. Era hijo del distinguido cirujano y patólogo Sir James Paget. B. Caratula de la publicación original de Paget en la revista *Lancet* en 1889 (Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet*. 1889;133:571-73.). C. Explicación gráfica de la teoría de la semilla y suelo, que incluye el patrón no aleatorio de las mismas, la predisposición de algunos órganos receptores, la elevada incidencia de metástasis por cáncer de seno en los ovarios, la inaplicabilidad de la teoría de diseminación hematogena para las lesiones óseas secundarias, y la tendencia al compromiso lítico en el cáncer de tiroides (Fidler IJ, Poste G. The "seed and soil" hypothesis revisited. *Lancet Oncol*. 2008 Aug;9(8):808.).

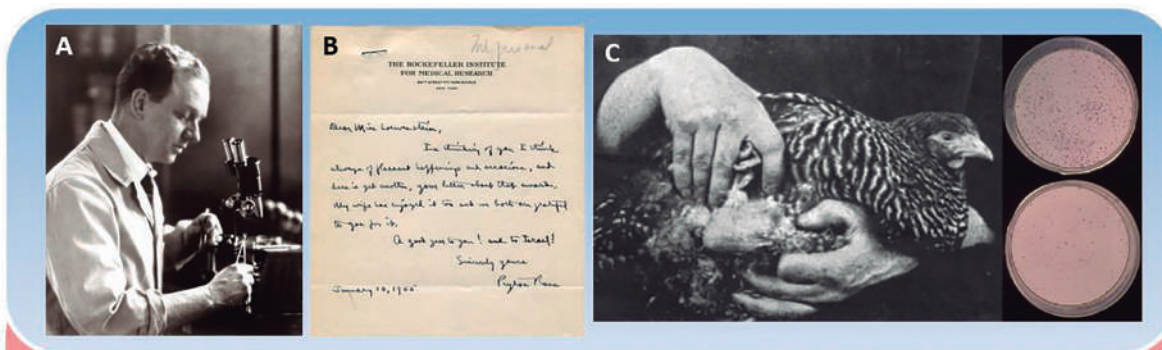
1889

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

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



A. William Stewart Halsted fue cirujano en el Hospital Johns Hopkins en Baltimore, Maryland, a fines del siglo XIX y principios del XX. Cuando se inauguró este centro en 1889 Halsted fue designado como profesor de cirugía, a pesar de su marcada adicción al opio y a la cocaína, sustancia con la que experimentó en el proceso de control del dolor. En 1894, Halsted publicó su proceso para tratar quirúrgicamente el cáncer de seno, un procedimiento al que llamó mastectomía radical (B). En el estudio que realizó, solo tres de las cincuenta mujeres que operó sufrieron una recurrencia del cáncer en el área operada. Solo una de esas recurrencias fue inoperable. Otros cirujanos de la época tenían tasas de recurrencia usando lumpectomías superiores al 80%. La mastectomía radical diseñada por Halsted eliminó el tejido glandular, el músculo pectoral subyacente, y los ganglios linfáticos de la axila (C) (Osborne MP. William Stewart Halsted: his life and contributions to surgery *Lancet Oncol*. 2007 Mar;8(3):256-65.).



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

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

1890

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

1894

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

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

1895

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

1896

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

1897

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

1899

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

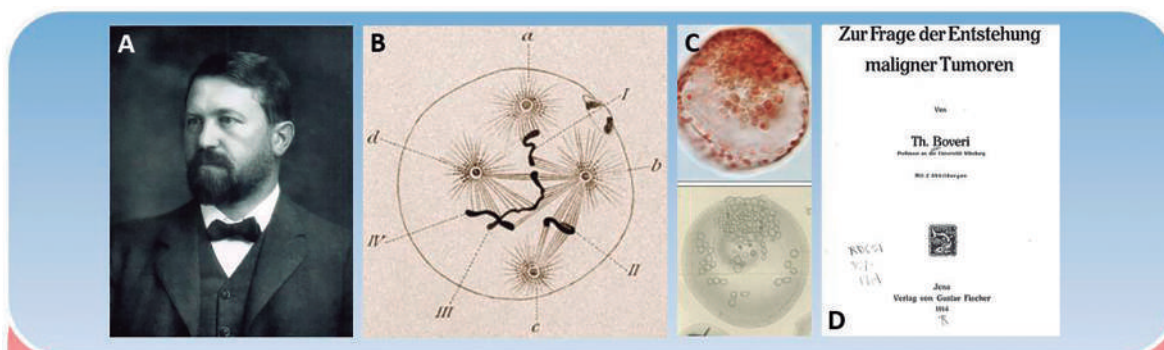
Siglo XX

1901

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

1902

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



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

1905

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

1910

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

1914

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

1915

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

1924

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

1927

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

1930

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

1933

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

1939

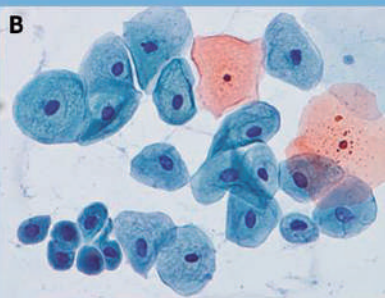
Charles Brendon Huggins, estableció la base para la terapia hormonal contra ciertos tipos de cánceres, proceso que logró a través de sus estudios sobre los niveles de andrógenos y el cáncer de la próstata en perros, con lo cual pudo determinar que las hormonas eran necesarias para el crecimiento de ciertos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

1941

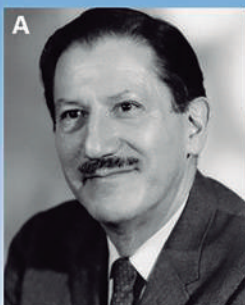
George Papanicolaou presenta su método para establecer el diagnóstico citológico del cáncer del tracto genital femenino.

1942

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



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



B 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

LOUIS S. GOODMAN, M.D., New York City
ALFRED L. GILMAN, M.D., New York City
WILLIAM J. GOSCHAU, M.D., Boston
JAMES E. WINTROBE, M.D., Boston
JAMES E. WINTROBE, M.D., Boston
JAMES E. WINTROBE, M.D., Boston

In a recent report the historical aspects of the use of 8-aziridinyl amines (nitrogen mustard) agents, administered by the treatment of certain diseases of the blood-forming organs were presented and the chemical, pharmacologic, toxicologic and animal experimental aspects of these compounds reviewed. The present study is related to that report for summary.

The present preliminary communication outlines the clinical use of nitrogen mustard agents in the treatment of lymphosarcoma, Hodgkin's disease, leukemia and a limited number of allied and miscellaneous disorders. In all 67 patients have been treated. These include 7 patients treated by Dr. S. J. Goschau and Alfred Gilman at the New Haven Hospital; 14 patients treated by Dr. M. Wintrobe and Margaret S. McLennan at the 5th Lake County General Hospital; 10 patients treated by Dr. J. Goodman, Portland, Ore. The types of disease treated are shown in the accompanying table. The youngest patient was 3 years of age and the oldest 76. The cases were approximately equally represented in the sexes. Twenty-six of the 67 patients are still alive and under observation at therapy.



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

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

1945

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

1946

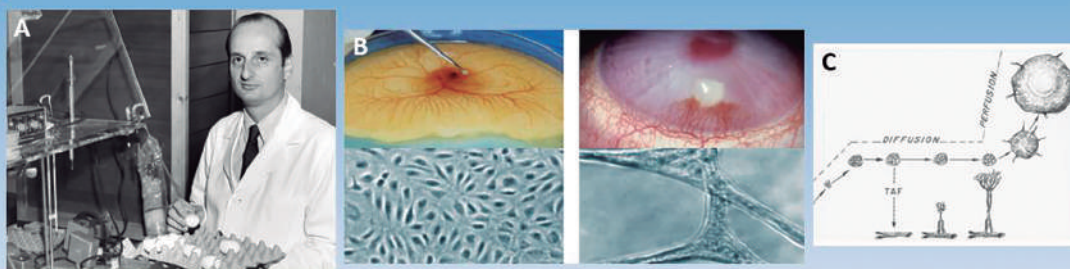
Se publica el primer estudio sobre el uso de mostazas nitrogenadas como agentes quimioterapéuticos contra la Enfermedad de Hodgkin, el linfoma y las leucemias. La investigación fue realizada por Louis Goodman y Alfred Gilman, que se dedicaron a la evaluación de diversos agentes químicos derivados de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

1951

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

1960

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



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

1967

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

1968

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

1959

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

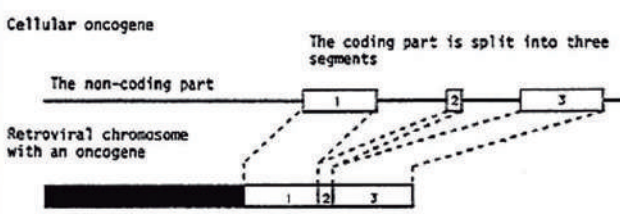
1971

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

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

1972

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



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

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

1973

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

1974

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

1976

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

1980

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

1983

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

1986

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

1988

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

1989

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

1993

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

1994

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

1995

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

1999

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

Siglo XXI

2003

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

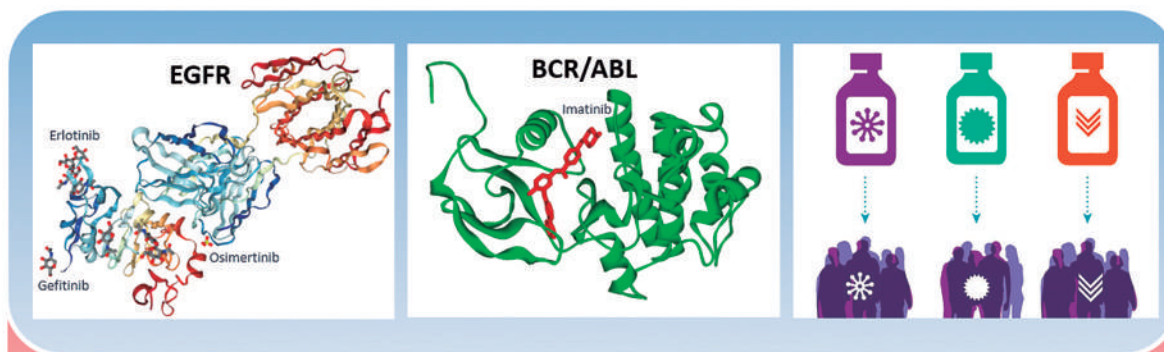
de cáncer. Este esfuerzo conjunto entre el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) y el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (NIHG) reunió investigadores de diversas disciplinas y múltiples instituciones.

2004

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

2006

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



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

2010

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

2011

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

2012

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

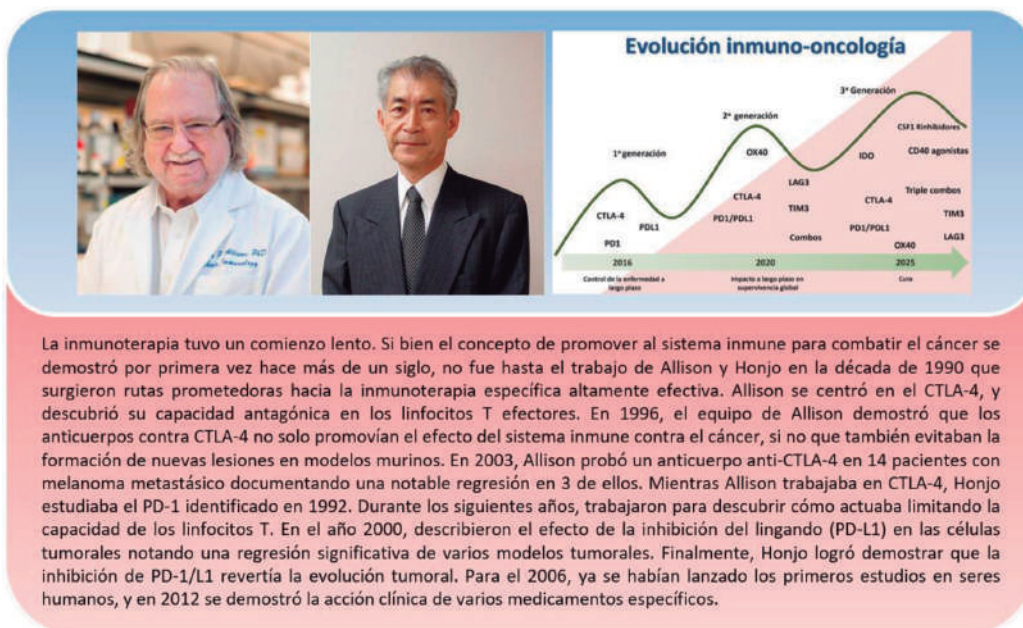
se desarrollan diferentes inhibidores (antagonistas) de puntos de regulación en la respuesta inmunitaria contra el tumor mediada por linfocitos T efectores (inhibidores de PD-1/L1 y CTLA4).

2014

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

2016

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



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

2017

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

2018

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

2019

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

Referencias

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

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

Recibido: Diciembre 10, 2020

Aceptado: Diciembre 16, 2020

Correspondencia:

Andrés F. Cardona

andres.cardona@clinicadelcountry.com