

## LA HISTORIA DEL CÁNCER Y EL CÁNCER EN LA HISTORIA

Virginia Abello<sup>1</sup>

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

Susan Sotang (1)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Referencias

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

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

**Recibido:** Marzo 24,2021

**Aceptado:** Marzo 25,2021

**Correspondencia:**

Virginia Abello  
*virginia.abello@gmail.com*