



Cáncer

El gran desafío

Franco Cavalli

Editorial Ciencias Médicas

Cáncer

El gran desafío

Cáncer

El gran desafío

Franco Cavalli



ecimed
EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

La Habana, 2012

Catalogación Editorial Ciencias Médicas

Cavalli, Franco.

Cáncer. El gran desafío / Franco Cavalli; trad. de la edición alemana por César Alfredo Hernández Travieso; pról. de Agustín Lage. ----La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2012.

157 p.: il., tab.

Neoplasias, Prevención de Enfermedades, Detección Precoz del Cáncer, Estadificación de Neoplasias, Terapias Complementarias, Cuidados Paliativos, Cooperación Técnica

QZ 200

Editons Favre SA, Lausanne, Suiza, 2009
Rotpunktverlag, Zürich, 2012

Traducido de la edición alemana
Krebs. Die Grosse Herausforderung

Traducción: *César Alfredo Hernández Travieso*
Edición, diseño interior y emplane: *Ing. José Quesada Pantoja*
Diseño de cubierta: *D.I. Meylín Sisniega Lorigados*
Corrección: *Lic. María Emilia Remedios Hernández*

© Franco Cavalli, 2012
© Editorial Ciencias Médicas, Cuba, 2012

ISBN: 978-959-212-809-5

Editorial Ciencias Médicas
Calle 23 No. 654 entre D y E, El Vedado
La Habana, Cuba, CP 10 400
Teléfono: 836 1893
Correo electrónico: ecimed@infomed.sld.cu
<http://www.ecimed.sld.cu>

Contenido

Veinte años de solidaridad Suiza-Cuba en salud pública/ VII

Prólogo

Comprender el desafío/ IX

Introducción/ XV

Capítulo 1

¿Qué es el cáncer?/ 1

Tumores benignos/ 3

Tumores malignos/ 4

Capítulo 2

Reseña histórica del cáncer/ 6

Causas sociales, naturales y relacionadas con el medio ambiente/ 7

Nuevos conocimientos y nuevos problemas globales/ 11

Capítulo 3

Causas del cáncer/ 16

Tumores hereditarios/ 18

Tumores esporádicos/ 20

Metástasis/ 27

Capítulo 4

Epidemiología y prevención del cáncer en los países industrializados/ 31

¿Qué es un cancerígeno?/ 33

Tabaco: esencialmente un riesgo condicionado al comportamiento, pero también un riesgo social/ 37

Alcohol: un riesgo puramente asociado al comportamiento/ 39

Un entorno de trabajo nocivo: esencialmente un riesgo asociado al medio ambiente/ 40

Infecciones: un riesgo entre el medio ambiente y el comportamiento/ 41

Alimentación, factores medioambientales, factores de comportamiento/ 42

Contaminación ambiental/ 43

Capítulo 5

¿Cómo se puede combatir el cáncer?/ 47

Prevención/ 48

Ejemplo de una campaña de prevención/ 52

Diagnóstico precoz/ 55

Formas de tratamiento/ 60

Citostáticos/ 64

Capítulo 6

Lentitud de la investigación terapéutica/ 68

Investigación pura/ 69

Investigación translacional/ 71

Investigación terapéutica/ 72

Desafíos futuros/ 80

Capítulo 7

Terapias alternativas y creencias populares/ 85

Capítulo 8

El cáncer en países en vías de desarrollo: un desastre anunciado/ 95

¿Qué se puede hacer? Una experiencia personal/ 102

La Mascota: un proyecto exitoso/ 104

Capítulo 9

Cuidados paliativos y eutanasia/ 113

Auxilio al suicidio y la eutanasia en Suiza y en otras partes/ 117

Capítulo 10

Algunos de los tipos de tumores más frecuentes/ 125

Cáncer de mama/ 125

Cáncer de próstata/ 132

Cáncer de intestino/ 137

Enfermedades hematológicas cancerosas/ 139

Leucemias/ 141

Linfomas/ 143

Mieloma múltiple/ 147

Capítulo 11

Algunas observaciones finales y conclusiones/ 149

Referencias bibliográficas/ 155

Veinte años de solidaridad Suiza-Cuba en salud pública

La asociación mediCuba-Suiza ha sido precursora en la solidaridad de Suiza con Cuba. Médicos y demás profesionales de la salud en Suiza se han interesado por el sistema y la práctica de la salud pública en Cuba, un tema de vanguardia de la Revolución Cubana. En el marco de la colaboración entre el Ministerio de Salud Pública y mediCuba-Suiza, profesionales de ambos países profundizan sus conocimientos, intercambian experiencias y avanzan juntos. Prueban formas novedosas de aprendizaje mutuo, realizan prácticas y enseñanzas, se encuentran y trabajan codo a codo en ambulatorios, quirófanos y clínicas.

Gran parte de este trabajo extraordinario, se le debe al profesor Franco Cavalli, uno de los fundadores de la asociación, en 1992. Cavalli no solo es un oncólogo de prestigio internacional, sino también un político y parlamentario suizo, muy comprometido con la cooperación internacional. De ahí no sorprende que él –redactando un libro en su especialidad– lo haga desde la misma perspectiva política e internacionalista: analiza el cáncer como fenómeno global, que concierne a todos, pero llama a los países ricos a asumir sus responsabilidades.

La Agencia Suiza para el Desarrollo y la Cooperación (COSUDE), tanto desde su sede como desde su oficina en La Habana, sigue con interés y simpatía el trabajo de mediCuba-Suiza, como expresión original de la solidaridad internacional. COSUDE intenta apoyar el trabajo de mediCuba-Suiza cuando hace falta, y lo ve como experiencia de la cual también ella aprende mucho.

A través de su acompañamiento y su apoyo financiero para hacer posible la presente publicación en español, COSUDE quiere felicitar a mediCuba-Suiza por sus 20 años, y a Franco Cavalli por su libro que en Cuba, con certeza, va a encontrar un público interesado, profesional y entusiasta.

REGULA BÄBLER
Directora Residente
Oficina de Cooperación Suiza en Cuba
Julio de 2012

Comprender el desafío

Lo primero que debe saber el lector al introducirse en este libro, es que tiene en sus manos un libro diferente.

Sobre cáncer se escribe mucho y cada vez más. Solamente en la base de datos MedLine pueden encontrarse más de 1,17 millones de citas bibliográficas relacionadas con este tema a partir del 2000. Los artículos periodísticos son probablemente aún más.

No obstante esa avalancha de información, el profesor Franco Cavalli nos ofrece aquí algo diferente. ¿Por qué? La respuesta está en el mismo título del libro: la noción de “desafío”, y no uno cualquiera de los grandes retos que ha tenido la ciencia médica, sino uno singularizado: “el gran desafío”.

Analizar un desafío y dibujar las líneas principales para enfrentarlo es un ejercicio de integralidad: no se trata de describir en detalle uno u otro de los componentes del problema, sino de apreciarlos todos de conjunto y en sus interacciones. Es lo que se propone Cavalli en su libro. El desafío del cáncer ocurre en tres planos: en las ciencias básicas, en las ciencias médicas, y muy especialmente en la interacción entre las ciencias médicas y las ciencias sociales, de donde deben surgir las bases científicas para una respuesta social organizada.

El cáncer es un desafío para las ciencias biológicas básicas porque los mecanismos por los que surge un tumor maligno están enraizados en los mecanismos fundamentales por los que surge y funciona la vida misma.

La vida es una forma superior de organización de la materia, cuyo rasgo distintivo es el “orden biológico”: la organización de las estructuras, la estricta regulación de su funcionamiento ante un ambiente cambiante y la reproducción fiel de ambas. El cáncer es un desmontaje de ese orden. Las células tumorales se reproducen con independencia de los controles que antes regulaban el tamaño de las poblaciones celulares, y migran a través de las estructuras del organismo, con independencia de las restricciones que antes garantizaban esas estructuras.

El estado ordenado y regulado es único. Los estados de desorden son muchos y a estos se llega por múltiples vías. No es extraño entonces que

existan cientos de tipos diferentes de tumores y una gran diversidad de mecanismos moleculares por los cuales las células tumorales escapan a los controles de proliferación, de localización y de diferenciación celular.

Comprender los mecanismos moleculares que originan los tumores malignos requiere comprender los mecanismos por los cuales se regula el funcionamiento de las células y de sus interacciones, es decir, comprender las bases moleculares de la vida. Cuando Rudolf Virchow con el uso del microscopio propuso en 1863 el origen celular del cáncer, las ciencias biológicas estaban muy lejos aún de contener los conocimientos necesarios para abordar el problema. De hecho, una pieza de conocimiento tan esencial como el rol del ADN en la transmisión de información biológica, no se obtuvo hasta 1944, más de 80 años después.

Otro aspecto del reto que plantea el cáncer a las ciencias biológicas deriva de que es un tipo de enfermedad que surge predominantemente en las etapas avanzadas de la vida. Como bien nos explica Cavalli en su libro, la longevidad de los humanos es un fenómeno reciente: la expectativa de vida pasó de 40 a 80 años en algunos países, durante los últimos dos siglos. Este es un lapso de tiempo muy breve, en términos evolutivos, y la evolución biológica no ha tenido tiempo ni vías para construir mecanismos de defensa que operen en las edades avanzadas. La selección natural, que opera por reproducción diferencial, fijando los caracteres biológicos que favorecen la reproducción, es esencialmente ciega a lo que sucede en la edad posreproductiva. La biología está aún lejos de comprender los mecanismos moleculares que determinan la cinética del envejecimiento.

Así, la comprensión de las causas del cáncer ha avanzado en paralelo al desarrollo de la biología celular y molecular, con una enorme zona de superposición entre ambos campos de la ciencia. A través de las páginas de este libro veremos varios ejemplos de este paralelismo.

El cáncer es un desafío para las ciencias médicas porque la metodología de la investigación clínica, tal como la conocemos, está mal adaptada al estudio de los fenómenos multicausales, y a la identificación de oportunidades de mejoras pequeñas. Toda investigación científica es un acto de “reduccionismo”: el científico aísla en sus experimentos los diferentes factores que pueden causar un resultado y los estudia uno por uno, identificando las causas protagónicas.

Albert Einstein decía que: “El gran propósito de toda la ciencia es cubrir el mayor número de hechos empíricos, por deducción lógica a partir del menor posible de hipótesis y axiomas”.

Esta estrategia reduccionista nos fue de gran ayuda en el enfrentamiento a las enfermedades infecciosas, identificando en cada una su causa microbiana y las acciones que podían modificar radicalmente esas causas, mas no funciona igualmente bien en las enfermedades crónicas no trasmisibles del adulto que responden a causas múltiples e interactuantes, cada una de las cuales adiciona un elemento de probabilidad, pero raras veces identifica una relación unívoca de causa-efecto. Los factores causales en estas enfermedades son más bien “factores de riesgo” que “causa directa” en el sentido que este concepto tiene en las ciencias físicas. Hay un gradiente de protagonismo entre los diferentes factores, según el riesgo que aportan, y el límite de riesgo a partir del cual se justifica una intervención social será, sin dudas, dependiente del contexto cultural y de valores de cada sociedad.

La consecuencia para la investigación médica es la necesidad de identificar múltiples intervenciones, cada una de las cuales nos aporta un pequeño paso de avance, y un avance algo mayor con las intervenciones combinadas. La medicina moderna en la era de las enfermedades infecciosas nos aportó intervenciones simples (una vacuna, un antibiótico), capaces de producir un impacto mayor en la incidencia y la mortalidad. Los avances en la oncología no han ocurrido de esta manera, y no es de esperar que ocurran así.

La metodología de la investigación médica ha tenido que desarrollarse, estructurarse y complejizarse para enfrentar esta realidad, y veremos también a través de este libro, un segundo paralelismo entre los avances en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer, y los progresos en las metodologías de la investigación epidemiológica y del ensayo clínico.

El cáncer es un desafío para el carácter social de las ciencias médicas porque evidencia los determinantes sociales de la incidencia y la mortalidad, y también del éxito o el fracaso de las intervenciones humanas sobre estas enfermedades. En este aspecto el libro de Cavalli es especialmente ilustrativo. Guiado por la profunda motivación social del autor y su preocupación por ese llamado “tercer mundo” donde vive el 85 % de la humanidad, nos ilustra las relaciones entre la incidencia y la mortalidad por cáncer, y la situación socioeconómica de las poblaciones.

En el campo de la prevención, si bien tenemos causas identificadas (tabaquismo, alcohol, infecciones, hábitos nutricionales, conducta sexual de riesgo y otras) que explican una parte importante de la inci-

dencia del cáncer, el control de estas causas requiere la modificación de la conducta humana, y un contexto socioeconómico que la haga posible, pues tal como nos expresa Cavalli en su texto, el cambio en el comportamiento humano es más un problema social que individual.

En el campo del diagnóstico temprano de la enfermedad, disponemos hoy de técnicas (citología de cuello uterino, mamografía, colonoscopia y otras) que podrían trasladar una parte importante del diagnóstico hacia las etapas donde la curación es posible; pero la transformación de esta potencialidad en impacto real en la salud requiere en muchos países un rediseño de la interacción entre las poblaciones y los sistemas de salud, que garantice la cobertura poblacional de estas intervenciones sanitarias, y más aún, la participación directa de la población en su implementación. En el campo de la terapéutica, el surgimiento de nuevos procedimientos de radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia ha sido el resultado de las ciencias biológicas y médicas, pero el acceso universal de las poblaciones a estas posibilidades de tratamiento es un problema social, que requiere estudio y voluntad política.

El libro nos ilustra cómo el mundo entero, si se hace excepción de Estados Unidos, Europa y Japón, emplea solamente el 5 % de todos los medicamentos antitumorales, y hay más de 30 países donde no existe un solo equipo de radioterapia.

Es este escenario complejo de factores biológicos, médicos, psicológicos, sociales y políticos interactuantes, el que nos señala el libro desde su título, al identificar el cáncer como “el gran desafío”.

¿Podemos enfrentar el desafío? El libro también se plantea esta pregunta y nos brinda datos sobre los avances en el control del cáncer, y las tendencias a la reducción de las tasas de mortalidad que han comenzado a hacerse evidentes en algunos países. Los incrementos en las tasas de supervivencia en diferentes tipos de cáncer, lo van transformando paso a paso en una enfermedad crónica, compatible con años de vida y con buena calidad de vida. Esta combinación de aumento de la incidencia y reducción de la mortalidad implica un incremento constante de la prevalencia, la cantidad de personas viviendo con la enfermedad, y los sistemas de salud tendrán que ser capaces de reaccionar a esta realidad. Una transformación análoga ocurrió con la diabetes mellitus tipo I después de la introducción de la insulina a principios del siglo xx, y con el sida después de la introducción de las drogas antirretrovirales a principios del siglo xxi.

La entrada en la farmacopea oncológica de los productos de la biotecnología (anticuerpos monoclonales, citoquinas y vacunas terapéuticas) debe ayudarnos a consolidar esta “transición a la cronicidad”, incluso en el cáncer avanzado. El libro nos ofrece ejemplos concretos que ilustran que esta transición es posible, siempre que podamos crear las condiciones socioeconómicas que permitan el amplio acceso de la población a estos productos de alta tecnología.

La identificación y el análisis de señales de avance en el control del cáncer es esencial, pues para convertir en prioridad el enfrentamiento a un problema de salud no basta la comprensión de que el problema es importante; es necesario que el problema sea también “vulnerable”, es decir, modificable por la intervención social organizada. Es esta combinación entre el incremento de la incidencia cruda (relacionada con el envejecimiento de la población), y la percepción de vulnerabilidad, la que ha colocado el cáncer en los últimos años en el centro de los objetivos y las tareas de la salud pública. La Organización Mundial de la Salud definió por primera vez la lucha contra el cáncer como una prioridad en el 2005.

Un programa de control del cáncer es una acción de salud poblacional que va más allá de la satisfacción de la demanda de servicios de salud, pues se propone modificar indicadores objetivos a escala poblacional, a través de intervenciones científicamente fundamentadas.

El control del cáncer es posiblemente la intervención más compleja que los sistemas de salud han debido enfrentar: demandante de acciones simultáneas de educación, prevención, diagnóstico, desarrollo terapéutico, participación social, contexto jurídico, investigación científica, y otras; llena de interacciones no lineales entre las diversas intervenciones, la tarea escapa a todo intento de simplificación. El control del cáncer será cada vez más, como en otras etapas fue la mortalidad materno-infantil, un “indicador agregado” de la madurez de los sistemas de salud.

En Cuba, precisamente donde se lanza esta edición en idioma español del libro de Cavalli, una vez alcanzada la esperanza de vida de 78 años, reducida la mortalidad infantil a cifras inferiores a 5 por 1 000 nacidos vivos, con una mortalidad por enfermedades infecciosas (incluido el sida) por debajo de 10 por 100 000 habitantes, el cáncer ha pasado a ser la segunda causa de muerte, la primera causa de años de vida perdidos, y el principal obstáculo que se interpone al objetivo de sobrepasar la esperanza de vida de 80 años.

El libro nos ayuda a identificar las intervenciones que actualmente, con el conocimiento que disponemos, pueden tener un impacto grande en la reducción de la mortalidad por cáncer. Estas deben ser las prioridades para la acción. Pero el libro también nos ayuda a identificar los “vacíos de conocimiento” que existen todavía para articular intervenciones efectivas, y estos deben ser las prioridades para la investigación científica.

La estrategia de salud y la estrategia de investigación en salud, deben asumir el desafío de manera integral. Y será imprescindible el esfuerzo y la participación de todos. Esta no es una tarea solamente de expertos en uno u otro componente del problema, sino de la sociedad en su conjunto, que debe ser comprendida y asumida por muy diversos actores sociales y por toda la población. Compartir el conocimiento con el público no es solamente un imperativo moral, es también un requisito para la eficacia en las acciones de salud.

A eso nos ayuda este libro. No es un libro sobre los últimos avances de la ciencia, exclusivo para especialistas. Está escrito en un lenguaje directo, que todos podemos entender. Pero tampoco es un libro de “divulgación científica” de los que buscan acceso al público a través de la simplificación. Es un libro que apunta a las interacciones entre las ciencias básicas, las ciencias médicas y las ciencias sociales, para una respuesta social organizada y efectiva al desafío del cáncer.

Con una trayectoria personal de oncólogo asistencial, investigador médico, directivo de instituciones médicas y científicas, Presidente de la Unión Internacional Contra el Cáncer, Diputado al Parlamento de su país, e impulsor y protagonista de iniciativas sociales en varios países, el profesor Cavalli puede aportarnos una excelente perspectiva abarcadora de los aspectos científicos, médicos y políticos de esta batalla. Muy pocos pensadores tienen la posibilidad de una visión de conjunto tan integral.

Es precisamente lo que necesitamos. Este libro nos ofrece un instrumento para la acción. Y lo vamos a usar.

DR. AGUSTÍN LAGE DÁVILA
*Centro de Inmunología Molecular,
La Habana, Cuba,
Julio de 2012*

Introducción

Cuando se me pidió escribir un libro sobre el cáncer, estuve largo tiempo meditando la mejor forma de enfocar este tema. No cabe duda que el tema *cáncer* para el público en general, que al igual que antes conoce poco sobre las verdaderas dimensiones del problema, resulta de interés. En los medios de comunicación sobre todo se habla del cáncer cuando una personalidad del mundo del espectáculo o de la política o alguna otra celebridad contraen la enfermedad. En estos casos se emplean mayormente tonos de lamentaciones y los lectores no aprenden prácticamente nada nuevo sobre la enfermedad.

Con frecuencia la prensa hace referencia a la enfermedad con gran estruendo, cuando informan sobre el descubrimiento de un grupo de científicos o de un especialista que pudiera significar un paso decisivo en la solución definitiva del problema. A menudo son los propios investigadores, los que se aprovechan de esta cómoda plataforma –los medios de comunicación– para presentar de forma exagerada los resultados de sus investigaciones, también lo hacen a menudo con el fin de lograr mayores ingresos. De esta forma no solo contribuyen a crear ilusiones, sino también decepciones. Por lo tanto, no es de extrañarse que el público pregunte a menudo, por qué todos estos grandes anuncios no se materializan en verdaderos progresos y por qué aún estamos tan lejos de una solución definitiva. Naturalmente, no es tarea de los artículos en las revistas especializadas, inaccesibles para la mayoría, ampliar los conocimientos generales acerca de la enfermedad.

Como es mi deseo demostrar en este libro, en la medicina realmente se hacen progresos, aunque quizás de forma más lenta que lo que se desea, y sobre todo más lentamente que lo que estos artículos, ni particularmente confiables ni profundos, pretenden hacer creer. Desde este punto de vista el cáncer continúa siendo un gran desafío, no obstante, en su conjunto nos acercamos paso a paso y cada vez más a nuestra meta. Esto es lo que quisiera transmitir, y me he decidido a proceder de forma similar a como lo he hecho en las innumerables conferencias públicas que he dictado en mis casi 40 años de carrera como oncólogo.

A menudo hablo públicamente sobre el cáncer, en particular en los pueblos o en la periferia, donde es más fácil despertar interés que en

las ciudades, donde sus habitantes se encuentran bajo estrés y desbordamiento de información y a menudo no tienen deseos ni tiempo para dirigirse a algún lugar a escuchar a un orador. La forma de proceder en mis conferencias es siempre la misma: primeramente trato de explicar qué es el cáncer, cómo surge y cómo se desarrolla. Después hago un resumen histórico de la enfermedad y sus cambios en el transcurso de los años, y le dedico particular atención a la frecuencia y tipología de los tumores en la actualidad. Entonces describo brevemente los aspectos en los que se concentra actualmente la investigación y a continuación paso a las diferentes terapias. Aquí explico en cuáles tumores la medicina ha hecho grandes avances en los últimos 40 años y en cuáles, por el contrario, solo se ha avanzado poco. Mientras animo al público a formular preguntas, menciono también los grandes problemas éticos que están unidos a los desafíos del cáncer: ¿Se les debe decir la verdad a los enfermos? ¿Cómo se debe empezar el tratamiento? ¿Cómo se debe proceder en la fase final de la enfermedad? Después me dirijo con más detalle al aspecto de cuáles son los problemas más difíciles a los que se enfrentan diariamente los médicos al tratar de vencer la enfermedad conjuntamente con los pacientes y en esto me baso principalmente en mi experiencia personal, lo mismo he tratado de hacer en este libro.

Personalmente estoy convencido de que los médicos, investigadores y científicos tienen la obligación de emplear una parte de su tiempo en compartir sus conocimientos con el público y esto es, en una manera comprensible. Nadie tiene derecho a encerrarse en una torre de marfil, pues de ser así estaríamos poniendo en peligro, cuestión que lamentablemente sucede a menudo, el apoyo que gozamos del público y con ello quizás también el futuro de nuestro trabajo.

Este libro, por lo tanto, es en cierto modo un resumen escrito de lo que generalmente trato de transmitir al público de forma oral. Aunque así existe el peligro de repetirme, no obstante, espero, en cambio, poder ofrecerle al lector cierta relación directa y una buena dosis de espontaneidad. Ahora le corresponde a usted decidir si lo he logrado.

FRANCO CAVALLI
Bellinzona
Agosto de 2010

¿Qué es el cáncer?

La palabra *cáncer* proviene del griego *karkinos* y del latín *cancer*, los que designan al animal; en la medicina el cáncer, que toma su presa con las tenazas, sirve como símbolo para la enfermedad. También la “enfermedad centenaria” denominada *cáncer* era considerada antiguamente como una enfermedad incurable de causa desconocida. En el lenguaje científico se emplea *cáncer* como sinónimo de carcinoma, aun cuando esta expresión se refiere en realidad solo a tumores que se desarrollan del epitelio (tejido de cubierta y de glándulas). Como esto es válido en la mayoría de los casos, se emplea el término *Pars pro Toto*. Sin embargo, algunos tipos de cáncer surgen en el sistema sanguíneo, como las leucemias y los linfomas, o tejidos de soporte de órganos, por ejemplo, músculos. El nombre científico de estos últimos tipos de tumores es sarcoma.

Cuando se dice cáncer, se refiere actualmente a un tumor maligno. La voz latina *tumor* significa hinchazón. La hinchazón es una característica típica de inflamación; en medicina se emplea el término *tumor* también en relación con los cinco síntomas principales de la inflamación: *tumor, dolor, calor, rubor y functio laesa*. Generalmente una inflamación sirve para reparar un daño que ha sufrido nuestro organismo en algún lugar, por ejemplo, como consecuencia de una quemadura o una contusión. Tan pronto como haya sanado el lugar, desaparece la inflamación, excepto cuando esta, como en el caso del reumatismo, sea crónica.

Por consiguiente, un tumor es una hinchazón o una tumefacción, un aumento indeseado de masa no inflamada que tiene lugar debido a una multiplicación anormal de células dentro del tejido normal de nuestro organismo. Una masa que crece de forma continua porque a partir de cierto momento, de determinadas células similares entre sí (en la medicina se habla de células monoclonales) surge mayor cantidad de nuevas que las que mueren. Si la masa permanece encerrada en una especie de “bolsa” se trata entonces de un tumor benigno. Si por el contrario, esta penetra en los órganos que la rodean y sobre todo si pueden

formar pequeños brotes (metástasis) entonces el tumor es maligno. Esta masa no inflamada surge debido a un mal funcionamiento de nuestro reloj biológico, que en la edad adulta ayuda a mantener el equilibrio entre las células de nuevo surgimiento y las que mueren.

Para esta disfunción existen varias causas posibles: por lo menos la mitad de los tumores tienen su origen en sustancias tóxicas y en agentes patógenos externos como el tabaco, el alcohol, la alimentación errónea y los virus. Como veremos más adelante también los factores genéticos y la casualidad desempeñan una función importante.

Los tumores existen desde la era prehistórica, sin embargo, su tipología ha cambiado. Determinados tipos de tumores han desaparecido, por ejemplo, una forma de cáncer de piel que era típica de los limpiadores de chimenea, o por lo menos han disminuido en gran medida en el occidente, como por ejemplo, el cáncer de estómago, ampliamente difundido en la antigüedad, gracias a la aparición de los refrigeradores. En nuestras latitudes, debido a un evidente mejoramiento, sobre todo de la higiene íntima masculina, ha disminuido también el cáncer de cuello uterino. Otros tipos de tumores, por el contrario, como el de pulmón, el de mama y el intestinal, son en la actualidad más frecuentes.

Los tumores pueden aparecer a cualquier edad, sin embargo, su frecuencia es mayor a medida que aumentan los años de vida. Según nuestro nivel de conocimientos, la esperanza de vida en el tiempo de los romanos disminuyó probablemente como consecuencia de la urbanización progresiva. Hasta mediados del siglo XIX la expectativa de vida promedio no sobrepasaba los 35 hasta 40 años, y así naturalmente el cáncer no era tan frecuente. La causa de esta escasa expectativa de vida eran las precarias condiciones higiénicas, solo con el mejoramiento de la situación sanitaria comenzó a aumentar la expectativa de vida.

Nuestra resistencia inmunológica es cada vez más débil según aumenta la edad: este es uno de los motivos de por qué los tumores son cada vez más frecuentes. Sin embargo, por lo general nuestro organismo está menos preparado contra los tumores que para otras determinadas enfermedades. ¿Por qué? Probablemente porque la mayor parte de los tumores aparece después de la edad de procreación y por lo tanto no representan ningún peligro para la conservación de la especie humana. ¡Si nuestra defensa contra las enfermedades infecciosas fuera tan débil como contra el cáncer, entonces la raza humana se hubiera extinguido hace mucho tiempo!

De país en país la frecuencia de los distintos tipos de tumores es distinta, aun cuando estas diferencias, como consecuencia de los movimientos migratorios se hubieran desvanecido paulatinamente: así, por ejemplo, los japoneses que en segunda generación* viven en Estados Unidos, enferman más bien de cáncer intestinal que del típico cáncer de estómago en el país del sol naciente. La aparición más frecuente de tumores de cáncer de estómago en Japón está relacionada con la alimentación, sobre todo con la utilización de sal en la conservación de pescado y con algunos otros alimentos. Debido a la globalización, la epidemiología cambia en la actualidad mucho más rápidamente a como lo era en el pasado.

Tumores benignos

Un tumor benigno no es otra cosa que una masa que surge sin motivo alguno en cualquier parte de nuestro cuerpo. Esta se encuentra envuelta en una membrana, por eso no penetra en el tejido adyacente, y al contrario del tumor maligno que se ramifica, no forma ninguna metástasis. Benignos son, por ejemplo, los lunares sobre la piel (que no obstante, en determinados casos pueden convertirse también en tumores malignos) o lipomas, esto es, pequeños grumos de grasa debajo de la piel. Con una operación estos pueden ser eliminados fácilmente. Los lunares no eliminados deben ser bien observados, porque pueden convertirse en un tumor maligno.

Mientras que un tumor maligno puede propagarse y formar metástasis, un tumor benigno no se propaga en el organismo. No obstante, benigno no siempre significa que no sea peligroso, algunas veces también pueden conducir a la muerte. Esto es, por ejemplo, el caso de determinados tumores benignos en el cerebro, que debido a su situación delicada, aproximadamente en la base del cerebro, no pueden ser operados. Lo mismo es aplicable también para determinados tumores en el corazón, que no siempre pueden ser extirpados.

La mayoría de los tumores benignos pueden ser curables por medio de una operación, por lo menos mientras no se transformen en un tumor maligno, que en el caso normal es bastante raro y solo puede llegar a serlo después de algunos años.

* Son los descendientes de japoneses que emigraron a Estados Unidos (nota del traductor).

Tumores malignos

Este tipo de tumor, también llamado carcinoma, en la ciencia, penetra en los órganos adyacentes o forma metástasis, que pueden invadir el organismo completo. ¿Qué es metástasis? Metástasis son pequeñas excrescencias que se desprenden del tumor principal y se mueven por el cuerpo a través del sistema circulatorio o linfático, hasta que se establecen en un determinado lugar y allí crecen, por ejemplo, en el caso de cáncer del intestino grueso (carcinoma de colon) sucede esto preferentemente en el hígado. Si un tumor no genera metástasis, no se trata de un tumor maligno.

En muy raras ocasiones aparecen tipos de tumores que son designados como “semimalignos” y pueden propagarse, sin embargo, no forman metástasis. Estos no son siempre curables. Un tumor puede causar metástasis a partir de determinada magnitud, por lo general, a partir de 1 millón de células que corresponde a una masa tumoral de 1 mm^3 . Sin embargo, este permanece normalmente oculto a nuestros medios de diagnóstico, hasta que haya alcanzado 1 000 millones de células. El tiempo que transcurre hasta que un tumor crezca de 1 millón a 1 000 millones de células para así poder diagnosticar la enfermedad, corresponde a la ventaja de tiempo que la enfermedad siempre tiene frente a la ciencia (véase Fig. 5.1). Si estuviéramos en condiciones de localizar masas de células cancerosas antes de que alcancen el millón de células, entonces los tumores malignos serían casi siempre curables. Por lo menos esto se logra a menudo en el caso de cáncer de cuello uterino, donde un frotis vaginal es suficiente para identificarlo bajo el microscopio, aun cuando sean menos de 1 millón de células.

En la fase inicial un cáncer maligno crece mucho más rápidamente que después. Es por eso que en este momento la quimioterapia es efectiva. Como explicaré más adelante, la quimioterapia ataca sobre todo las células malignas de rápida reproducción. A menudo, con el tiempo disminuye la velocidad de crecimiento de un tumor o incluso se detiene, pues mientras mayor es un tumor, más difícil le será autoabastecerse suficientemente. Las masas tumorales contienen pocos vasos sanguíneos, y además también a menudo “mal formados”, de modo que algunas zonas del tumor, cuando sea más grande, no serán irrigadas lo suficiente. Algunas veces, incluso, ocurre “necrosis” en zonas, es decir, mueren.

Algunos tumores crecen muy lentamente, otros mucho más rápido. Una unidad de medida es el llamado *tiempo de duplicación*. La leucemia infantil, por ejemplo, es un tumor de crecimiento muy rápido y duplica su masa en uno o dos días. En otros tipos de tumores, como los sarcomas, esto dura, por el contrario, varios meses. Dicho de forma breve, los tumores reaccionan mejor a una quimioterapia, mientras más agresivos son. En el caso de formas de cáncer muy agresivas no existen etapas intermedias: o bien el paciente sana inmediatamente o muere dentro de poco tiempo.

Reseña histórica del cáncer

El cáncer ha existido siempre y en todas partes del mundo. Momias peruanas y diferentes huesos fosilizados en África, que datan de hace 5 000 a 6 000 años, presentan huellas de cáncer. Ya alrededor del año 3500 a.C. se describieron en rollos de papiro egipcio determinados tumores, por ejemplo, en el pecho.

En la medicina griega y romana se mencionan también enfermedades que se corresponden con las formas del cáncer actual. Así, la primera definición de la enfermedad se le agradece a Hipócrates (460-370 a.C.). Él la nombró *karkinos*, siguiendo el ejemplo del crustáceo. El físico romano Aulus Cornelius Celsus (25 a.C.-50 d.C.), autor de *De re medica* y conocido por sus estudios sobre el origen de *tumor, calor y dolor*, pero también porque trabajó con remedios opiáceos, llevó más adelante la teoría de Hipócrates respecto al tema del cáncer y empleó por primera vez la designación latina *cancrum*. A él le siguió el médico griego Galeno de Pérgamo (129-216 d.C.), nacido en la actual Bergama en Turquía, en su libro *De naturalibus facultatibus* clasificó como cáncer a la maligna y ácida *bilis negra*. Ya Hipócrates había designado enfermedades como funestas que tienen su origen en la bilis negra. Para Galeno, que vivió en Roma desde el 162 d.C. y cuyas concepciones se mantuvieron en la medicina europea durante más de 1 000 años, el *cáncer* era “un tumor muy similar a la forma de un cangrejo. Al igual que las patas del animal a ambos lados del cuerpo, así salen las venas del tumor, que en su forma se parecen al cuerpo del cangrejo”.¹ El *Oxford Dictionary* señaló como el empleo más temprano de la voz inglesa *cancer*, aproximadamente en el año 1000 d.C.

Unos 1 500 años después de Galeno, en el siglo XVII, el filósofo francés René Descartes (1596-1650) y el astrónomo italiano Galileo Galilei (1564-1642) retomaron de nuevo la teoría, según la cual el cáncer es una “enfermedad general”. Descartes señaló la linfa como el principal causante del *male oscuro*, en lugar de la bilis negra. Este es el fluido corporal donde el tumor tiene su origen, y puede coagularse con relativa rapidez en uno u otro lugar en el organismo y generar un cáncer localizado y claramente delimitado.²

La frecuencia de los distintos tipos de tumores se diferenciaba de época en época y cambiaba paralelamente respecto a la sociedad. El médico holandés Erasmus de Rotterdam (1466-1536) ya en el siglo XVI describió el cáncer de pulmón de los mineros. Como en aquel entonces aún no existían los cigarrillos, solo enfermaban a consecuencia de ello. En la actualidad el cáncer de pulmón es la forma de cáncer de mayor propagación a escala mundial.

En 1775 el cirujano inglés Percival Pott (1713-1788) en un estudio sobre tumores de escroto en los jóvenes deshollinadores de chimeneas, logró demostrar que una sustancia química, en este caso restos de carbón no quemado en el hollín, después de un contacto prolongado con la piel, podía desarrollar cáncer. Debido al calor y al escaso espacio los jóvenes deshollinadores de chimeneas entraban desnudos en los conductos de humo. En vista de ello, Percival Pott es considerado como el precursor de la epidemiología del cáncer y de la investigación de los factores ambientales de agentes patógenos del cáncer. Aunque expuso abiertamente las consecuencias dañinas para la salud que tenían estas condiciones de trabajo, no fue sino hasta 1840 que se prohibió el trabajo de deshollinador de chimeneas para jóvenes menores de 10 años.

Causas sociales, naturales y relacionadas con el medio ambiente

Siempre ha existido, y todavía existe, gran resistencia en contra de la eliminación de las causas de enfermedades relacionadas con el medio ambiente, aun cuando desde hace tiempo era conocido que estas, por lo menos en parte, eran o son responsables de los tumores.

El primer gran científico que consideró al cáncer como una “enfermedad social” que era atribuible a una serie de factores, entre estos la forma de vida, y que investigó los efectos del medio ambiente y también los factores genéticos, fue Rudolf Virchow (1821-1902); este importante patólogo alemán no es solo conocido por sus investigaciones en este campo, sino también debido a su compromiso social público. Él consideraba la medicina como una ciencia social y la política como medicina en general, por eso creía que solo el cambio social y político hubiera podido asegurar el avance de la medicina.

Especialmente interesante, pero a menudo también chocante, es observar hasta qué punto y por cuánto tiempo las élites de poder económico son capaces de impedir la eliminación de los factores cancerígenos del medio ambiente.

Un ejemplo evidente de ello es la historia del asbesto (del griego: *indestructible*), concepto genérico para materiales naturales, cuya particularidad es la estructura fibrosa. El asbesto es extremadamente resistente al calor, así como a muchas sustancias químicas y tiene, además, una capacidad de aislamiento eléctrico y térmico muy alta. Por ese motivo fue considerado por mucho tiempo como un recurso industrial milagroso. Lo peligroso de este es el polvo fino que puede surgir y que llega a los pulmones por la respiración. Ya desde 1950 se hablaba de la peligrosidad de este material y de que era responsable de la aparición de mesoteliomas, un tipo de tumor de tratamiento particularmente muy difícil y que se desarrolla en la pleura y con menor frecuencia en el peritoneo.

A pesar de eso, transcurrieron casi 40 años, y fueron necesarias toda una serie de luchas sindicales hasta que fue prohibido este mineral. Pero no ha sido así en todas partes. Aún en la actualidad muchos países industriales, Canadá, por ejemplo, se oponen a una prohibición total, a pesar de que sin duda alguna las fibras del asbesto son la causa de este tipo de tumor, que lleva a la muerte a miles de seres humanos.³

La relación entre el contacto con el asbesto y este tipo especial de cáncer de pulmón fue demostrada sin duda alguna a principios de la década de los 70. Así la empresa suiza Eternit decidió en 1976 prescindir de esta sustancia cancerígena en su producción, no obstante, la transición hasta una producción completamente libre de asbesto fue concluida solo en 1994. Debido a este empleo inadecuado del asbesto, el grupo Eternit suizo atrajo la atención internacional, lo que hasta el momento ha tenido consecuencias jurídicas solo en Italia. La liquidación del grupo, comenzada en Italia en 1986 –que pagó su tributo en forma de vidas humanas– fue concluida solo en enero de 2009.

No obstante, ya en el 2011 el fiscal de Turín, Guariniello, inició una investigación contra los propietarios de Eternit. Más de 2 000 demandas de indemnización fueron presentadas y los demandantes civiles parten del hecho que al menos unas 2 000 personas perdieron la vida después de la contaminación con asbesto y actualmente 800 aún se encuentran enfermas. En octubre de 2008 el fiscal investigador solicitó la apertura del proceso principal contra el industrial suizo de 64 años, multimillonario y antiguo propietario de Eternit, Stephan Schmidheiny, y el antiguo responsable del grupo en Italia, de 91 años, el barón belga Jean-Louis Marie Ghislain de Cartier. La fiscalía acusó a la dirección de Eternit Italia de homicidio imprudente repetido. Según la acusación, la

empresa tenía conocimiento de los efectos nocivos del asbesto sobre la salud, sin embargo, no tomó ninguna precaución para proteger a sus trabajadores. La fiscalía está convencida de que las normas de seguridad en relación con la inhalación de polvo y el empleo de máscaras de protección en las fábricas italianas no fueron cumplidas en lo absoluto. El proceso en contra de ambos acusados comenzó el 10 de diciembre de 2009 en Turín; el 13 de febrero de 2012, después de 66 comparecencias, fue dada a conocer la sentencia en ausencia de los acusados. Ambos fueron sentenciados a 16 años de prisión cada uno y pago de indemnización ascendente a millones. Las reacciones en Suiza resultaron muy divididas. Mientras el *Tages-Anzeiger* al día siguiente titulaba: “Este no fue un proceso espectacular”, aunque Raffaele Guariniello se desempeña como fiscal en Italia, la opinión de *NZZ* era otra: “Lucha de clases en Turín”, fue el expresivo título de su artículo. Esta opinión tan dividida refleja el hecho de que hasta ahora en Suiza no se había podido encontrar una solución satisfactoria para las tantas víctimas del asbesto y esto principalmente debido a la resistencia política del *lobby* de la industria. También internacionalmente la sentencia de Turín causó gran interés: así, por ejemplo, el titular de *Le Monde* del 15 de febrero a página completa: “Amiante: le procureur qui a fait tomber Eternit”. Si el “Asbest-GAU” (asbesto máximo accidente previsible),⁴ también tendrá consecuencias jurídicas en otros países del mundo, actualmente, no es previsible.

Sin embargo, indudablemente no siempre resulta fácil registrar con exactitud y de forma oportuna la relación de causa y efecto, es decir, de los factores potenciales cancerígenos externos y la aparición cada vez más frecuente de un determinado tipo de tumor. Recordemos que transcurrieron décadas hasta que se pudo establecer una relación segura entre el fumar y el cáncer de pulmón, aunque este es más fácil de demostrar, por ejemplo, que en el caso de las innumerables sustancias activas mucho más difíciles de cuantificar en el aire y en el agua. Transcurrieron décadas hasta que a finales de la década de los 70 –principios de la de los 80 gracias a las investigaciones del epidemiólogo inglés Richard Doll– se llegó a la conclusión indiscutible de una interrelación entre el fumar y el cáncer de pulmón. Ya desde la década de los 30 los investigadores alemanes hablaban de una relación entre la adicción al tabaco y los tumores de pulmón. Adolfo Hitler se había interesado por esta teoría y agradecemos al Führer nazi tanto por las primeras campañas contra el hábito de fumar como también por las primeras campañas

a favor de una alimentación sana. En esto no solo se trataba de evitar los tumores, sino también y sobre todo, el deseo del Führer de contribuir a la creación de la raza aria que debía ser mejor que cualquier otra. En fuentes históricas incluso se afirma que Hitler pasó la noche completa antes de la invasión a la Unión Soviética, mientras esperaba la confirmación de que había comenzado el ataque, discutiendo con Joseph Goebbels, su persona de confianza, sobre el mejor método de “anunciar la lucha” contra el cáncer en el Tercer Reich. Quizás este hecho histórico sea la explicación de por qué Alemania es hoy uno de los estados más reacios cuando se trata de adoptar leyes más severas contra el hábito de fumar.

Sin embargo, miremos nuevamente atrás: en el transcurso del siglo XIX, exactamente a partir de 1824, cuando se hicieron grandes progresos, gracias al descubrimiento del microscopio y al desarrollo de la histología, los investigadores lograron diferenciar los distintos tipos de tumores sobre la base de su estructura microscópica. Es decir, ellos pudieron clasificarlos de acuerdo con su morfología y preparar una lista válida hasta nuestros días. La mayoría de los científicos en aquel entonces –en su mayoría patólogos, cuya profesión comenzó con el desarrollo del microscopio– tenían el criterio de que solo existían pocos tipos de tumores, y que estos podían subdividirse en algunos grandes grupos solo ligeramente diferentes entre sí, que por lo tanto era probable que todos los tumores tuvieran un único origen, a lo sumo existían algunas variaciones en cuanto a la forma y el tamaño de las células. En otras palabras, se consideraba a los tumores como algo muy similar a una enfermedad infecciosa, cuya causa era aún desconocida.

De acuerdo con el patólogo alemán Julius Friedrich Cohnheim (1839-1884) las neoplasias tenían posiblemente su origen en restos aislados de células embrionales en los adultos. Para Rudolf Virchow, la causa de los tumores se encontraba en una inflamación crónica de los tejidos, esta teoría es aplicable aún en algunos casos, por ejemplo, en tumores de piel. El cirujano alemán Karl Thiersch (1822-1895), consideraba que los tumores eran una enfermedad degenerativa, debido a un desequilibrio entre diferentes tejidos adyacentes. Gracias al descubrimiento de tumores relacionados con la profesión de trabajadores que habían estado en contacto con determinados materiales, como alquitrán o parafina, fue posible aislar varios factores cancerígenos en el transcurso del siglo XX.

Muchas de estas teorías fueron relativizadas en la segunda mitad del siglo xx, cuando en la investigación se llegó a la conclusión de que la causa del cáncer son más bien procesos patológicos complejos que aparecen por diversos motivos. Los tumores se desarrollan, por lo tanto, debido a los efectos de sustancias activas químicas, hormonales, infecciosas o físicas, como radiaciones ultravioleta, y también debido a factores internos, hereditarios y la casualidad.

El concepto actual de que los tumores son un conjunto de muchas enfermedades, a menudo una tras otra, que tienen como origen diferentes y variadas causas, se remonta a 1919, cuando el patólogo americano James Ewing (1866-1943) en su libro *Neoplastic diseases* suplantó las teorías anteriores sobre el cáncer como una única enfermedad. Aunque la “Revolución” de Ewings tiene casi un siglo, lamentablemente en la población predomina aún la opinión de que el cáncer es una “única” enfermedad, lo que también es apoyado por los medios de comunicación. Esta falsa creencia provoca gran parte del pesimismo que predomina en la opinión pública.⁵ Cualquiera conoce de personas que han muerto de cáncer: si todos los tumores malignos representan la misma enfermedad, entonces es comprensible que cada paciente sienta inmediatamente temor existencial, cuando en su caso se le diagnostique una enfermedad tumoral. Por ese motivo, la primera expresión del médico es aclararle al paciente que precisamente “el cáncer no es cáncer” y que en la actualidad, el pronóstico de los numerosos tipos de tumores, es extremadamente diferente.

Nuevos conocimientos y nuevos problemas globales

La primera operación de cáncer descrita en la literatura científica fue realizada en 1881 por el cirujano alemán Theodor Billroth (1829-1894). El iniciador de la cirugía de vientre fue el primero en lograr la eliminación operativa de un tumor de estómago. En 1890 el cirujano americano William Stewart Halsted (1852-1922) efectuó la primera mastectomía o extirpación de mama debido a un tumor, mientras que el ginecólogo austriaco Ernst Wertheim (1864-1920) logró la primera histerectomía radical, o sea, extirpación del útero. Estas tres operaciones significan el comienzo del tratamiento moderno del cáncer.

Para la radioterapia, se tuvo que descubrir primero en 1920 la radioactividad, lo cual agradecemos al matrimonio francés, Pierre y

Marie Curie. Marie Curie, premio Nobel de Física en 1903, junto con su esposo y el también francés Antoine Henri Becquerel, y de Química en 1911, desarrolló el término radioactividad como escala de la capacidad de radiación del uranio. Durante la primera guerra mundial Marie Curie puso todo su empeño en el empleo de equipos móviles de radiografía, con cuya ayuda los soldados heridos pudieron ser mejor atendidos.

Las primeras quimioterapias, por el contrario, fueron utilizadas a mediados del siglo xx, cuando esta posibilidad fue descubierta más o menos de forma casual en investigaciones militares. El ejército de Estados Unidos trabajaba en la dosificación correcta de un nuevo gas neurotóxico para el caso de guerra, que contenía el llamado *gas mostaza*. Por error se escapó una pequeña cantidad de gas de uno de los depósitos y algunos soldados de la marina, en un barco de guerra lo habían inhalado, como consecuencia de esto la cantidad de glóbulos blancos de estos hombres jóvenes descendió dramáticamente, de lo que se concluyó que esta sustancia destruye las células que se dividen rápidamente. Este fue el principio de la quimioterapia, que en el primer momento fue empleada en la leucemia infantil. Su amplia aplicación se extendió hace solo unos 30 años atrás.

En la última década surgieron las inmunoterapias (anticuerpos y vacunas) y los llamados *medicamentos inteligentes*, que de forma dirigida deben destruir determinadas células enfermas, mientras que no afectan a las sanas. En el transcurso de los años las quimioterapias aplicadas de forma profiláctica después de una operación han llegado a ser poco a poco más suaves, menos agresivas, y por lo tanto, más tolerables por los pacientes.

En el 2002 se diagnosticaron en el mundo 11 millones de nuevos casos de cáncer (Fig. 2.1). De continuar esta tendencia creciente, hasta el 2030, según el desarrollo demográfico y social en nuestro planeta, habrá anualmente de 25 a 30 millones de nuevos pacientes de cáncer (Fig. 2.2).

Al contrario de una opinión extendida, los tumores no son más, una enfermedad que afecta principalmente a los países ricos: para el 2030 se diagnosticarán aproximadamente el 80 % de los nuevos casos en los países pobres. Como forma más frecuente de cáncer en la actualidad es el cáncer de pulmón, seguido por el de estómago y el de intestino. Sin embargo, la tipología de la enfermedad puede presentar grandes diferencias de país a país: así, en Mongolia, el 60 % de los tumores que ocurren en el hígado se deben a infecciones por el virus de la hepatitis.

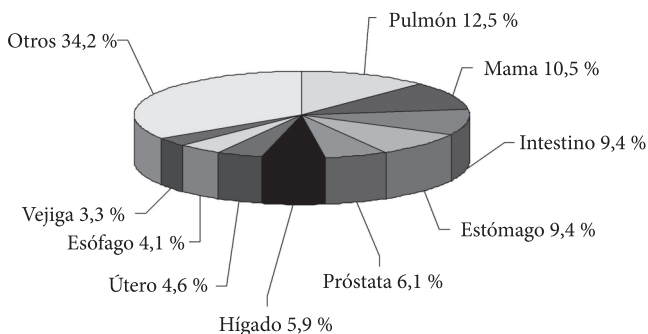


Fig. 2.1. Enfermedades de cáncer a escala mundial en el 2002 (11 millones de nuevos casos).

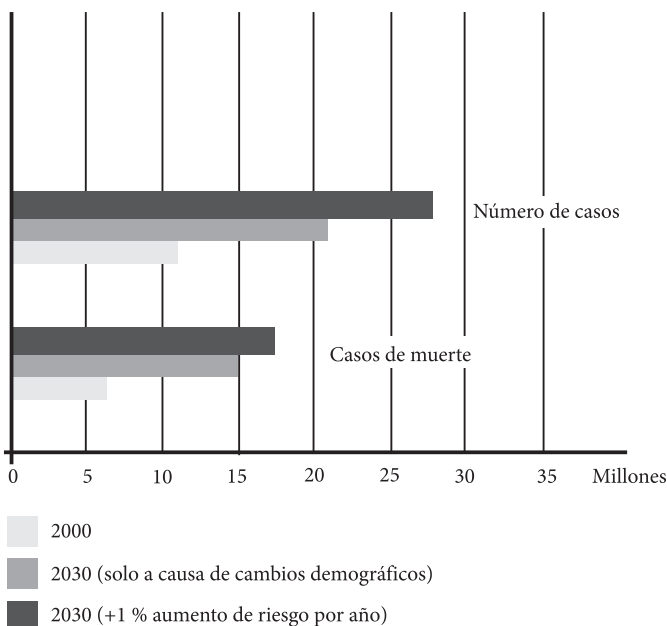


Fig. 2.2. Casos de cáncer, pronóstico hasta el 2030.

En la comunidad de los indios Mapuche, en los Andes, por el contrario, los tumores en la vesícula biliar constituyen la mitad de las enfermedades cancerosas, mientras que en la India, debido a la costumbre de no fumar el tabaco, sino mascararlo, son más frecuentes los tumores

en la boca. En Japón, debido a la alimentación y al elevado consumo de alcohol, el cáncer de estómago es la forma más frecuente.

También los factores medioambientales son determinantes. En los países industrializados las mujeres enferman a menudo de cáncer de mama, mientras que en los países en vías de desarrollo, debido a las precarias condiciones higiénicas, más bien son afectadas de cáncer del cuello uterino. Por su parte, el cáncer de mama se relaciona con una baja tasa de natalidad, nacimiento del primer hijo en edades avanzadas, y la ingestión de hormonas, todo lo cual, generalmente, no es aplicable para las mujeres que habitan en los países del sur.

El mundo entero, excepto Estados Unidos, Europa y Japón, consume el 5 % de todos los medicamentos contra el cáncer. En cambio, en Estados Unidos se aplican dos tercios de estos, donde solo tiene lugar el 18 % de las enfermedades de cáncer (Fig. 2.3). En el mundo faltan aproximadamente de 5 000 a 7 000 equipos de radiación y en 30 países, no hay siquiera uno solo de estos. Acerca de este problema solo se ocupa en el mundo la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), de la cual fui Presidente hasta agosto de 2008. Se trata de una organización central con 450 miembros, organizaciones públicas y privadas como las ligas contra el cáncer, centros de investigación y ministerios. La UICC se ha propuesto como objetivo combatir los problemas siempre subestimados por los gobiernos. Los gobiernos prefieren concentrarse en la lucha contra el sida, la tuberculosis y la malaria, aun cuando el cáncer causa la muerte a más personas que estas tres enfermedades juntas. De hecho, combatir el cáncer significa también luchar por mejorar, y en parte, reestructurar los sistemas sanitarios a nivel mundial: una tarea ante la que el Banco Mundial y los países miembros del G-8 prefieren cerrar los ojos. Sin embargo, el incremento de las enfermedades de cáncer es tan grande que aún se puede continuar haciendo lo imposible. En el 2005 la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su asamblea general, definió por primera vez la lucha contra el cáncer como prioridad. Es asombroso que haya tenido que transcurrir tanto tiempo hasta que la OMS haya reconocido esta urgencia. Sin embargo, también en esta organización como en el Banco Mundial, existe gran resistencia para tratar problemas que tienen que ver con el sistema de salud, sobre todo porque muchos gobiernos prefieren callar sobre esto. También los proveedores privados quieren conquistar, cada vez con mayor frecuencia, partes de estos mercados. ¡Y esto, incluso en África! Recientemente se

conoció que la Fundación del Sida invirtió muchos millones de dólares en el *Africa Health Fund* (Fondo de Salud para África) que quiere abrir hospitales privados en este continente que deben reportar cuantiosos beneficios a los diferentes inversionistas. Este desarrollo ha sido respondido por el jefe de redacción de la revista líder de medicina *Lancet*, con un comentario bastante crudo: “Con esto parece que el filántropo capitalismo se ha vuelto definitivamente loco”.⁶

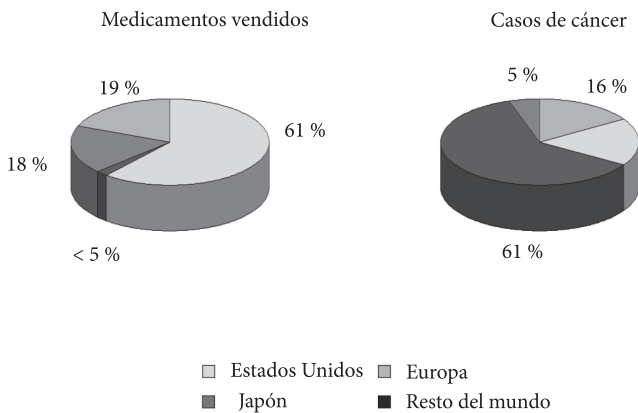


Fig. 2.3. Medicamentos contra el cáncer y casos de cáncer.

Los temas de salud a escala global en las relaciones internacionales son cada vez más importantes, el cáncer en las décadas venideras seguramente se convertirá en un aspecto central de la política exterior.⁷

Causas del cáncer

Aunque en los últimos años hayamos aprendido mucho acerca de las causas del cáncer, el rompecabezas aún no está completamente resuelto, así que hasta el momento no podemos afirmar que conocemos las causas de la enfermedad por completo. Esto también explica por qué circulan tantas teorías oscuras. Así sucedió antiguamente también con la tuberculosis, tan pronto como se descubrió que se trataba de una bacteria, todas las explicaciones anteriores resultaron nulas. En el caso del cáncer hay tantos tipos de tumores diferentes que también tienen que existir diferentes causas para estos. La mayoría de los tumores son atribuibles a varios factores, a excepción de los tumores hereditarios, para los que de acuerdo con la naturaleza solamente existe esta causa. No se puede olvidar que el cáncer a menudo no es otra cosa que una reacción normal, aunque excesiva, ante diferentes factores (por ejemplo, infecciones), que se escapan del control del organismo en un momento determinado. Por eso, vale la pena ocuparse otra vez de las semejanzas entre los procesos de inflamación, que son regulados por nuestro reloj biológico, y los tumores que pueden escaparse de este mecanismo de regulación.

Para una mejor comprensión observemos esto por medio de dos ejemplos. El linfoma de estómago es causado por una infección crónica (gastritis) con el germen *Helicobacter pylori* (de *píloro*, un órgano del aparato digestivo en la parte inferior del estómago). Este germen causa también úlceras y otros tipos de tumores en el estómago. Los linfomas son tumores del tejido linfoide, y esta clase de tejido no aparece en el estómago bajo circunstancias normales. Surge solamente cuando, como reacción ante una infección del *Helicobacter pylori*, penetran linfocitos externos que pertenecen a la familia de los glóbulos blancos. Debido a la infección, estos se multiplican con gran velocidad, sin embargo, son en consecuencia débiles y así vulnerables a las sustancias tóxicas que surgen de la reacción entre el *Helicobacter pylori* y los glóbulos blancos. El *Helicobacter pylori*, por lo tanto, posee la capacidad de producir sustancias oxidantes, que por su parte pueden causar defectos en el material

genético de los linfocitos. Estos defectos genéticos pueden conducir al desarrollo de células degeneradas que a su vez se convierten, algunas veces, en células tumorales. Con el diagnóstico precoz y un tratamiento exitoso con antibiótico es posible que el tumor desaparezca. Si por el contrario se espera demasiado tiempo, existe el peligro de que la infección conduzca a otras anomalías genéticas en los linfocitos, que sirvan de base al tumor, en este caso el crecimiento del tumor, a partir de un determinado momento, no depende directamente de la infección, sino que se desarrolla de forma autónoma. Una terapia sobre la base de antibióticos ya no es suficiente, se necesita una quimioterapia antitumoral. ¿Qué podemos aprender de esto? He descrito un proceso infeccioso que se convirtió en un tumor, esto sucede bastante a menudo, sobre todo en los países pobres, donde aproximadamente una cuarta parte de los tumores se producen a través de infecciones. Sin embargo, en este ejemplo también vemos el papel que desempeñan las diferencias individuales: en la ciencia esto se denomina *polimorfía del tumor*. Muchas personas son portadoras del *Helicobacter pylori*, sin embargo, solo pocas de ellas desarrollan un linfoma. Esto tiene que ver con el tipo de *Helicobacter pylori*, sin embargo, también y sobre todo con la reacción individual ante las sustancias tóxicas, que este germen genera. La mayoría de las personas pueden neutralizarlas sin que estas provoquen daños significativos.

El segundo ejemplo es el incremento masivo de los tumores malignos de piel, del melanoma que ha aparecido en los últimos 20 años, particularmente en la población de piel clara. Resulta evidente que este incremento guarda relación con una exposición más fuerte a rayos ultravioletas tanto naturales como artificiales. El riesgo está en dependencia de la edad, la intensidad de la dosis recibida, el tipo de piel, el momento y la duración de la exposición. En Australia, el riesgo para los inmigrantes blancos es muy alto, mientras que para los de piel oscura es casi cero. La piel blanca desde siempre ha sido más sensible a los rayos del sol. Sin embargo, hasta mediados del siglo xx no era usual broncearse la piel. Por consiguiente, el aumento del cáncer de piel tiene su origen en la interrelación entre la sensibilidad de la piel clara, el cambio de las costumbres y el hecho de que la radiación ultravioleta, debido a la disminución progresiva de la capa de ozono, se ha hecho más intensa. Una inflamación crónica, por ejemplo, a consecuencia de quemaduras del sol puede convertirse con los años en un tumor. También como con el *Helicobacter pylori*, naturalmente no en todos los casos.

¿Qué se puede aprender de este segundo ejemplo? El cáncer está muy a menudo en dependencia de la interrelación entre sensibilidad individual o familiar (piel clara), del comportamiento (exposición al sol) y de los factores medioambientales (rayos ultravioleta más intensos).

Como veremos en el próximo capítulo, donde hablaré sobre la epidemiología de los tumores, estos tres factores –sobre todo sus interrelaciones– son determinantes para el surgimiento y desarrollo de la mayoría de los tumores.

Tumores hereditarios

Esta designación se refiere tanto a los tipos de cáncer que son transmitidos de una generación a la otra, como también a las enfermedades hereditarias precancerosas que muy a menudo conducen a la formación de cáncer. En total, como máximo, el 5 % de los tumores son realmente hereditarios. Un ejemplo típico es el retinoblastoma, o sea, un tumor en la retina del ojo, que a menudo ya existe al nacer y puede conducir a la pérdida total de la visión. El retinoblastoma afecta 1 de 25 000 niños al nacer o en los primeros años de vida. Si uno de los padres padece de retinoblastoma, el niño lo hereda en el 80 % de los casos.

Existen otros ejemplos, hace algún tiempo atrás se hablaba de un recién nacido inglés: gracias al diagnóstico de preimplantación se habían eliminado los embriones que contenían un gen, que podían provocar un cáncer de mama en la mujer adulta. ¿De qué cosa se trata con exactitud? En el caso de esta muchacha existían muchas mujeres tanto por parte de la madre como también del padre (madre, abuela y tías) que ya desde muy jóvenes habían enfermado de un tumor de mama. Se había comprobado que esta familia era portadora del gen BRCA1. En estas familias y también en otras con el gen similar: BRCA2, los miembros femeninos a la edad de 30 a 35 años desarrollan un tumor de mama, con una alta probabilidad que también venga acompañado de un tumor de ovario. Estos tumores se caracterizan por su alto grado de agresividad.

Desde el descubrimiento de estos genes, muchos médicos americanos aconsejan a las jóvenes portadoras del gen, extirpar los senos inmediatamente después de la pubertad y sustituirlos por sintéticos, algunos, incluso, aconsejan extirpar también los ovarios.

BRCA1 y BRCA2 son genes complejos y no resulta sencillo comprobar su existencia en el organismo. Para ello se cuenta con laborato-

rios especializados. En Inglaterra se ha desarrollado un método con el que ya se pueden detectar estos genes en el embrión. Así, en el caso del bebé inglés se realizó la implantación de uno (o varios) embriones libres de BRCA1 en el útero, como ha sido comprobado.

El diagnóstico de preimplantación es permitido en Gran Bretaña, mientras que en muchos Estados, entre ellos Suiza, aún está prohibido. En el Parlamento suizo ya fue discutida esta técnica mediante una petición para su autorización. Los opositores argumentaron con convicciones éticas y religiosas, y tienen el criterio de que a los seres humanos no les corresponde intervenir en el milagro del nacimiento y de la muerte. A menudo se trata de las mismas personas que también rechazan la eutanasia y auxilio al suicidio, con la argumentación de que la decisión final únicamente está en manos de Dios. No obstante, la petición también es combatida por algunos comprometidos con partidos de izquierda o ecológicos, porque temen que el método pudiera ser el precursor de una selección. Ellos están de acuerdo que una selección artificial de los embriones para eliminar los portadores de enfermedades sería aceptable, sin embargo, temen que con la aplicación de esta técnica en el futuro, en muchos padres pudiera surgir el deseo de seleccionar embriones, de los cuales resulten niños hermosos, inteligentes, con las cualidades físicas, por ejemplo, el color de los ojos.

Un ejemplo de una enfermedad precancerosa hereditaria es la poliposis del intestino grueso que padece 1 de cada 10 000 personas. En esta enfermedad los pólipos en el intestino grueso se reproducen constantemente, lo que a largo plazo, en el 90 % de los casos, conduce a un tumor del intestino grueso, por eso, en estos pacientes, alrededor de la tercera a cuarta década de vida se les debe extirpar parcial o totalmente el intestino grueso.

Tumores esporádicos

En el 95 % de los casos de tumores no existe ninguna transmisión hereditaria demostrable, según las reglas clásicas del famoso biólogo y sacerdote Gregor Johann Mendel (1822-1884). Por eso se llaman “tumores esporádicos” para diferenciarlos de los casos de tumores hereditarios y se atribuyen a cuatro grandes grupos de causas.

La primera siempre está relacionada con factores hereditarios, aun cuando el propio tumor, en el sentido más estrecho, no haya sido trans-

mitido por herencia. En este caso se trata de una alta propensión a los tumores, una transmisión por herencia no claramente definida, sobre la que aún sabemos bastante poco. Salvo pocas excepciones, no sabemos por qué una familia es más afectada por determinadas formas de tumores que otras, si no existen otras explicaciones plausibles como el fumar u otros comportamientos riesgosos.

Regresemos otra vez al ejemplo del cáncer de mama: las portadoras de los genes BRCA1 y BRCA2 desarrollan un cáncer de mama o de ovario con una probabilidad de 85 a 90 %. En este caso tenemos que ver con genes, que en la medicina son denominados como de “alta penetrancia”, ya que estos, según las reglas de Mendel, casi siempre causan un tumor. Poco más del 5 % de todos los casos de cáncer de mama se deben a los genes BRCA1 y BRCA2, fundamentalmente en familias de origen judío. Es posible que existan también otros genes aún desconocidos para nosotros que presenten una alta penetrancia y que conduzcan a un incremento similar del cáncer de mama.

De todos modos, nosotros sabemos que las mujeres cuya madre, abuela o tía está enferma de cáncer entonces tienen mayor probabilidad de enfermarse de ello que las mujeres en cuyas familias nunca se ha dado el caso. Pero a pesar de eso el riesgo es mucho más bajo que en las familias con los genes BRCA1 y BRCA2. Según la cantidad de casos registrados en la familia, el riesgo de estas mujeres es de dos a cuatro veces más alto que en mujeres que hasta ahora provienen de familias libres de cáncer de mama. Sin embargo, es evidente que la transmisión en estos casos no se efectúa rígidamente según las reglas de la herencia. ¿Cómo podemos explicar que algunas familias son más propensas que otras? Se pueden hacer varias conjeturas, citemos algunas, entre las más importantes: las familias en cuestión son posiblemente portadoras de genes que en la medicina aún no pueden ser aislados y que por medio de una “reducida penetrancia”, como se denomina en el lenguaje médico, contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Eso significa que estos genes solo de forma ocasional causan la enfermedad y no como en los verdaderos tumores hereditarios que casi siempre conducen a esta. Otra explicación se refiere al triángulo de la correlación entre los factores que son decisivos para el desarrollo de un tumor: herencia, comportamiento y medio ambiente. Las familias afectadas son más sensibles, es decir, menos resistentes frente a los factores que conducen a un tumor. Por el contrario, también hay familias con grandes fumadores, en las que ni

un solo miembro está enfermo de cáncer de pulmón. Es muy probable que estas familias tengan la suerte de producir proteínas o enzimas que sean capaces de neutralizar las sustancias nocivas del humo.

Una segunda causa radica en la radiación ionizante, esto es, en la radiación por rayos X y en la radioactividad producida por la energía atómica. Piensen en los tumores de que enfermaron anteriores radiólogos por haber estado expuestos a las dañinas radiaciones, por ejemplo, el matrimonio Pierre y Marie Curie, o en los tumores de las víctimas de los bombardeos atómicos de Hiroshima y Nagasaki en Japón y en la catástrofe atómica hace no tanto tiempo en la ucraniana Chernóbil. Acerca del aumento del riesgo debido a la simple toma radiográfica se conoce muy poco de la seguridad, también porque el grado de riesgo depende de la técnica aplicada y las precauciones para proteger a los pacientes.

En los últimos tiempos nosotros los médicos estamos prestando más atención sobre todo a los peligros que trae consigo el empleo de las modernas tecnologías, como la tomografía computarizada. La aplicación repetida de esta técnica radiológica puede aumentar hasta en cuatro veces el riesgo de cáncer del paciente. Sin embargo, aún resulta incierto dónde está el valor límite por debajo del cual no se produce ningún aumento de riesgo. Este desconocimiento siempre ha llamado a debates sobre los peligros a que probablemente están expuestas las personas que viven en las cercanías de plantas nucleares, o después de Chernóbil, a las débiles precipitaciones radioactivas con las que entraron en contacto. Esto también se llama a debate porque los estudios epidemiológicos con un mínimo aumento de riesgo, solo pueden demostrarlo con dificultad. Mucho ha dado de que hablar sobre esto en nuestro país el llamado *Estudio Canupis*, Canupis quiere decir *Childhood Cancer and Nuclear Power Plants in Switzerland* (Cáncer Infantil y Centrales Nucleares en Suiza). El Instituto de la Universidad de Berna para Medicina Social y Preventiva (ISP) redactó el estudio e investigó exactamente los casos de leucemia en los últimos 25 años.¹ El estudio llegó a la conclusión de que en los niños pequeños que viven en un radio de 5 km en los alrededores de instalaciones nucleares, el riesgo de leucemia aumentó en un 20 %. Sin embargo, debido a la poca cantidad de casos este resultado estadísticamente no es significativo. Así, debido a los demasiados pocos datos, el estudio no pudo llegar a una conclusión clara, aunque fue metódicamente limpio.² En el 2007 ya otro estudio

alemán similar fue motivo de conmoción: este determinó que los niños por debajo de 5 años que vivían en un radio de 5 km alrededor de una instalación nuclear tenían el doble de riesgo que otros niños de enfermar de leucemia. Estadísticamente este resultado fue significativo, pero los autores de los estudios negaron una relación causal, ya que según su criterio durante los periodos de observación de las centrales nucleares, estas habían emitido muy poca radiación como para provocar leucemia. Para los críticos de las centrales nucleares esta fue una interpretación no competente que estaba fundamentada políticamente. También todavía suscita discusiones la pregunta de si el riesgo de cáncer aumenta debido a las ondas electromagnéticas de las redes telefónicas o por el uso excesivo de los teléfonos móviles.

En la Jornada Suiza sobre el cáncer, del 12 de febrero de 2009 en Berna, se realizó un cuidadoso balance sobre la nocividad de los campos electromagnéticos sobre nuestra salud. Esta pregunta desde hace años es causa de debate. Una encuesta de la Oficina Federal para el Medio Ambiente dio como resultado en el 2005 que el 53 % de los suizos estaban preocupados por el efecto del *electrosmog* sobre su salud. En un estudio del 2006, no pudo comprobarse ninguna relación firme entre el uso de los teléfonos móviles y el riesgo de enfermarse de un tumor cerebral o de leucemia.

El profesor Joachim Schütz, del Instituto de Epidemiología del Cáncer, de la Sociedad Danesa de Investigación del Cáncer, dio a conocer en Berna, que en el marco de una investigación correspondiente él pudo observar que el uso del teléfono móvil reducía el riesgo del cáncer de pulmón. Sin embargo, un análisis más profundo sacó a la luz la verdadera razón de este resultado inesperado: la mayoría de las personas entrevistadas ganaban más y eran más cultas que el promedio, debido a ello fumaban también mucho menos, un ejemplo de las trampas que acechan en tales estudios.

A pesar de las evidentes dificultades metodológicas, la investigación en los últimos años ha compilado una considerable cantidad de datos científicamente fundamentados acerca de la posible influencia de los campos electromagnéticos sobre la salud.

Martin Röösl, del Instituto de Medicina Social y Preventiva de la Universidad de Basilea, resumió las conclusiones de más de 20 estudios sobre los campos electromagnéticos de alta frecuencia que emiten los teléfonos móviles, teléfonos inalámbricos de redes WLAN y estaciones

de radio y televisión, de esta manera: “La mayor parte de los estudios actuales demuestra que es poco probable que los campos electromagnéticos de alta frecuencia tengan efectos agudos o crónicos sobre la salud”.

Yo mismo en la conferencia sobre el cáncer resalté en mi ponencia que las pruebas para una correlación entre estos campos y el cáncer son en la actualidad insuficientes, sin embargo, no puede descartarse que estos, a través de otros factores como fumar, alimentación errónea, así como radiaciones ionizantes o ultravioletas, pudieran aumentar también, aunque solo en un mínimo, el riesgo existente.

Pocas semanas después, la polémica se reavivó por la postura de varios investigadores que publicaron una opinión en la que criticaron duramente los estudios más importantes realizados hasta el momento. El artículo llevaba el sugestivo título “Teléfonos móviles y tumores cerebrales: 15 razones para preocuparse”.³ Los investigadores criticaron en estos estudios que en relación con la selección de los casos investigados se presentaron grandes deficiencias metodológicas, ya que una parte de la población más fuertemente amenazada no había sido considerada. Además, varios de estos estudios se habían limitado a pocos tipos de tumores (por ejemplo, neurinoma del acústico) y otros habían sido dejados. También criticaron que varios de estos estudios fueron financiados por compañías de teléfonos móviles y temían un renacimiento de investigaciones “influenciadas y censuradas” como ocurrió en el pasado con los estudios financiados conjuntamente por la industria del tabaco. La controversia aún no ha concluido y lo único seguro es que todavía escucharemos hablar mucho más sobre el tema.

Solo poco tiempo después la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC/CIRC), que es parte de la OMS, con sede en Lyon, después de una conferencia de estudio, caracterizada por fuertes debates, acordó que sobre esta cuestión no se podía emitir ninguna valoración definitiva acerca de por qué las ondas electromagnéticas debían continuar siendo consideradas como “posibles carcinógenas”.

En lo que a la verdadera radioactividad se refiere, se habla muy poco del radón, gas natural de origen radioactivo, que surge debido a la desintegración del uranio 238 y del que se encuentran rastros, sobre todo en suelos rocosos. El radón es inodoro e incoloro y penetra desde abajo a través de fugas en las estructuras de las edificaciones. En las minas de uranio se encuentran altas concentraciones de radón y estas son consideradas la causa principal para la gran presencia de tumores

de pulmón entre los mineros. El radón ha sido clasificado por la OMS como cancerígeno seguro y después de la adicción al tabaco es considerado como la segunda causa principal del cáncer de pulmón. El riesgo de cáncer de pulmón aumenta paralelamente con el número de átomos de radón en el aire en un local cerrado y respecto a la duración de la exposición. Los productos de la descomposición del radón se acumulan en el tejido pulmonar y lo contaminan con radioactividad. En Suiza se cuenta anualmente con 2 700 casos de muerte debido al cáncer de pulmón, de los cuales por lo menos 200 pueden ser atribuidos al radón. La disposición suiza de protección contra radiaciones determina en 1 000 Becquerel (Bq) como valor mínimo que no debe ser excedido. No obstante, algunos expertos tienen la opinión de que ya 400 Bq no deben ser excedidos. En relación con este valor se encuentran casi el 5 % de las casas en toda Suiza y en Tesino incluso el 8,6 % por encima de este valor límite permisible. Debido a su característica rocosa el suelo de Tesino aparentemente tiene mayor tendencia a la producción de radón que en los cantones centrales. Por lo tanto, no es de extrañar que en este estudio de la región de Locarno las más altas concentraciones fueran registradas en Bosco Gurin y en Prato Sornico en el alto Maggiatal. La forma en que las casas con concentración demasiado alta de radón pueden ser saneadas es algo que se conoce bien en la actualidad: a menudo bastan modificaciones constructivas que solo cuestan unos pocos cientos de francos. Entre los investigadores existe una gran unidad en cuanto a que el radón es un importante cancerígeno, especialmente en relación con los tumores de pulmón.⁴ Aún continúa siendo incierto donde se encuentra el valor límite que no debe ser excedido, algunos investigadores británicos tienen la opinión que este debe ser situado en 200 Bq/m³. Por otra parte las personas que están expuestas a una elevada concentración de radón, también tendrán un mayor riesgo de desarrollar un tumor pulmonar, si al mismo tiempo, también, son grandes fumadores.

Ya en el siglo XVI era conocido que los mineros en determinadas montañas centroeuropeas a menudo desarrollaban enfermedades pulmonares mortales. Sin embargo, no fue sino hasta la década de los 30 del siglo XX que se comenzó a suponer que la causa de estos tumores debía buscarse en la alta concentración de radón en las minas. Como sucede en tales casos, los intereses económicos traían como consecuencia que siempre se trataba de encubrir la relación causal con las condiciones de trabajo. Aproximadamente unos 40 años más tarde esto fue

tan evidente que nadie dudada de ello. En el próximo capítulo me referiré otra vez al conocido método de sembrar dudas, para lograr que lo evidente no sea percibido como tal. A menudo, esto ha sido ya practicado por las élites de poder económico y en muchos casos ha conducido a que la importancia de sustancias cancerígenas solo haya sido reconocida con muchos años de retraso. Esta estrategia se describe de forma excelente en el libro *Doubt is their product*, de David Michaels,⁵ quien no es solo un importante investigador, sino también era una personalidad sobresaliente en el Departamento de Medio Ambiente en el gobierno de William Clinton.

El tercer gran grupo de factores de riesgo comprende factores químico-físicos como la exposición al asbesto y benzol o las sustancias contenidas en el tabaco. La IARC ha elaborado una lista de algunos cientos de sustancias peligrosas. Como veremos en el próximo capítulo, el tercer grupo es sin dudas el más importante.

Al cuarto grupo pertenecen las infecciones, especialmente peligrosas son diferentes enfermedades virales. La estructura química de los virus es muy similar a la de los cromosomas, debido a eso es que pueden penetrar fácilmente en el material genético humano y modificarlo. Con excepción de la herencia, en la que los genes enfermos de acuerdo con la naturaleza ya se encuentran presentes en el nacimiento, todos los factores de riesgo descritos en este capítulo están en condiciones de provocar cambios en la estructura genética después del nacimiento. Estos cambios o defectos provocan en algunos casos células degeneradas que pueden crecer de forma ilimitada y por consiguiente son responsables del surgimiento de un tumor.

Todos estos factores iniciadores, pueden, en consecuencia, conducir algunas veces también después de 20 hasta 30 años a un proceso patológico. Como sabemos actualmente, existen una serie de factores que son condición para el crecimiento progresivo de una población de células tumorales: los llamados *factores de conservación y progresión*. Presumiblemente en el transcurso de nuestra vida surgen a menudo células degeneradas que teóricamente pudieran conducir a una población de células tumorales, pero que en la mayoría de los casos no sucede. A menudo esta célula degenerada está tan “enferma” que no sobrevive. A veces son nuestras fuerzas de defensa las que las destruyen porque notan que son ajenas a nuestro organismo. Lamentablemente las células tumorales a menudo son muy similares a las células normales, de modo

que nuestro sistema inmunológico no las reconoce como intrusas y no las destruye con ayuda de anticuerpos o células asesinas (que pertenecen a la familia de los linfocitos T). Las células degeneradas –cuando no están lo suficientemente “enfermas” como para morir– pueden ser sanadas algunas veces por medio de los llamados *mecanismos de reparación*. El arma más famosa de estos mecanismos, seleccionada en 1993 como “molécula del año”, es la proteína p53, esta puede provocar reacciones químicas que reparan la herencia genética o, cuando el proceso de reparación no funciona, también activar el proceso de apoptosis de muerte celular programada para eliminar células enfermas. No obstante, algunas veces la célula degenerada logra sobrevivir, a pesar de todo, y continuar su división. Sin embargo, esto es solo posible en caso de condiciones favorables de los factores de conservación y progresión.

Ahora vamos a continuar adentrándonos, tomando como ejemplo el tumor del intestino grueso, que en nuestra sociedad aparece cada vez con mayor frecuencia. El factor desencadenante de este tumor no lo conocemos, pero sabemos con bastante exactitud cómo se efectúa el desarrollo. Un factor importante es la predisposición familiar. Debido a eso se recomienda a personas con familiares afectados, a partir de los 50 años, someterse a una endoscopia del intestino grueso cada 5 a 10 años. En estos reconocimientos repetidos se ha detectado que un pólipo, un tumor benigno, se encuentra en las etapas iniciales del cáncer de intestino grueso. La estructura del pólipo es inicialmente normal, pero con el tiempo este presenta cada vez más defectos genéticos. Bajo el microscopio se puede observar cómo el tumor benigno degenera y se convierte paso a paso cada vez más en maligno. La obesidad y la alimentación errónea desempeñan un papel importante en este tipo de tumor, no como factor desencadenante, sino más bien como factor de mantenimiento y de crecimiento. Sobre todo la obesidad puede conducir a un cambio de la flora intestinal que probablemente crea un entorno favorable al crecimiento del tumor.

Este ejemplo nos ilustra una de las leyes biológicas que sirven de base al desarrollo de gran parte de los tumores. Mientras más tiempo transcurre, más tiende el tumor a convertirse en agresivo y maligno, sobre todo porque cada vez se acumulan más defectos genéticos. Además, las partes malignas de la masa tumoral se multiplican más rápidamente y sobreviven, mientras que líneas celulares menos agresivas desaparecen porque son “aplastadas” por las células malignas en expansión.

Nosotros no conocemos el o los factores para el surgimiento de la primera célula enferma, sin embargo, conocemos con bastante exactitud las condiciones que permiten que esta célula sobreviva, crezca y finalmente desarrolle el tumor. Estos serán todos los factores que trataremos con más exactitud en el próximo capítulo, sobre todo las malas costumbres alimentarias, el abuso del alcohol, el hábito de fumar y la obesidad. Esto significa que el tumor no podría desarrollarse o por lo menos lo haría con más lentitud y de forma menos agresiva, si estos factores de conservación y progresión no se sumaran.

De aquí podemos sacar una conclusión práctica: nunca es demasiado tarde para cambiar el estilo de vida y vivir más sanamente. Con ello podemos, por lo menos, contribuir a mejorar el pronóstico, porque en muchos casos el crecimiento del tumor puede retardarse.

Metástasis

Como se explicó en el primer capítulo, en las metástasis se trata de excrescencias que se desprenden del tumor primario, y a través del sistema circulatorio y linfático llegan a otro órgano, allí se fijan y continúan su crecimiento. Es importante saber que la mayoría de los pacientes no mueren a causa del tumor primario, sino como consecuencia del crecimiento de la metástasis.

En los últimos años, la medicina se ha ocupado intensivamente con la biología de las metástasis, de las que sabemos mucho menos que sobre los tumores primarios. Sobre el mecanismo de surgimiento de los tumores primarios, sobre el cambio inicial de una célula normal, es suficiente nuestro conocimiento actual, aunque el rompecabezas no está completo, sin embargo ya es bastante amplio.

Actualmente sabemos que por lo menos de cinco a seis “vías de información” en el interior de una célula deben estar interrumpidas para que esta se convierta de una célula normal en una tumoral. Como vías de información me refiero a los mecanismos biológicos que le permiten a las distintas partes de una célula comunicarse entre sí. Estas constituyen la estructura básica de nuestro reloj biológico, y una interrupción de estas es un elemento fundamental en el proceso de crecimiento de un tumor. Por el contrario, aún sabemos muy poco sobre los mecanismos de alta complejidad de la transformación de células de un tumor de origen en células invasivas que pueden formar metástasis distantes en otros órganos.⁶

La mayoría de las formas de cáncer se desarrollan de células del tejido de cubierta, células epiteliales. Normalmente estas células no son capaces de moverse y penetrar en otro tejido. A fin de formar metástasis, la célula tumoral tiene que llegar a un lugar lejano a través del sistema circulatorio o linfático y allí poder penetrar en el tejido del órgano respectivo. Todo ello supone habilidades que la célula epitelial normalmente no dispone. Esto explica por qué este proceso a menudo tiene poco éxito, pues solo pocas células logran colonizar otro órgano a pesar de que a partir de una determinada magnitud del tumor primario –en general a partir de 1 mm^3 , lo que corresponde a 1 millón de células tumorales– se desprenden excrescencias con este fin. Más acerca de esto en el capítulo 5.

El surgimiento de las metástasis es momentáneamente uno de los grandes temas de investigación en la biología tumoral. Las ideas sobre el proceso de desarrollo de las metástasis avanzan actualmente en la siguiente dirección: sobre todo células cancerosas muy agresivas son algunas veces capaces de expresar factores de transcripción que usualmente solo están presentes en la fase embrionaria de las células troncales, cuando estas avanzan para dar surgimiento a los tipos de células que más tarde constituirán los distintos órganos. Estos factores de transcripción son proteínas, con cuya ayuda los genes hacen llegar informaciones al complejo mecanismo celular. En cierto sentido aquí tenemos que ver con la reactivación de un programa que ya existía en el embrión, pero que había desaparecido.

Actualmente sabemos que la mayoría de los tumores –quizás incluso todos– contienen células troncales, sin embargo, cuando estas se presentan, es decir, si están ahí desde el principio o si han surgido después, esto es desconocido para nosotros. Tampoco sabemos cuántas de los millones de células de que se compone un tumor son efectivamente células troncales y por lo tanto están en condiciones de regenerar continuamente el tumor.

Otro elemento parece ser indispensable en el proceso de metástasis: para poder crecer dentro del nuevo órgano ocupado y formar amplias metástasis, las células cancerosas tienen que reclutar otras células para la formación de nuevos vasos sanguíneos. El proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos se llama angiogénesis.⁷ Estos nuevos vasos sanguíneos se necesitan para garantizar el flujo de sangre adicional, sin el que en este medio hostil y desfavorable faltaría la materia prima para la división de las células tumorales.

Actualmente una buena parte de la investigación farmacéutica tiene como objetivo el desarrollo de medicamentos que deben impedir la angiogénesis y de esa forma conducir a la implosión de la metástasis.

Los primeros medicamentos desarrollados expresamente contra la angiogénesis se emplean desde hace ocho años aproximadamente en el tratamiento clínico, pero los resultados no son aún completamente convincentes.

Generalmente la investigación farmacéutica sobre la metástasis se concentra en tres objetivos claramente definidos: primero, se quiere impedir la formación de los nuevos vasos sanguíneos necesitados por la metástasis; segundo, se trata de influenciar la llamada transición mesenquimal epitelial (EMT).⁸ Este complicado concepto designa el proceso que permite a las células epiteliales tumorales trasladarse a otros órganos, lo que estas por sí mismas no pueden hacerlo. El tercer objetivo es, por una parte, impedir la reactivación de los programas que existían en el embrión y por otra parte, desarrollar medicamentos que eliminen las células troncales tumorales. Los productos farmacéuticos de que disponemos para combatir el tumor no están en condiciones de atacar las células troncales tumorales que producen el cáncer, estos solo pueden atacar a células diferenciadas. Expresado de una forma más sencilla estos no pueden detectar las células “abuelas”, sino solo sus “bisnietas”.

Por consiguiente, ahora nos encontramos ante un gran desafío, pues con esta investigación nos acercamos cada vez más a los mecanismos básicos que regulan el funcionamiento de la vida humana. Sin las células troncales normales no podemos vivir: ¿cómo se puede hacer una diferenciación exacta entre las células troncales normales y las tumorales? ¿Si los medicamentos futuros también pudieran destruir las células troncales normales, eso sería una catástrofe!

Tampoco se puede olvidar que en el proceso de cicatrización tiene lugar una reactivación parcial del programa de multiplicación de las células que se encontraban en el embrión. Tan pronto como haya tenido lugar la cicatrización, por decirlo así, el reloj biológico desconecta esta reactivación. En el caso del tumor, este reloj no funciona más y el programa sigue su marcha. Mientras que los tratamientos se encuentren más fuertemente acoplados a estos mecanismos básicos, mayor será el peligro de que los procesos normales de importancia vital también resulten influenciados.

Nos encontramos solo al comienzo de un largo camino en la búsqueda de tratamientos “inteligentes” y no peligrosos, y este es muy

arduo. La cuestión es compleja, porque una célula tumoral se parece demasiado a una normal. Para sobrevivir la célula enferma emplea de forma perversa numerosos mecanismos que también la célula normal necesita. Si nosotros lográramos diferenciar de forma confiable la célula normal de la tumoral, habríamos dado un gran paso de avance hacia la meta de la curación de muchas enfermedades tumorales. Lamentablemente, por el momento solo logramos hacerlo en pocos casos. En este sentido tenemos que reconocer que mientras más conocemos sobre la biología del cáncer, más nos asombramos de la increíble capacidad de las células cancerosas para adaptarse a todo, también a circunstancias adversas y salir de ellas siendo aún más fuertes. Como ninguna otra enfermedad parece ser el cáncer el que más obedece a la teoría de la evolución de Darwin. Sus células se adaptan constantemente, de modo que finalmente las más fuertes sobreviven al ataque químico, como las bacterias se hacen resistentes al antibiótico. Si lográramos bloquear el mecanismo de crecimiento de la célula cancerosa, que consideramos como necesario para la supervivencia, la célula cancerosa en la mayoría de los casos encuentra relativamente pronto otras vías o mecanismos que le permitan continuar su crecimiento. Siddhartha Mukherjee, quien recientemente con su exitoso libro,⁹ obtuvo el premio Pulitzer 2011, resumió esta situación acertadamente cuando expresó: “el enemigo (el cáncer) a menudo aparece como más astuto y siempre un paso por delante”.

Epidemiología y prevención del cáncer en los países industrializados

Aun cuando es conocido que el número de los tumores en los países industrializados aumenta considerablemente, en la actualidad no se tiene una clara visión sobre la situación, debido a la falta de registros, en África, por ejemplo, solo el 1 % de la población está incluida en tales registros. Por el contrario, con más exactitud se conoce lo que sucede en los países industrializados. Los tumores malignos constituyen en el sector de la salud un problema predominante, el cáncer es considerado en el occidente como el “enemigo público número uno”, también debido a que la mortalidad a causa de las enfermedades del corazón y circulatorias disminuye paulatinamente. El cáncer es la causa principal de mortalidad prematura. Tanto en los hombres como en las mujeres se le atribuye un tercio de los años potenciales de vida perdidos antes de los 75 años. Como la frecuencia de los tumores aumenta con la edad, el envejecimiento de la población hará aumentar la cantidad de casos en el futuro, independientemente de si las personas estuvieron mayormente expuestas a uno u otro factor de riesgo o no.

En Francia se cuenta, por ejemplo, con 250 000 nuevos casos de cáncer y más de 145 000 casos de muerte. En los otros estados de Europa Occidental las cifras son parecidas. Sin embargo, en Europa Oriental la situación es peor, en cuanto a la frecuencia de tumores como también a la mortalidad resultante. Esto es, por una parte, debido a una mayor exposición a factores de riesgo, como el hábito de fumar o el abuso del alcohol, y por otra, al empeoramiento general del sistema sanitario que ha tenido lugar después de la caída del comunismo. Así, en Rusia, en los últimos 20 años, el promedio de expectativa de vida en los hombres ha descendido en 8 años y en las mujeres en 6. ¡Esto significa que actualmente en Rusia fallecen cada año, 1 millón de personas más que antes de la caída del muro de Berlín!

Observemos la situación en detalle: la cantidad total de tumores en ambos sexos tanto en Europa Occidental como en Estados Unidos aumenta de forma considerable. La curva de frecuencia, sin embargo, parece que por el momento se ha estabilizado, al menos en relación con los hombres. El aumento de la cantidad total se debe principalmente al incremento continuado desde hace 20 años del cáncer de próstata en los hombres y el cáncer de mama en las mujeres. Entre los tumores menos extendidos en ambos sexos determinamos un incremento de los melanomas, tumores linfáticos, tumores de tiroides y cerebrales, en los hombres también el cáncer de riñón. En lo que respecta al tumor de pulmón existe actualmente una frecuencia invariable o que disminuye en determinados países en los hombres, mientras que aumenta en las mujeres. Por lo menos, en algunos países, el cáncer de mama desde hace algunos años aparece con menor frecuencia. Esto probablemente se deba agradecer sobre todo a estudios que demostraron que los tratamientos hormonales durante la menopausia conducían a un incremento de las enfermedades. Ahora, muchas mujeres desisten por eso de esas terapias hormonales. Sin embargo, también hay piezas didácticas ilustrativas con vistas a la eficiencia de la llamada *prevención impremeditada del cáncer*. Un ejemplo de ello ya lo hemos mencionado: la rápida frecuencia descendiente del cáncer de cuello uterino, debido al mejoramiento de la higiene masculina. También otro tumor pudiera convertirse pronto en una rareza, por lo menos en los países desarrollados, se trata del cáncer de estómago, que a mediados del siglo xx todavía era uno de los tumores más frecuentes y mortales. Esta enfermedad fue restringida sobre todo por el refrigerador, ya que los alimentos refrigerados pueden conservarse frescos, en vez de utilizar la sal o el ahumado. Desde 1950 decayó la mortalidad por el cáncer de estómago en los países industrializados en un 80 %.¹

En lo que respecta a la mortalidad total, en Europa Occidental tanto en los hombres como en las mujeres se registra cierta disminución. Esto seguramente se deba al efecto unificado de un tratamiento médico mejorado y un diagnóstico siempre precoz. Por el contrario, la mortalidad aumenta en tipos de tumores menos frecuentes –acerca de estos se investiga poco, y por lo tanto los progresos terapéuticos son limitados–, por ejemplo, en tumores cerebrales, cáncer de páncreas y de riñón. Vamos a decirlo otra vez claramente: en los países desarrollados no solo se observa con seguridad una estabilización de la mortalidad total por

el cáncer, sino también una ligera y clara tendencia a la disminución. Desde hace 15 años disminuyen las cifras de muertes por año en la República Federal de Alemania, también en Estados Unidos la cantidad de pacientes que mueren por enfermedad tumoral desde el 2002 disminuyen anualmente en algunos miles de casos. Debido a las crecientes expectativas de vida de nuestras poblaciones, una parte de esta cada vez mayor estará en el rango de edad con más alto riesgo de padecer cáncer. Si esto no fuera así, la disminución de la mortalidad fuera mayor. Aunque con esto, aún se dista mucho de vencer el cáncer, estas estadísticas, sin embargo, constituyen algo más que solo un rayo de esperanza. No obstante, aún no está claro qué proporción de este mejoramiento se debe atribuir, en cada caso, a la prevención, a la detección precoz o a las mejores posibilidades terapéuticas.

¿Cómo son estas cifras en Suiza? En 1990, enfermaron 27 000 personas; en el 2008, fueron ya 39 000 nuevos casos de cáncer. Esto significa un aumento del 42 %. Como ya he podido comprobar a menudo, naturalmente este incremento de las enfermedades cancerosas se atribuye principalmente al envejecimiento de la población. A fin de poder calcular si mueren de cáncer menor o mayor cantidad de personas, es necesario ajustar estos datos en relación con las edades, es decir, en los cálculos se debe asumir que estas personas cumplieron hace 20 años atrás la misma edad que tienen hoy. Esto nos da la tasa de mortalidad “ajustada a la edad” y esta ha disminuido visiblemente. A finales de la década de los 80, murieron de cáncer 248 de 1 000 hombres en Suiza, en el 2008 fueron todavía 183. En el caso de las mujeres la cifra disminuyó de 136 a 111. Esto significa que en las mujeres la tasa de mortalidad en los últimos 20 años disminuyó en un 18 %, y en los hombres, un 26 %.²

¿Qué es un cancerígeno?

Antes de adentrarnos en la discusión sobre el papel y las dificultades de los estudios epidemiológicos, es importante definir qué es un cancerígeno. Uno de los temas más discutidos en la prensa diaria, que origina miedo colectivo, es la carcinogenicidad de sustancias en el medio ambiente y en los bienes de consumo. En este sentido, quisiera apuntar algo importante: a menudo el público piensa que solo las sustancias químicas artificiales son cancerígenas, o sea, que provocan cáncer, mientras que todo lo natural es saludable, esta subdivisión es lamentablemente

falsa. Dos de las sustancias cancerígenas más fuertes son, para mencionar ejemplos, la aflatoxina y el ácido aristolóquico, ambas de origen natural. La primera es una sustancia nociva que aparece de forma natural, sobre todo en los alimentos en África y en el sudeste asiático, y la segunda es un principio activo en las hierbas chinas que se utiliza para adelgazar. La aflatoxina es responsable anualmente de varias decenas de miles de casos de cáncer de hígado; el ácido aristolóquico provocó una epidemia de tumores de vejiga en mujeres que hacían tratamiento para adelgazar con estas hierbas.³

Para determinar si una sustancia es cancerígena disponemos en primer lugar de tres posibilidades: los estudios epidemiológicos, en los cuales un determinado comportamiento o una determinada sustancia se relaciona con la frecuencia de tumores, experimentos con animales y el llamado *Ames-Test*. Este fue desarrollado a finales de la década de los 60 por el bacteriólogo Bruce Ames, en Berkeley, casi de forma casual cuando este se dio cuenta de que la frecuencia de las mutaciones en los genes, en una determinada familia de salmonellas bajo los efectos de una serie de sustancias químicas, a menudo estaban en correlación con la carcinogenicidad de estas sustancias tanto en seres humanos como en animales. Nos llevaría demasiado lejos discutir en este punto, los límites de la fuerza informativa de los datos que fueron obtenidos exclusivamente por medio de experimentos con animales o del *Ames-Test*. ¡Quizás baste decir que en ambos modelos, las hormonas que en la mujer promueven el cáncer de mama, e incluso el asbesto, no son reconocidas como cancerígenas!

A continuación voy a dirigirme con más detalle a los límites de los estudios epidemiológicos. La lista sobre la peligrosidad de las diferentes sustancias es llevada por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC/CIRC) en Lyon. Los expertos de la agencia evalúan cuidadosamente las sustancias por medio de datos humanos y experimentales y los clasifican en cinco categorías:

1. Con seguridad cancerígeno para el hombre, demostrado por estudios epidemiológicos.
2. Con seguridad cancerígeno para animales, pero todavía no demostrado definitivamente en el hombre.
3. Cancerígeno para animales, pero para el hombre las pruebas son aún insuficientes.

4. Un efecto cancerígeno para el hombre no puede ser determinado con claridad debido a la fuerza informativa limitada de las pruebas.
5. Probablemente no cancerígeno.

Como en muchas otras áreas, por ejemplo, donde se trata de demostrar la efectividad de determinadas terapias, también el área indefinida es la mayor, es decir, la respuesta puede ser muy a menudo no simple y clara (sí/no), sino que tiene que ser formulada como probabilidad. El hecho de que las respuestas a menudo no son dicotómicas (esto es, simplemente sí o no), sino diferenciadas o probabilísticas, es una propiedad importante de la ciencia que se tiene que aceptar, si no se quiere ser dogmático en uno u otro sentido. Respecto a este tema puedo recomendar el ya mencionado libro de Paolo Vineis y Roberto Satolli, *I due dogmi - Oggettività della scienza e integralismo ético*.

Paradójicamente, muy a menudo tanto los radicales ecologistas como también la industria, exigen respuestas claras y definitivas. Los ecologistas tienen la tendencia de confundir la falta de claridad científica con intereses materiales de la industria, y constantemente consideran como prueba inequívoca, lo que muchos investigadores consideran como inseguro o difícil de interpretar. Por su parte, la industria exige en cuanto a las pruebas un alto estándar, que a menudo no es compatible con la naturaleza de la investigación biomédica o incluso con la ética. Hacerle llegar en un momento determinado tanto al sentido común normal como también a la ciencia solo respuestas matizadas, eso será aprovechado normalmente por la industria, no solo para poner en duda la validez de los datos, sino el trabajo de investigación completo. A menudo se habla de *junk science*, o sea, investigación para ser poco tomada en serio. El objetivo de esta táctica –que según mi opinión a veces raya con la criminalidad– es claro: sembrar dudas en la opinión pública y en los políticos para impedir que se tomen medidas restrictivas, por ejemplo, la prohibición de una sustancia de alta probabilidad cancerígena. Ejemplos para esto no faltan: desde el asbesto pasando por el radón, el plomo en determinados colorantes, hasta el fumador activo y pasivo, entre otros. Y precisamente hace poco tiempo presenciamos un ejemplo nuevo y de máxima evidencia de esta política de dilatación: la polémica sobre la importancia, y a veces incluso la existencia, del cambio climático, especialmente el calentamiento creciente de la atmósfera, tiene su origen con seguridad en la industria del petróleo. Todas es-

tas cuestiones están muy bien descritas en un libro que mencioné en el capítulo anterior. El autor es un científico que durante el gobierno de William Clinton también era vicesecretario en el Departamento de Medio Ambiente. Quienquiera que tenga dudas en cuanto a mis afirmaciones puede leer esta documentación detallada con el título *Doubt is their product. How industry's assault on science threatens your health*.

En los estudios epidemiológicos a veces acechan diferentes dificultades, y en ocasiones, verdaderas emboscadas. Muy a menudo es difícil valorar la importancia de un factor de riesgo individualmente. Así, por ejemplo, el incremento del melanoma maligno de piel es sin duda alguna atribuible a la radiación ultravioleta del sol. Sin embargo, la pregunta apenas se puede responder, si la responsabilidad de esto se encuentra más bien en la sociedad actual que le concede al bronceado, por el contrario de hace 100 años atrás, una gran importancia, o si se trata de cambios climáticos y atmosféricos, debido a lo cual ha aumentado la concentración de rayos ultravioletas.

Otra dificultad que confrontan los estudios epidemiológicos, que usualmente duran muchos años, son las particularidades de la propia enfermedad. El proceso que conduce al desarrollo del cáncer dura, la mayoría de las veces, décadas. En este largo periodo puede cambiar el comportamiento del individuo, pero también los factores externos y los condicionados al medio ambiente. Así quizás alguien ha trabajado largo tiempo en un entorno contaminado, sin embargo, si él cambió a menudo de lugar será difícil determinar qué papeles desempeñaron los diferentes factores a los que estuvo expuesto durante toda su vida.

Solo se necesita tener presente el tiempo que ha transcurrido hasta que se pudo demostrar la gran influencia del hábito de fumar, no solo en relación con el cáncer de pulmón, sino también respecto a otros tipos de tumores, aunque se pudiera pensar que es relativamente fácil determinar la cantidad de cigarrillos consumidos por una persona. Esto es realmente mucho más fácil que valorar el tiempo y la intensidad de una serie de factores contaminantes a los que estuvo sometido alguien y que pueden cambiar en el transcurso del tiempo. De forma diferente a la adicción al tabaco, muchos factores tienen un efecto considerablemente menor y debido a eso es mucho más difícil de cuantificar. Cuando tenemos que ver con una cantidad infinita de factores limitadamente nocivos, será muy difícil calcular individualmente la importancia de cada uno de estos.

Por ejemplo, si alguien se fuma diariamente un paquete de cigarrillos, se toma litro y medio de vino y trabaja además en un entorno no saludable y entonces él o ella se enferma de cáncer de riñones, será muy difícil precisar cuál de estos tres factores es el determinante para el surgimiento del tumor. Naturalmente es posible que fueran los tres factores juntos. De esto resulta claro, lo difícil que es determinar las proporciones que se puedan atribuir a cada uno de los factores de riesgo en el marco de estudios epidemiológicos a gran escala. Entre los diferentes factores de riesgo seguramente existen interacciones, estas no se suman simplemente, sino que tienden a potenciarse mutuamente.

A pesar de todas estas limitaciones podemos asumir razonablemente que el entorno y el comportamiento desempeñan un papel en 70 a 80 % de los tumores. El primer experimento en determinar la proporción porcentual de cada factor de riesgo data de 1976 y fue realizado por Robert Higginson. Después de él, en 1981, Richard Doll, en Gran Bretaña, amplió esta investigación, por lo que fue nominado al premio Nobel de Medicina. Estos y otros estudios que siguieron se dedicaron al intento de determinar la proporción porcentual de los distintos factores de riesgo y a diferenciar lo que había sido originado por causas condicionadas al medio ambiente y lo que era debido al comportamiento personal.

Tabaco: esencialmente un riesgo condicionado al comportamiento, pero también un riesgo social

La segunda guerra mundial condujo a un gran incremento del hábito de fumar. Cuando a inicio de la década de los 60 comenzó a aumentar la cifra del cáncer de pulmón, nadie pensó inicialmente que esto pudiera tener algo que ver con el hábito de fumar. Muchas otras, en parte recónditas hipótesis, fueron propuestas. Aparte de la sospecha acerca de la relación entre el hábito de fumar y el cáncer, que habían tenido los médicos alemanes durante la época del nazismo, históricamente resulta interesante mencionar que ya en 1761 el botánico inglés John Hill publicó un artículo en el que afirmaba que mascar tabaco podría provocar cáncer en la boca y en el área del cuello. Esto sucedió algunos años antes de la famosa descripción de Percivall Pott acerca de la relación entre el cáncer de escroto y las condiciones de trabajo en que los jóvenes deshojadores de chimeneas desarrollaban su actividad. Pott era un médico de la corte que era apreciado y se le tenía fe. Hill era una personalidad

extravagante y no se tomaba en serio sus afirmaciones. Ahora, regresando a la era moderna, fue entonces el epidemiólogo inglés Richard Doll, quien en 1956 publicó un estudio sobre costumbres de fumar de más de 41 000 médicos ingleses, en este parecía estar claro que casi solo los que eran fumadores enfermaban de cáncer de pulmón. Incluso Doll dejó de fumar durante la evaluación del estudio. En 1964 un informe oficial del *National Cancer Institute* (agencia americana del cáncer) estableció definitivamente la relación entre el hábito de fumar y el cáncer de pulmón, a pesar de que la industria del tabaco tocó todos los registros posibles, inclusive el de la corrupción de muchos científicos, con el objetivo de ocultar esta verdad.

En 1990 el consumo de tabaco condujo a la muerte de 8 millones de personas a escala mundial, de los cuales 1 millón padecía de cáncer de pulmón. Hasta el 2010, la cifra de casos de muerte probablemente aumentó a 13 millones. En caso de no disminuir el hábito de fumar, solamente en China morirán, según los cálculos, 3 millones de personas, de cáncer de pulmón hasta el 2030.

En cada país industrializado solamente el tabaco es el responsable del 30 % de los casos de muerte en los hombres. El porcentaje es igual o incluso mayor en las mujeres que fuman tanto como los hombres. El fumar de forma pasiva se considera en la investigación del cáncer como un riesgo ambiental débil, su importancia probablemente subestimada hasta la actualidad en las investigaciones realizadas, sin embargo, en cualquier caso es un factor importante en las infecciones de los pulmones como el asma o la bronquitis crónica en los niños. En todo caso y a fin de evitar malentendidos repito: también fumar de forma pasiva tiene un efecto cancerígeno, pero naturalmente en menor proporción que el fumar activamente. Si establecemos de todas maneras el riesgo de cáncer de pulmón de los no fumadores como igual a 1, entonces este aumenta para el personal en el ambiente muy cargado en las tabernas a 1,7 a 2. ¡Para los fumadores activos este puede aumentar hasta 15 o 20!

La adicción al tabaco tiene también un aspecto social: en toda Europa Occidental las investigaciones realizadas demostraron que el hábito de fumar en las capas superiores había disminuido grandemente, mientras que en las clases más bajas, al igual que antes, se mantiene como un gran problema. Esto puede estar relacionado con las personas más acomodadas que están mejor informadas y educadas, sin embargo, también con la situación precaria de vida en las capas más bajas, que trae consigo

más estrés. Además, estas a menudo se encuentran expuestas a la contaminación ambiental, sobre todo en el puesto de trabajo, por lo tanto, no es sorprendente que el cáncer se desarrolle con más frecuencia en los fumadores de la capa inferior y que además las terapias en pacientes financieramente mejor dotados conduzcan a mejores resultados.

En febrero de 2009 fueron publicados los primeros resultados de un estudio realizado con 400 000 personas, aproximadamente. El objetivo principal de este estudio financiado por Estados Unidos fue comprobar la relación entre el cáncer y la alimentación. El análisis estadístico demuestra sobre todo una gran correlación entre el riesgo de cáncer de pulmón y el estatus socioeconómico. El riesgo de enfermar de cáncer en las clases más bajas, en comparación con las superiores en el caso de los hombres, es cuatro veces más alta y en las mujeres dos veces y media. La correlación entre fumar, la desigualdad social y la frecuencia del cáncer de pulmón es, en general, igual en todos los países europeos.⁴

El análisis estadístico muestra también que las diferencias en el grado de dependencia solo explican un poco más de la mitad de las diferencias en la frecuencia de tumores de pulmón en las distintas clases sociales. En otras palabras: cuando un trabajador que fuma más que un académico enferma de cáncer de pulmón, la adicción al tabaco fue con seguridad un factor desencadenante, sin embargo, de igual modo lo fueron los factores que están relacionados con el medio ambiente o el trabajo. Paralelamente a ello, los investigadores estadounidenses también determinaron un riesgo de cáncer elevado en no fumadores de capas inferiores; también esto demuestra que no solamente el fumar, sino también otros factores socioeconómicos son determinantes. Estos resultados son muy importantes y apoyan mi tesis de que hasta el momento se ha subestimado la importancia de la contaminación ambiental en general y las condiciones de trabajo en particular. El tabaco y el cáncer de pulmón no son solamente un problema asociado al comportamiento –como nos quieren hacer creer principalmente expertos americanos–, sino también un problema social, quizás incluso más que individual.

Alcohol: un riesgo puramente asociado al comportamiento

El alcohol es responsable, al igual que el tabaco, de tumores malignos en la boca, la faringe y el esófago, y también puede influenciar en tumores de mama e intestinos. Hace poco tiempo se detectó en Europa

un incremento significativo de tumores primarios en el hígado, como consecuencia de la cirrosis alcohólica. Se parte de la base de que en total, el 10 % de los tumores se atribuyen a los efectos del abuso del alcohol. Es difícil evaluar exactamente el papel del fumar y el del alcohol, ya que muchas de estas enfermedades de cáncer tienen su origen en una acción conjunta de estos dos factores. Según nuevos estudios, por lo menos el 35 % de las enfermedades de cáncer tiene su origen en fumar en combinación con el abuso del alcohol. En una publicación del 2009, de IARC/CIRC de Lyon, sobre las consecuencias del alcoholismo, hasta la actualidad claramente subestimado, se establece el efecto cancerígeno del consumo excesivo de alcohol.

Un entorno de trabajo nocivo: esencialmente un riesgo asociado al medio ambiente

De 5 a 10 % de las enfermedades de cáncer son atribuibles a sustancias tóxicas en el puesto de trabajo. En lo que respecta a si estas sustancias son cancerígenas, es menos lo que se conoce que del tabaco. Para ello existen esencialmente razones políticas, debido a la presión ejercida por los grupos industriales la investigación en este sector está aún poco desarrollada. Así existen miles de sustancias químicas, de las que por algún motivo se supone que pudieran ser carcinógenas, que no han sido lo suficientemente investigadas. Incluso, estudios sobre pesticidas, de los que algunos componentes y sustitutos son cancerígenos con seguridad, avanzan solo lentamente y en escala reducida. Tales estudios son, sin dudas, también complejos, ya que a menudo es difícil diferenciar la importancia de los factores profesionales, de los riesgos asociados al comportamiento como el fumar o el alcohol.

Además, en el transcurso del tiempo, la exposición profesional está sujeta a fluctuaciones porque la industria se desarrolla, y determinadas sustancias cancerígenas aparecen y desaparecen de nuevo antes de que su efecto esté documentado. Estas sustancias continúan siendo factores importantes, aun cuando las más conocidas de ellas, por lo menos en los países occidentales, hayan podido ser eliminadas en gran parte. No obstante, los “molinos” de la legislación por las razones antes mencionadas, “muelen” muy lentamente como antes, cuando se trata de la prohibición de una sustancia. En el aspecto político aún hay mucho que hacer, como la historia del asbesto que adquirió mala fama y así lo demuestran los otros ejemplos mencionados.

Infecciones: un riesgo entre el medio ambiente y el comportamiento

En el caso de las infecciones existe una interacción entre el medio ambiente y el comportamiento. En el surgimiento del cáncer muchos gérmenes patógenos desempeñan un papel importante. Ese es, por ejemplo, el caso del *Helicobacter pylori* o del *schistosoma*. Este último provoca un tumor muy específico en la vejiga, que es casi exclusivo de la población del delta del Nilo, ya que este germen patógeno aparece a menudo en las aguas contaminadas del gran río egipcio.

También se sabe que existe una correlación entre determinados tipos de virus de hepatitis y el cáncer de hígado, al igual que entre el virus de papiloma y el cáncer de cuello uterino, entre el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y linfomas, y entre el virus Epstein-Barr que sirve de base a la fiebre ganglionar de Pfeiffer y un tipo de linfoma especial, el llamado *linfoma Burkitt* que aparece principalmente en territorios afectados por malaria. En Asia el virus Epstein-Barr puede, además, conducir a una forma de cáncer de faringe extremadamente rara. Según cálculos, a escala mundial por lo menos el 15 % de los tumores malignos son atribuibles a los gérmenes patógenos identificados hasta el momento. Sin embargo, los virus desempeñan probablemente un papel mayor que lo que hoy generalmente se supone. Así existen virus, los tan llamados virus RNS, que son transmitidos de la madre al niño, y probablemente haya numerosos virus que aún no se han descubierto.

Actualmente en numerosos virus estamos confrontando cambios repentinos debido al *boom* del turismo y la globalización. Los debates actuales sobre el origen de determinadas epidemias de gripe –del tipo A H1N1, por ejemplo– muestran claramente el alcance del problema. Sin embargo, el *boom* del turismo conduce también a la propagación de virus peligrosos. Observemos, por ejemplo, el cáncer de hígado: en nuestro caso aun relativamente raro, pero a escala mundial uno de los tumores más frecuentes. Junto con el abuso del alcohol, las infecciones con el virus de hepatitis son el mayor peligro y las principales causantes de esta enfermedad. Anteriormente la conservación de la sangre era en nuestro caso la causa principal de infecciones, sin embargo, desde hace 20 años estas se han asegurado mediante las pruebas correspondientes. No obstante, todavía se infectan muchos, debido a la utilización de agujas sucias, por transmisión sexual, entre otras.

Como en los países del tercer mundo una gran parte de la población es portadora de virus, el turismo siempre representa un papel más

importante. No necesita ser turismo sexual: la realización de *piercings* o tatuajes durante las vacaciones puede ser a menudo la causa de transmisión de virus. Contra el virus de hepatitis B (con hepatitis C, las dos variantes más frecuentes y peligrosas) existe por suerte una vacuna. Gracias a una campaña de vacunación en niños se pudo, por ejemplo, reducir a la mitad la frecuencia del tumor en Taiwán. Actualmente se lleva a cabo una campaña similar en Mongolia, donde los casos de cáncer de hígado provocados por la hepatitis B representan casi dos tercios de todos los tipos cáncer.

Alimentación, factores medioambientales, factores de comportamiento

Investigaciones en este campo condujeron a resultados algo contradictorios, pues la relación entre la alimentación y el cáncer, contrario a como se pensaba unos años antes, es efectivamente, más bien poca. De muchos estudios se desprende que el aumento del riesgo es aproximadamente diez veces menor que, por ejemplo, en el fumar. Estos demostraron en todo caso que la obesidad y el consumo en exceso de grasas, carnes rojas y embutidos aumentan el riesgo, mientras que las frutas y los vegetales frescos tienen un efecto protector. Sin embargo, aun cuando el riesgo es relativamente escaso, el hecho de estar supeditado a este durante toda la vida –diferente a como lo es con el alcohol, que solo trae riesgos consigo, cuando en realidad se ingiere– conduce a que la alimentación finalmente cause una cantidad de tumores que no puede ser despreciada. Cancerígenos no pueden ser solamente los componentes nutritivos, sino también sustancias nocivas, por ejemplo, en relación con la conservación con sal y el tipo de preparación de las comidas (hidrocarburos que surgen al sofreír, en asados en parrilla) o sustancias que surgen en el almacenamiento (aflatoxinas). En estos casos la eliminación de la fuente es efectiva, cuando se abandonó la práctica del salado y se introdujeron los refrigeradores, en muchos países se pudo observar también una disminución masiva espontánea de los casos de cáncer de estómago. Por el contrario, experimentos basados en un cambio de alimentación dirigido a tal fin o la adición de diferentes vitaminas, no han conducido hasta el momento a ningún resultado práctico, a nivel de estudios epidemiológicos.

A menudo es difícil separar cuál es el papel de los componentes de la alimentación y el de la obesidad, que se ha convertido paulatinamente

en los países industrializados en un problema que afecta de 30 a 40 % de la población. El exceso de peso va acompañado de un aumento de riesgo para muchos tumores, por ejemplo, de esófago, de útero, del intestino grueso, del páncreas, de mama y de la vesícula biliar.

Varios factores explican la relación entre el exceso de peso y un incremento del riesgo de cáncer. Se trata sobre todo de interrupciones en el metabolismo de numerosas hormonas y la flora intestinal, esto es en el proceso de descomposición del alimento. Es importante saber que la obesidad en el organismo conduce a un estado de inflamación crónica. En el 2001, en Francia le atribuyeron el 3 % de las enfermedades de cáncer en los hombres y el 6 % en las mujeres, al exceso de peso y a la obesidad.⁵ Es por eso que actualmente los epidemiólogos tienden a concederle a la obesidad una mayor importancia en el surgimiento del cáncer, que a la composición de la alimentación.⁶

Según una evaluación de datos más recientes, los riesgos de comportamiento y los asociados al medio ambiente en el campo de la alimentación y en el exceso de peso pudieran desempeñar un mayor o menor papel en el desarrollo de 15 a 20 % de los tumores.⁷

Contaminación ambiental

Diferentes sustancias nocivas como los gases de escape de los autos, el ozono, el radón y otros rayos ionizantes, campos electromagnéticos o la inhalación de humo, pueden también representar factores de riesgo.

Las investigaciones, hasta el momento, consideran la contaminación ambiental como elemento decisivo en 2 a 3 % de las enfermedades tumorales. Lo difícil que es medir la exposición a sustancias nocivas durante un largo periodo, lo demuestra solo el hecho de que el grado de contaminación está en dependencia de país a país y varía en el transcurso del tiempo. Es muy probable que este porcentaje en las estadísticas, hasta el momento haya sido situado más bien demasiado bajo. Al contrario, algunas veces se tiene la sensación de que el público en general tiene la tendencia a sobrevalorar las repercusiones concretas de la contaminación ambiental. Esto está relacionado con que todos nosotros preferimos traspasar la responsabilidad a los otros y pensamos: “Yo no tengo nada que ver con eso, eso le corresponde a los otros”. Siempre es más fácil echar la culpa a los contaminados, en lugar de admitir que el problema es mucho más complejo, y está basado en el triángulo de las

relaciones recíprocas entre la sensibilidad individual, el comportamiento y el medio ambiente. No se debe olvidar que los tumores casi nunca dependen de una sola causa, sino que por lo general son el resultado de una combinación de factores de riesgo, cuya importancia respectiva para el surgimiento de una enfermedad varía de un individuo a otro. Lo mismo es aplicable a la pregunta de cuál es la proporción porcentual de los riesgos individuales. En este sentido también es válido considerar el llamado *efecto de la dosificación*, es decir, el aumento del peligro debido a una larga exposición a sustancias nocivas, e igualmente si existe un umbral de tolerancia.

Por ejemplo, se sabe que en el caso del tabaco no existe un límite inferior por debajo del cual no hay ningún peligro. En las diferentes legislaciones se definen generalmente valores límite que por encima de ellos existe un aumento de riesgo real (algo parecido a las ondas electromagnéticas y los rayos ionizantes). Sin embargo, como en el caso de los rayos ionizantes, puede también haber un supuesto pequeño aumento de riesgo, cuando en repetidas ocasiones uno se expone a una baja dosis (por debajo del límite de los valores oficiales).

Naturalmente esto provoca controversias que también, a menudo y con satisfacción, son puestas en claro en los medios de comunicación. Y esto, con preguntas al estilo de “¿Está situado el valor límite demasiado alto?” o “¿En cuánto aumenta el riesgo, si uno está expuesto a una baja dosis?” En este sentido no se puede olvidar que en todos los cancerígenos la zona indefinida es grande, y dentro de esta, efectivamente no se puede responder con un simple sí o no.

Regresemos otra vez a la contaminación ambiental: ¿qué papel desempeña esta exactamente en el surgimiento del cáncer? Lamentablemente aún sabemos muy poco. Esto está relacionado con las dificultades metodológicas, con las que uno se enfrenta en las investigaciones, pero también con otros obstáculos ya descritos en este capítulo. Estos estudios son naturalmente poco sensibles para poder determinar de forma precisa el papel de los riesgos, más bien débiles, aun cuando estos quizás ya solos sean de importancia porque toda la población está expuesta a ellos durante largo tiempo. Por este motivo no se puede negar por más tiempo la existencia del problema.

Tomemos por ejemplo a Mendrisiotto: hasta hace aproximadamente 40 años esta región en el territorio fronterizo con Italia se dedicaba principalmente a la agricultura y, según datos disponibles, la tasa

de cáncer de pulmón era la menor en toda Suiza. Con la inauguración del túnel Gotthardt y la autopista Basilea-Chiasso, que atraviesa a Suiza de un extremo a otro, Mendrisiotto se convirtió en el territorio con la mayor densidad de tráfico en toda Suiza. En el verano, y por lo general en la época de vacaciones, las columnas de autos en Chiasso, cerca de la frontera italo-suiza, pueden alcanzar una longitud de varios kilómetros. Actualmente la región de Mendrisio cuenta con la mayor cantidad de casos de cáncer de pulmón en toda Suiza. Este es uno de los ejemplos que me motivó a suponer que en los estudios epidemiológicos se subestimaba el papel de la contaminación de la atmósfera, o por lo menos, existe la tendencia a ello.

También pudiera ser debido a que solo hace pocos años que se comprendió el papel importante que desempeña el llamado *polvo fino*. Como polvo fino se designa a una pequeña parte del polvo, esto es, las motas de polvo cuyo diámetro es de siete hasta treinta veces más pequeño que un cabello. El polvo fino puede tener un origen natural o artificial, por ejemplo, una erupción volcánica o el tráfico automovilístico, respectivamente. Mientras que las motas de polvo mayores son atrapadas en la nariz y en la faringe, el polvo fino PM10 y más finos llegan hasta las más delgadas ramificaciones de los bronquios, donde puede conducir a irritaciones crónicas. El polvo fino es, con seguridad, responsable de muchas enfermedades crónicas de los pulmones (bronquitis y casos de asma), y casi seguramente contribuye también al incremento de los casos de cáncer de pulmón. Según estimados, en el 2000 el polvo fino en Suiza provocó más de 3 000 casos de muerte, frente a 10 000 como consecuencia de fumar y 600 en accidentes de tráfico.⁸

A la misma conclusión llegó también la *Agence Française de Sécurité Sanitaire de L'environnement et du Travail* (Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria, del Medioambiente y del Trabajo (AFSSET): en un comunicado publicado esta aboga por el principio de la previsión y exige que no solamente, como es sabido que las distintas sustancias peligrosas sean consideradas, sino también el riesgo en relación con la exposición total a sustancias nocivas.⁹

Según la reconocida institución, el aumento de los casos de cáncer en Francia entre 1985 y 2005 –de 35 % en los hombres y 43 % en las mujeres– no es atribuible solamente a los desplazamientos demográficos y los progresos en el diagnóstico. El profesor Gérard Lasfargues, jefe del sector de investigación salud y medioambiente de la AFSSET,

se expresó sobre la situación de la siguiente manera: “¡Para actuar no se debe esperar hasta tener la seguridad!”. Esa es también mi opinión y mi convicción. Lamentablemente los estudios sobre la contaminación ambiental, la salud y el surgimiento del cáncer, respectivamente, no son solo complejos como se ha expresado varias veces, sino también bastante costosos. Así, muchos gobiernos se aprovechan de cada dificultad financiera para aplazar tales estudios o incluso impedirlos. Recientemente más de 2 000 investigadores franceses firmaron una carta en la que protestaban de forma vehemente la decisión del gobierno francés que con motivo de la actual crisis financiera había paralizado un programa muy amplio “Contaminación ambiental-amenaza a la salud”.¹⁰

¿Cómo se puede combatir el cáncer?

La prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento son los tres pilares de la lucha contra el cáncer. Gracias a la prevención podemos evitar muchos casos de cáncer. Un diagnóstico precoz en algunos tipos de tumores no solo es posible, sino también esencial para un tratamiento exitoso. Y gracias a los distintos medios terapéuticos se curan en la actualidad, cada vez, más tumores. La importancia de estos tres pilares varía de un tumor a otro. En el cáncer de pulmón, por ejemplo, la prevención es esencial, ya que tanto el diagnóstico precoz como también los distintos tratamientos a menudo solo tienen un éxito limitado. En el caso de cáncer de útero, por el contrario, un diagnóstico precoz es decisivo: desde hace algún tiempo, este tumor es casi siempre curable. En el caso de niños enfermos de cáncer es la terapia: la prevención no es posible y el diagnóstico precoz solo en una escala muy limitada.

En lo que se refiere al principio terapéutico, la biología de los tumores va acompañada del sentido común sano: ¡Mientras más temprano se detecte la enfermedad del cáncer, mejor se puede tratar! A menudo, la selección de los medios terapéuticos se determina también, según lo que ya haya avanzado la enfermedad. Las terapias locales con intervenciones quirúrgicas y radiaciones solo pueden ser aplicadas cuando el tumor se encuentre en un área claramente delimitada del organismo. Si el tumor ya ha formado una o varias metástasis en un órgano alejado del tumor primario, en la mayoría de los casos resulta inútil recurrir a la cirugía o la radioterapia. En este caso se piensa en terapias farmacológicas que pueden alcanzar a casi todos los tejidos de nuestro organismo. Con algunas pequeñas excepciones, existen sustancias químicas que, por ejemplo, no pueden penetrar en el cerebro. Eso se debe a un mecanismo de protección de nuestras neuronas que se ha desarrollado durante la evolución de la especie humana, ¡de lo contrario, nuestro cerebro envejecería mucho más rápido!

Lo que he dicho hasta el momento acerca del principio terapéutico, es válido sobre todo para los llamados *tumores sólidos*, que constituyen la mayoría. Estos se desarrollan en un único órgano (por ejemplo, en los senos, el pulmón y el estómago), a partir de donde, durante el proceso de metastatización, se extienden, usualmente, en primer lugar a los ganglios linfáticos vecinos y se anidan entonces en otros órganos. Sin embargo, existen también tumores que desde el principio son generalizados. Esto es válido especialmente para tumores del sistema circulatorio y linfático. Un clásico ejemplo de ello es la leucemia, es decir, un tumor maligno que se desarrolla de las diferentes líneas celulares de la sangre. Como veremos en el capítulo 10, en nuestra sangre se encuentran diferentes tipos de células –glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas sanguíneas– y como consecuencia, existen también diferentes tipos de leucemia. Los linfomas malignos y el mieloma múltiple son normalmente también tumores generalizados. El mieloma múltiple y las leucemias se originan en la médula ósea, esto es, allí donde la mayor parte de las células troncales o células madre de la sangre se han asentado.

Prevención

La importancia de la prevención no puede ser sobrevalorada. Esto lo tratamos ya en el capítulo 3, donde hablamos sobre las causas que favorecen el desarrollo de un tumor. También abordamos brevemente el tema al considerar en qué magnitud puede variar la frecuencia de los diferentes tipos de tumores de país a país. La prevención del cáncer significa evitar todas las formas de comportamiento y los factores de riesgo, que de una forma u otra aumentan la probabilidad de que se desarrolle en nosotros un tumor maligno. Como ya hemos discutido detalladamente las dificultades metodológicas de estudios epidemiológicos, en este punto el lector tendrá claro que no se puede mencionar exactamente cuántos tumores se podrían evitar, si pudiéramos eliminar todas las causas asociadas al medio ambiente y todos nuestros comportamientos que favorecen la aparición de un tumor. Si nosotros dejáramos de fumar, consumiéramos alcohol solo moderadamente, comiéramos lo más sanamente posible y no nos expusiéramos demasiado al sol, fuéramos cuidadosos frente a todas las infecciones que favorecen el surgimiento de determinados tumores, si hiciéramos todo eso, y además, algunas otras pocas cosas centrales, entonces, de acuerdo con las estadísticas, podríamos reducir

aproximadamente a la mitad la cantidad de casos de cáncer. Un poco más que algo demasiado simple, pero sin dudas, la útil fórmula de la OMS y de UICC indica: “Un tercio de los tumores es evitable, un tercio es curable y el último tercio puede ser tratado de forma paliativa”.

La importancia y sobre todo el tipo de prevención se diferencian de país a país, por ejemplo, en África las infecciones representan el mayor riesgo, mucho mayor que el fumar o el alcohol. Por el contrario, en el resto del mundo con seguridad fumar constituye el mayor factor de riesgo. En determinados países, por ejemplo, Estados Unidos, la lucha contra el tabaco ya ha avanzado bastante, sin embargo, la alimentación poco sana y sobre todo la obesidad superan paulatinamente el fumar.

Es cierto que ya se ha dicho mucho sobre el papel del fumar en cuanto al surgimiento de tumores, sin embargo, su importancia no puede ser prácticamente sobrevalorada. Es necesario tener presente que de acuerdo con los cálculos, si permanece igual el porcentaje de fumadores, en el siglo XXI pudieran morir 500 millones de personas como consecuencia del consumo de tabaco, naturalmente no solo de cáncer, sino también de enfermedades cardíacas y circulatorias. Por eso es que también el único convenio internacional en el sector de la prevención, se refiere precisamente al tabaco.

El *Frame Work Convention on Tobacco Control* (Convención Marco sobre el Control del Tabaco) (FCTC) fue adoptado por la OMS y ha sido firmado y ratificado por una gran parte de los Estados. El convenio prevé la introducción de una serie de medidas, entre estas la prohibición de anuncios publicitarios sobre el tabaco y su consumo en locales públicos y establece algunas disposiciones en relación con la educación y la prevención. Resulta paradójico que Estados Unidos, una nación en la que la lucha contra el tabaco ha adquirido dimensiones que rayan con la persecución, aun no haya ratificado esta convención. Esto demuestra, sin embargo, lo indiferente que era la administración americana bajo George W. Bush en cuanto al área internacional y lo titubeante que a menudo es el presidente Obama. La ratificación del convenio hubiera puesto posiblemente en peligro los negocios de las multinacionales del tabaco. Como los grandes productores de cigarrillos no pueden producir más ganancias en el propio país, concentran su atención en los países en vías de desarrollo. De un documento confidencial que en el 2006 se hizo público debido a una fuga noticiosa, se desprende que estas multinacionales llegaron a un acuerdo para conquistar África, “el único continente donde aún se fuma

muy poco”. La política agresiva de estas multinacionales y la correspondiente corrupción son la explicación del porqué muchos países, al igual que antes, solo adoptan leyes titubeantes para la implementación de las directivas de la FCTC, aun cuando ya han firmado el convenio.

También Suiza, firmante de la convención, tiene grandes dificultades con la implementación. Por el momento no todos los cantones han introducido una prohibición de fumar en locales públicos, especialmente en restaurantes, lo cual es uno de los puntos esenciales de la convención. En esta esfera el cantón de Tesino fue uno de los precursores. Sin embargo, probablemente haremos pronto una votación de petición de referéndum que se prevé en toda Suiza “Condiciones de Tesino”. Aunque el Parlamento rechazó la petición, yo creo que el pueblo la aceptará. Y entonces Suiza ratificará finalmente la convención.

Las gigantescas cantidades de dinero que son destinadas por la industria del tabaco para el *lobby* inescrupuloso a favor de esta costumbre altamente dañina a la salud, son apenas conocidas por las amplias esferas públicas. Con ello, es decir, sobre todo gracias a la corrupción, estas multinacionales logran principalmente en muchos países en vías de desarrollo, impedir la implementación de la FCTC. En estos planes Suiza también desempeña un importante papel: Philip Morris, con su sede en nuestro país, trata como ejemplo clásico anular jurídicamente la implementación de la FCTC en Uruguay, según las disposiciones del convenio comercial bilateral.¹ Sobre la base de una solicitud de información correspondiente en el Parlamento suizo, el Consejo Federal explicó: “que lamentablemente no podía hacer nada en contra de ello”. En el caso que a Philip Morris se le dé la razón, entonces la FCTC sería tan solo un “tigre de papel”.

Muy a menudo también políticos conocidos se dejan “comprar” por estas multinacionales. Un ejemplo conocido de esto es la antigua Dama de Hierro británica, Margaret Thatcher, la que después de su función como primera ministra, estuvo trabajando como asesora de estas multinacionales del tabaco. Así también durante el gobierno de Tony Blair, la campaña electoral del Partido Laborista fue financiada con participación de la industria del tabaco. Con el propósito de asegurar sus negocios, estas personas son capaces de concebir argumentos inimaginables con los que al mismo tiempo debilitan la posición de los que luchan por poner al descubierto las consecuencias de fumar.

En Alemania, donde la lucha contra el tabaco ha sido poco exitosa, el Tribunal Constitucional Federal ha revocado recientemente una

decisión parlamentaria que debía prohibir el fumar en locales públicos, y esto con la argumentación, que cada cual podía decidir libremente si quería fumar o no. Las multinacionales alemanas no se retraen de influenciar a los “partidarios” de la prohibición de fumar, haciendo referencia a que la primera gran campaña nacional contra el fumar fue lanzada por Adolfo Hitler. ¡Una reminiscencia que a la mayoría de los alemanes naturalmente no agrada!

Mientras que en el caso del fumar la relación entre causa y efecto es evidente y las medidas a tomar son claras, la situación en la alimentación es más complicada. En el capítulo anterior, en relación con los estudios epidemiológicos, he demostrado que es bastante difícil determinar exactamente cuáles componentes de nuestra alimentación pueden conducir al surgimiento y desarrollo de tumores. En la actualidad el problema se complica aún más porque la investigación epidemiológica dirige su interés nuevamente a otro aspecto, la obesidad. En este sentido se concentra la discusión sobre todo en la cuestión de un estilo de vida *energy balanced* (energía balanceada), que en el sentido energético esté equilibrado. En la sociedad actual un modo de vida sedentario se convierte cada vez más en costumbre, mientras que el consumo de calorías debido al trabajo físico u otra actividad desciende de forma constante. Por otro lado, la alimentación, especialmente *fast food* (comida rápida), siempre es más rica en grasa y calorías.

El origen de la obesidad, que no es solamente en el occidente, sino también en muchos países en vías de desarrollo, como, por ejemplo, China, y que verdaderamente se convierte en una plaga, radica en este desequilibrio. Según cálculos, en Norteamérica el 40 % de la población tiene peso excesivo. Nuevos estudios documentan que la obesidad, especialmente para la aparición y progresión del cáncer de estómago, de intestino y de mama, es un importante factor de riesgo. Aún son relativamente desconocidos para nosotros los mecanismos fisiológicos participantes en este proceso. Por un lado parece probable que la obesidad favorece la acumulación de determinadas sustancias en el tejido adiposo, que después posiblemente tengan un efecto tóxico. Por otro lado esta conduce también a diferentes perturbaciones del metabolismo hormonal en la flora intestinal y en los diferentes jugos del aparato digestivo, todos estos factores pueden conducir a una digestión incompleta de los alimentos consumidos. Esto y seguramente también otros muchos factores aún desconocidos pueden conducir a un entorno que favorezca

el surgimiento de una primera célula tumoral que sobre todo garantiza el desarrollo y la progresión de la enfermedad de cáncer.

Ejemplo de una campaña de prevención

Sobre la base de todos estos elementos la UICC en el 2007 lanzó una campaña de cinco años. Esta lleva el nombre *Today's children, tomorrow's world* (Los niños de hoy son el futuro de mañana) y tiene como objetivo, realizar trabajos de prevención en niños y jóvenes, bajo la inclusión de los padres. Como preparación de esta campaña la UICC llevó a cabo una encuesta en 29 países, con varios miles de personas, con el propósito de descubrir lo que la población sabía en general sobre el cáncer y en especial sobre la prevención. Los primeros resultados fueron presentados en agosto de 2008, en el Congreso Mundial sobre el Cáncer, en Ginebra, y mostraron claramente que en los países pobres la mayoría de las personas está convencida de que el cáncer es incurable, mientras que en los países desarrollados es mucho más optimista al respecto. En lo que se refiere a la prevención, las opiniones dependen de las costumbres predominantes y de las profundas convicciones de los habitantes en los diferentes países. En los países occidentales, solo la mitad de la población tiene la opinión de que un mayor consumo de alcohol aumenta considerablemente el riesgo del cáncer, mientras que en los países islámicos, la mayoría está plenamente convencida de ello. En Estados Unidos casi todos están convencidos del hecho que el fumar es una de las causas principales para el surgimiento de cáncer de pulmón, por el contrario, en los países del tercer mundo, solo una minoría. Sobre la base de estos resultados la UICC organiza campañas para temas específicos. En el 2008 el punto central fue daños debido al fumar de forma pasiva, mientras que la campaña del 2009 llamaba la atención a la obesidad y el punto central estaba dirigido a una alimentación y un estilo de vida según los principios *energy balanced*. En el 2010 el tema principal fue la protección de infecciones cancerígenas, que estaba en relación con una serie de proyectos de prevención de cáncer de cuello uterino, que en estos momentos se realiza en África, Latinoamérica y Asia.

No siempre se alcanzan los objetivos propuestos con la prevención, así, por ejemplo, el fumar entre los jóvenes en occidente, lamentablemente al igual que antes, está de moda. Además, existe entre los jóve-

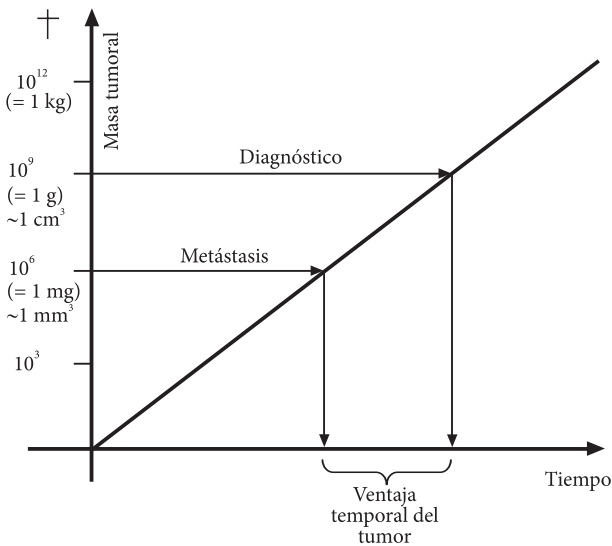
nes la tendencia general a consumir cada vez más alcohol. Estos datos aclaran que se tiene que encontrar un nuevo lenguaje y mejor adaptado a la mentalidad de los jóvenes. En esta edad se vive con la concepción de que se es inmortal y de ese modo la prevención, que se basa en la probabilidad de que alguien va a desarrollar un tumor después de 30 o 40 años, resulta poco convincente. Hay casos en que gracias a un mensaje adaptado a este grupo de edad se obtuvieron mejores resultados, por ejemplo, la adicción al tabaco con cierta probabilidad reduce la capacidad sexual; también que es desagradable besar a alguien que apesta a humo de tabaco. Argumentos de este tipo llegan con seguridad más a los jóvenes que los consejos que se basan únicamente sobre datos estadísticos sobre el cáncer. Además, las campañas de prevención tienen que luchar con otra dificultad, en lo que se refiere a la mayoría de los tumores, actualmente solo podemos basarnos en cifras globales y generales. Naturalmente se pudieran obtener resultados completamente diferentes si fuera posible hacer una determinación del riesgo individual, de modo que se le pudiera decir a una persona que si continua fumando o bebiendo como hasta ahora con una probabilidad de, por ejemplo, el 80 % (u otra cifra calculada para la persona concreta individualmente) desarrollará tal tipo u otro tipo de tumor. Esta advertencia sería mucho más efectiva que la indicación general de que con un determinado comportamiento la probabilidad de enfermar de cáncer es de tal o tal proporción. En el caso del cáncer de mama, por ejemplo, las portadoras de los genes BRCA1 o BRCA2, enferman con una probabilidad de 80 a 90 %, y están dispuestas a todo con tal de escapar de la enfermedad. En la actualidad la investigación se concentra especialmente en encontrar para todos los tipos de tumores, indicadores genéticos, con cuya ayuda se pudiera diagnosticar en uno o en otro caso, el riesgo de enfermar. De esa forma sería más fácil en el futuro, por un lado, convencer a las personas de evitar un comportamiento peligroso, sin embargo, por otro lado, aumentarían excesivamente el miedo y la inseguridad. Si efectivamente llegáramos a descubrir los marcadores genéticos, con cuya ayuda se pueda diagnosticar con gran probabilidad la aparición de tumores, y la medicina aún fuera incapaz de hacer algo en contra de estos, no le estaríamos haciendo ningún favor a la persona afectada. Ellos se encontrarían en la misma situación que los enfermos de sida hace 15 años atrás, antes del descubrimiento de los medicamentos contra el VIH; si estas personas en aquel entonces se hubieran enterado de su enferme-

dad, habrían conocido que la medicina no podía hacer nada para impedir el avance de esta. La mayoría de las portadoras de BRCA1 y BRCA2 se someten, aún siendo muy jóvenes, a una amputación de mama, y en algunos casos, incluso, a una eliminación de los ovarios. En el caso de otros tipos de tumores diferentes, sin embargo, no se sabría actualmente con certeza qué hacer, si dispusiéramos de pruebas comparables como para el cáncer de mama. ¡En todo caso no sería imaginable, eliminar preventivamente el pulmón, el hígado o el páncreas! Pero aún no hemos llegado a tal punto. Gracias al impetuoso desarrollo tecnológico, por ejemplo, es posible examinar el genoma completo de un individuo. Aprovechándose de esto, empresas biotecnológicas estadounidenses ofrecen “tests genéticos” a precios asequibles en internet. Solo basta con enviar una muestra de saliva para recibir un perfil de riesgo personal respecto a los grupos de enfermedades más importantes, incluso tipos de cáncer. Actualmente esto tiene que ver más bien con abracadabra que con la verdadera ciencia. En primer lugar, la mayoría de estos tests genéticos aún no han sido lo suficientemente validados en la actualidad, y según la empresa biotecnológica respectiva conducen con frecuencia a resultados completamente diferentes. En segundo lugar, ya hemos visto que los tumores genéticamente condicionados son extremadamente raros (véase anteriormente la discusión sobre BRCA1 y BRCA2). En la inmensa mayoría de casos, las variantes genéticas de nacimiento, de existir, constituyen uno de los muchos factores que conducen al surgimiento del cáncer. En este sentido, el modo de vida, el medio ambiente y muchas otras circunstancias desempeñan, por lo general, un papel más importante. Estos supuestos tests genéticos tratan de prever la probabilidad del desarrollo de un determinado tipo de tumor analizando a miles de personas, donde se estableció la existencia de una determinada variante genética, en un 40 % de los casos, que después desarrollaron un tumor determinado. Este resultado, sin embargo, no permite en lo absoluto sacar una conclusión confiable sobre las personas individuales, si alguien es portador de esta variante genética, esto no quiere decir en realidad que esta persona tenga una probabilidad de 40 % de enfermar de este tumor. En dependencia de otras características genéticas o factores ambientales, esta variante genética individual en una determinada persona puede incluso traer consigo un riesgo de tumor inferior al promedio. Este también es el motivo por el cual reaccioné con una opinión personal² a la propuesta de Ernst Hafen, profesor de biología molecu-

lar y en 2005 y 2006, presidente de ETH, ya que él una semana antes, en un artículo muy seguido con el título “Lucha contra el cáncer y la diabetes: investigadores del ETH reclaman tests genéticos para todos”,³ había propuesto una aplicación muy amplia de estos tests genéticos, en lo posible, para todas las personas. En este intervalo el señor Hafen ha retirado una propuesta de estudio correspondiente que había presentado al Fondo Nacional Suizo.

Diagnóstico precoz

El diagnóstico precoz debe hacer posible la identificación de un tumor antes de que forme metástasis y siempre que este sea curable, en principio, con medios locales como cirugía y radioterapia. En el lenguaje coloquial diagnóstico precoz significa de forma general que un tumor sea localizado lo más tempranamente posible (Fig. 5.1).



† Muerte del paciente, cuando el tumor alcance una magnitud de 10^{12} hasta 10^{13} células malignas (tumor de 1 a 10 kg)

La masa tumoral se expresa en peso, volumen y cantidad de células tumorales (por ejemplo, $10^3 = 1\ 000$; $10^6 = 1$ millón)

Fig. 5.1. El problema principal de los tumores.

En un breve resumen, gracias a experimentos en animales y consideraciones teóricas, sabemos que un tumor, por regla general –aunque cada regla tiene su excepción–, puede formar metástasis a partir de una magnitud de 1 mm^3 , lo que corresponde a 1 millón de células enfermas. Sobre la base del mismo modelo también determinamos que actualmente, la mayoría de los tumores pueden ser diagnosticados cuando su volumen haya alcanzado 1 cm^3 , es decir, 1 000 millones de células tumorales. Esto es aplicable por lo menos a los llamados *tumores ocultos* que se encuentran en el interior de nuestro cuerpo, y que por ese motivo no podemos verlos directamente. Actualmente en casi todos estos casos no estamos en condiciones de realizar un diagnóstico precoz. Nuestros medios de diagnóstico son sencillamente insuficientes. Ese es el motivo por el que últimamente muchos pacientes mueren de su tumor. Afortunadamente esta regla tiene excepciones, y en los últimos años cada vez más. Aquí se trata casi siempre de tumores que de una forma u otra podemos ver o imaginar, como, por ejemplo, los tumores de piel. Estos pueden reconocerse si se observan atentamente los más pequeños cambios de la piel. En el caso del tipo de tumor más maligno de piel, melanoma, no se trata solamente del tamaño de lunares ya existentes, sino también de cambios de color, el surgimiento de picazón o una tendencia al sangramiento. Por ese motivo, aun la más pequeña mancha que aparezca en la piel y que sufra cambios de una forma o de otra debe ser observada como una señal de alarma. En la última década fueron lanzadas muchas campañas informativas sobre el cáncer de piel, lo cual explica, en parte, el aumento de los casos diagnosticados. A largo plazo la cantidad de casos de muerte debido a este tipo de tumor disminuirá precisamente porque fueron diagnosticados más temprano.

Vamos a dedicarnos de nuevo al cáncer de cuello uterino, del que ya hemos hablado. Gracias al frotis vaginal, usual en la ginecología, esto es, la toma de una cantidad de células de la superficie del epitelio del cuello uterino, el citólogo puede determinar bajo el microscopio, eventuales anomalías. Si él llega a la conclusión de que las células no están completamente sanas, pero sin que ya sean células cancerosas, el ginecólogo le recomendará a la paciente someterse a un control en un intervalo de seis hasta doce meses. Esta precaución permite intervenir a tiempo si estas anomalías aumentan y se acercan peligrosamente al límite de una célula tumoral. Para evitar el frecuente control y por eso algo molesto, el ginecólogo puede decidir también efectuar una pequeña intervención,

de nombre *conización*, en la que se extrae un pequeño cono del tejido de cubierta del cuello uterino. Esta operación debe solucionar en principio el problema y no tiene influencia alguna en la vida sexual o la fertilidad de la paciente. El diagnóstico precoz de este tipo de tumor se ha podido mejorar gracias a la introducción de tests que pueden detectar el virus del papiloma humano. Existen diferentes tipos de virus del papiloma humano, algunos conducen a menudo al surgimiento de un tumor, otros, con menor frecuencia; algunos realmente nunca. En caso de que en el frotis vaginal de una paciente se detecte el virus del papiloma humano, se debe identificar el tipo para evaluar el riesgo y determinar con qué frecuencia deben efectuarse los controles.

Otra excepción de la regla del difícil diagnóstico precoz es el cáncer de intestino grueso. Este tipo de tumor, debido al incremento de la obesidad y de los malos hábitos de alimentación, casi abarca todas las partes. No obstante, aunque la cantidad de las enfermedades aumenta, disminuye más bien tendencialmente el número de los casos de muerte, por lo menos en los países industrializados. Esto se debe a mejores terapias y quizás, sobre todo, a la moderna endoscopia, gracias a la cual en muchos países es posible realizar un diagnóstico precoz.

En particular a las personas, en cuya familia ya ha aparecido este tipo de cáncer, se les recomienda, a partir de los 50 años, someterse a una endoscopia intestinal, esto es, un examen del intestino grueso mediante una sonda con una pequeña cámara. Si todo está normal, el próximo examen se realiza 10 años después. Si por el contrario, el gastroenterólogo descubre pólipos, o sea, tumores benignos, estos son eliminados inmediatamente durante la endoscopia. La frecuencia con que después deben efectuarse controles, depende del resultado del examen microscópico. Si el pólipo no presenta anomalías o solamente pocas, entonces el próximo control tendrá lugar cinco años más tarde. En caso de anomalías más pronunciadas e importantes será necesaria una comprobación más frecuente.

Mucho más controvertida es la situación en cuanto a la posibilidad de realizar un diagnóstico precoz de cáncer de mama, y esto es sobre todo, con ayuda de la mamografía. Acerca de esto se habla con frecuencia y no solamente en congresos científicos, sino también se discute en los medios de comunicación. La pregunta que siempre se pone sobre el tapete es si la mamografía es útil en algo o no. Y en caso que sí, ¿cuánto? No resulta fácil dar una respuesta clara en cuanto a esto, y por eso en

la política se ha llegado a diferentes soluciones en ese sentido. En Suiza los cantones latinos, por ejemplo, realizan campañas de prevención y consideran al llamado *screening*, es decir, un control masivo mediante mamografía, como de utilidad. En la mayoría de los cantones de habla alemana las autoridades de la salud tienen más bien la opinión de que no existen pruebas definitivas en cuanto a la utilidad de la mamografía. Internacionalmente se considera en la actualidad que la mamografía después de la menopausia y generalmente a partir de los 50 años es de utilidad, mientras que su utilidad en mujeres más jóvenes no ha sido comprobada.

¿Cómo es que surge esta incertidumbre o divergencia de opiniones? Existen muchos motivos para ello. Normalmente el cáncer de mama crece, por regla general un tumor hormonodependiente, que se desarrolla debido a la influencia de hormonas, en mujeres jóvenes más rápidamente, descontando las excepciones, que en mujeres en la menopausia. Antes de la menopausia, el tejido de la mama es muy denso, y es por eso más difícil descubrir masas anormales en la mamografía, mientras estas sean aún pequeñas. Después de la menopausia el diagnóstico por medio de la mamografía es más fácil. La interpretación del análisis puede ser muy exigente y supone que el radiólogo posea una amplia experiencia. No es por eso una casualidad que la utilidad de la mamografía, sobre todo de los estudios que, por ejemplo, fueron realizados en los países escandinavos resultó claro, donde la evaluación es centralizada y llevada a cabo por radiólogos que cada año analizan miles de investigaciones. La confiabilidad de la interpretación y con ello, los resultados, disminuyen tendencialmente si el investigador solo debe analizar mamografías en raras ocasiones. Existe también un aspecto estadístico o incluso matemático que complica aún más el problema: con ayuda de la mamografía, de acuerdo con los programas de *screening* masivo que deben efectuarse de dos a cinco años, los tumores de crecimiento lento pueden ser diagnosticados con más facilidad. Los tumores malignos, que se desarrollan más rápidamente, escapan posiblemente de la mamografía porque estos entre dos controles hacen su aparición y crecen. Así permanecen a veces inadvertidos los tumores más peligrosos; aquellos que son descubiertos en un control, son por lo general, los menos agresivos.

Sin embargo, algo resulta evidente: a pesar del aumento de los casos de cáncer de mama, la mortalidad en los países desarrollados de occidente va en descenso. Los partidarios de la mamografía tienen la

opinión de que es un mérito del *screening*, mientras que los oncólogos en general consideran que el mejoramiento, sobre todo, se debe agradecer a los progresos terapéuticos, en particular a las llamadas terapias adyuvantes que son aplicadas después de la intervención quirúrgica y que trataré con más detalle cuando hablemos de las terapias. La verdad se encuentra, como a menudo, en el medio, los índices más altos de curación se agradecen seguramente a las terapias adyuvantes, pero también resulta muy claro que los tumores de mama actualmente son diagnosticados de forma más temprana a como lo eran antes.

Al mejoramiento del diagnóstico precoz se debe agradecer también el hecho de que actualmente, en la cirugía de mama se mutila mucho menos que antes. En la mayoría de los casos solo se amputa una parte del seno. En raras ocasiones se tiene que extirpar el seno completo, que muy a menudo es inmediatamente restablecido por medio de cirugía reconstructiva. Por el contrario, hasta hace algunos años no solo se efectuaba una mastectomía completa, sino que se extirpaba también el músculo pectoral. El miedo ante estas mutilaciones condujo a que muchas mujeres evitaran someterse a los controles y no querían admitirlo cuando notaban algo sospechoso en los senos. La supresión de este obstáculo psicológico, la discusión sobre la utilidad del diagnóstico precoz del cáncer de mama y casi seguramente también la misma mamografía, han contribuido a que muchos tumores se descubran oportunamente. A menudo se trata de tumores de crecimiento lento que en principio también reaccionan a un tratamiento basado en una terapia hormonal.

En todos los tumores el mejor método para un diagnóstico precoz sería un análisis de sangre que permitiera reconocer la enfermedad., tal como se puede diagnosticar la diabetes, midiendo el nivel de azúcar en la sangre. Lamentablemente, en la oncología casi nunca es posible, aunque sabemos que casi todos los tumores producen sustancias anormales. En la mayoría de los casos no sabemos aún, o no disponemos de los medios apropiados para medirlas. No obstante, hemos logrado algunos avances en este sentido: existen análisis con los que es posible detectar proteínas especiales, los llamados *marcadores tumorales* que son producidos por determinados tipos de células. Hasta ahora, la utilidad de este tipo de análisis es muy limitada porque la mayoría de estas sustancias también aparece en la sangre de personas sanas, aunque en pocas cantidades. El tumor aumenta tendencialmente la producción de los marcadores, que ya produce de todos modos el órgano respectivo. Sin embargo, hay que

tener mucho cuidado con la interpretación de estos valores elevados porque también pueden tener otras razones que el cáncer. El ejemplo más significativo de ello es el antígeno específico de la próstata, el PSA. Esta proteína es producida normalmente por las células de la próstata; su cantidad aumenta con la edad, ya que la próstata –una glándula redonda del tamaño de una nuez, que se encuentra por debajo de la vejiga y por delante del recto– tiene la tendencia de aumentar de tamaño. El valor de PSA, debido a una prostatitis, que a menudo aparece de forma asintomática, puede ser tan alto que hace suponer un tumor, pues ello también conduce usualmente, pero no siempre, a un aumento del valor del PSA. Por lo tanto, no es siempre posible saber exactamente a partir de qué límite este aumento debe considerarse como sospecha de tumor.

Además, en el caso específico del cáncer de próstata, como veremos en el capítulo 10, existe el gran peligro de diagnosticar pequeños tumores, que quizás no lleguen a ser nunca peligrosos. Se sabe que por lo menos la cuarta parte de los hombres desarrollan durante su vida un tumor de próstata, mientras que solo el 3 % de los casos de muerte de cáncer en los hombres son atribuibles a ello. Eso significa que la mayoría de estos tumores nunca constituirán un problema serio.

Por lo tanto, el aspecto de los marcadores tumorales es, por un lado, uno de los temas preferidos en la investigación actual, ya que estos constituirían un método ideal para el diagnóstico temprano. Por otro lado se trata de un tema muy controversial, ya que nosotros sabemos, como se ve en el caso del tumor de próstata, que aún no estamos seguros de poder interpretarlos correctamente y garantizar que la utilidad segura sea mayor que la probabilidad de producir daños.

Formas de tratamiento

Disponemos de tres medios terapéuticos para el tratamiento de tumores: la cirugía, la radioterapia y la terapia farmacéutica. Antes de entrar en detalle en estos aspectos quizás sea provechoso definir algunos conceptos.

Si nosotros aplicamos uno de estos medios, ejecutamos una *monoterapia*. Actualmente se recurre cada vez más a la combinación de varias posibilidades, por ejemplo, la cirugía, y a continuación una quimioterapia para así eliminar micrometástasis, que no pueden ser localizadas, pero cuya existencia parece muy probable.

A veces antes de la operación se realiza una quimioterapia para que la intervención quirúrgica resulte menos mutilante. Con ayuda de estas terapias llamadas neoadyuvantes, a las que se recurre particularmente en tumores en la zona de la cabeza o del cuello, se debe reducir el tumor.

Si el objetivo del tratamiento es la curación del paciente, estamos hablando de una *terapia curativa*. Si el tumor, por el contrario, ha avanzado demasiado que no se puede esperar una curación, el tratamiento tiene como meta prolongar la vida del paciente y también mejorar su calidad de vida: en este caso se trata de una *terapia paliativa*.

Lamentablemente en la actualidad existe cierta confusión al respecto, porque el concepto de cuidado paliativo en el lenguaje cotidiano a menudo se utiliza para designar terapias que en el estado terminal de las enfermedades eliminan el dolor y pueden mejorar la calidad de vida del paciente. Sin embargo, la terapia paliativa (especialmente terapias hormonales) puede durar varios años según el tipo de tumor, sin que el paciente tenga que ser considerado como un enfermo en etapa terminal. Recordemos el caso de François Mitterand, que de 1981 a 1995 fue presidente de Francia: pocos días después de ser elegido presidente, se le diagnosticó cáncer de próstata con metástasis en los huesos. Gracias a una terapia hormonal pudo concluir dos mandatos completos y presidir el Elíseo 14 años, sin que su estado de salud le impidiera su función. Por lo tanto, es importante que las personas comprendan que el comienzo de una terapia paliativa no necesariamente tiene que significar que la muerte está cerca.

También es importante saber que en la actualidad existen muchas quimioterapias con fines curativos, o sea, no solo como tratamientos adyuvantes después de una operación o una radioterapia. Pienso en esto sobre todo en relación con tumores en niños que principalmente casi siempre son tratados con quimioterapia. En los países occidentales la tasa de curación de tumores infantiles es de 80 %.

En la oncología se recurre a los medios quirúrgicos cuando la masa tumoral pueda ser extirpada, sin que el paciente se encuentre expuesto a muchos riesgos o la función del organismo se vea drásticamente afectada. La posibilidad de una intervención quirúrgica no depende solo del tamaño del tumor. Por ejemplo, una intervención puede resultar imposible en ciertos tumores en zonas muy complicadas, igualmente en el caso del hígado, cuando el órgano completo deba ser extirpado. En tales casos se hace uso preferentemente de la radioterapia, que se basa

en una radiación de fotones y haces de electrones. Anteriormente la radioterapia provocaba mucho miedo porque no siempre se podía proteger el tejido sano. Actualmente, gracias a aparatos mucho más precisos, también a las computadoras y nuevas terapias de aplicación (como por ejemplo, la radioterapia conformada en 3-D) se logra limitar mucho mejor los daños a las células normales en las cercanías del tumor. A veces es necesaria una radioterapia inmediatamente después de una intervención quirúrgica, sea esto porque el cirujano tuvo que dejar restos del tumor en el tejido, o sea, debido (lo que es el caso más frecuente) a que el patólogo descubre en el análisis del material de la operación que la extirpación no fue radical y los bordes de la resección aún están penetrados por células tumorales. Dado que en un caso como este no se haya podido realizar una radioterapia, debido a algún motivo, quizás sea posible una quimioterapia. Esto es, como ya hemos visto anteriormente, más eficaz, mientras más pequeña sea la masa tumoral restante, ya que las células en este caso tienden a dividirse más rápidamente, y como ya sabemos, la quimioterapia es más efectiva, mientras mayor cantidad de células se encuentren en el estado de multiplicación.

Anteriormente la mayoría de los tumores eran tratados utilizando un solo medio: o bien la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia. En la actualidad la tendencia en la mayoría de los tumores es la utilización de varios medios combinados. Los resultados son mejores gracias a la mayor efectividad de los distintos medios, como también gracias a una mejor combinación de estos.

Por cirugía *Debulking* se entiende la reducción de la masa tumoral, con el objetivo de crear las condiciones para una quimioterapia o una radioterapia. En las terapias neoadyuvantes se emplean principalmente los medicamentos contra el cáncer, con el objetivo de reducir la masa tumoral con antelación a una intervención quirúrgica y evitar así una operación demasiado mutilante. Esta estrategia fue empleada primeramente solo para tumores en la cabeza y el cuello, se emplea cada vez con mayor frecuencia también para cáncer de mama, de estómago y de la vejiga. Sin embargo, más frecuentes aún son las llamadas terapias adyuvantes. Bajo este concepto son denominadas las terapias a base de medicamentos contra el cáncer, administradas después de la extirpación quirúrgica del tumor primario o después de su destrucción por una radioterapia. Esta terapia encuentra aplicación cuando es mayor la probabilidad de que en alguna parte en el organismo ya se hayan anidado

pequeñas micrometástasis. Ya hemos visto anteriormente (véase Fig. 5.1), que una masa tumoral solo puede ser detectada cuando haya alcanzado el tamaño mínimo de aproximadamente 1 cm³. Los nidos micrometastásicos son generalmente mucho más pequeños y por lo tanto, en la mayoría de los casos, no pueden ser diagnosticados. Todos conocen casos en los que el cirujano había dicho: “He eliminado todo, no queda nada más”. Pero en realidad ya existían pequeños nidos metastásicos, que no habían podido ser reconocidos. Y así regresó la enfermedad para gran decepción del paciente y sus familiares, después de algunos meses o años. Ahora el oncólogo, tan pronto como el cirujano o el radioterapeuta hayan realizado su trabajo, pasa a evaluar cuál es la probabilidad de que ya existan metástasis lejanas. Esta evaluación se basa sobre un cálculo estadístico en cuanto a las propiedades microscópicas del tumor, su extensión y la probabilidad de que ya haya alcanzado los vasos sanguíneos y linfáticos. Además, cada vez más con mayor frecuencia estamos en posición de valorar, con ayuda de marcadores biológicos, la agresividad de un tumor, mientras más agresivo, con mayor frecuencia habrá formado ya micrometástasis.

En muchos tumores también es posible orientarse si los ganglios linfáticos más próximos han sido afectados o no, por ejemplo, los ganglios linfáticos de las axilas en el cáncer de mama. En el caso del tumor de pulmón se observan los ganglios linfáticos del mediastino, o sea, en la zona del tórax entre ambos pulmones, donde también se encuentran el corazón, el esófago y la tráquea. En el cáncer de intestino grueso, el patólogo comprueba si los ganglios linfáticos cercanos al intestino están afectados. Si en estos ganglios linfáticos ya existen células tumorales, el oncólogo sabe que la probabilidad es extremadamente grande para que en cualquier lugar existan metástasis.

En el cálculo de la probabilidad, el oncólogo considerará todos estos factores. Si la probabilidad de que existan micrometástasis es grande, entonces se tratará de destruir estas con ayuda de una terapia farmacológica. Si la probabilidad es más bien escasa, a menudo es difícil decidir si una terapia adyuvante es necesaria o no. En este caso la decisión depende también de cuán tóxica es la terapia prevista. En muchos tumores de mama, la terapia se basa solamente en la influencia de hormonas, y por eso conduce a menos efectos secundarios. Por lo tanto, el oncólogo, dudará menos en realizar este tratamiento. Por el contrario, en el cáncer de pulmón existe la terapia adyuvante con una mezcla bastante tóxica

de medicamentos quimioterapéuticos, de modo que el oncólogo es muy cuidadoso, y se decide por una terapia adyuvante cuando es absolutamente necesario.

Citostáticos

He hablado en varias oportunidades de la quimioterapia clásica que se basa en los citostáticos. En este punto me parece sensato abordar con más detalles, sus propiedades.

La mayor parte de los citostáticos no pertenece a los llamados *medicamentos inteligentes*, se trata sencillamente de sustancias que atacan las células normales o tumorales cuando estas se dividen. Mientras más rápidamente se dividen las células, con mayor fuerza atacan estas. Pero, ¿cómo actúan estos medicamentos? Algunos se integran en el ADN e impiden así la división de las células, otros cambian la estructura del ADN y forman enlaces inseparables entre sus hebras, de modo que estas no puedan duplicarse más (la duplicación es la condición básica para que una célula se reproduzca y mediante división produzcan dos células hermanas). Algunos productos citostáticos obstaculizan determinadas enzimas que son necesarias para la síntesis de ADN, otros impiden la separación de los cromosomas duplicados (condición básica para que la célula durante la mitosis pueda efectuar la bipartición).

Esta breve descripción debe bastar para comprender por qué, debido a la acción tóxica de la mayoría de los citostáticos, se produce un empeoramiento de los valores de la sangre, de caída del cabello e irregularidades de la membrana mucosa. La toxicidad se muestra, de hecho, en órganos cuyas células se dividen muy rápidamente. Así las membranas mucosas de nuestro intestino se renuevan completamente cada dos o tres días, y el promedio de vida de un glóbulo blanco es de solo unas pocas horas.

Para poder dividirse en dos células hermanas, la célula madre tiene primeramente que pasar un ciclo celular de varias fases. En la primera fase, la llamada fase G_1 , la célula se prepara para entrar en el proceso de proliferación. En la fase siguiente S la célula sintetiza el material, que es necesario para la duplicación de los cromosomas, mientras que la célula en la tercera fase, G_2 , se prepara para la bipartición. Esta se efectúa tan pronto como los cromosomas se hayan ordenado en su centro. La última fase, llamada fase M o mitosis, corresponde al momento en que la célula madre se convierte en dos células hijas. Estas dos nuevas

células pueden repetir este ciclo (de nuevo comenzando por la fase G_1 , pero también entrando en la fase de inactividad G_0 , durante la cual esta, por lo menos transitoriamente, deja de multiplicarse. Los tumores de rápido crecimiento se componen de muchas células en la fase de proliferación; en los de crecimiento lento la mayoría se encuentra en la fase de inactividad. Normalmente los medicamentos citostáticos actúan específicamente en una de estas fases. Estos pueden atacar, por ejemplo, las células en la fase G_1 o en la fase S (Fig. 5.2).

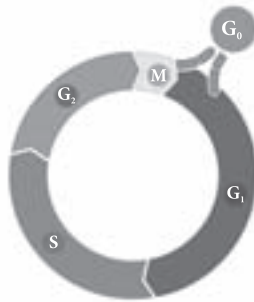


Fig. 5.2. Ciclo celular.

La situación en una quimioterapia antitumoral es parecida a como lo es con el empleo de antibióticos para combatir una infección. En el segundo caso, se tiene que lograr la eliminación de todas las bacterias, antes de que surja una que sea resistente al efecto del antibiótico. Lo mismo es aplicable también en cuanto al tumor, con la quimioterapia tratamos de exterminar todas las células tumorales lo más rápidamente posible, pues mientras más tiempo transcurra, mayor será la probabilidad de que se formen células tumorales resistentes. Por ese motivo no se emplea usualmente un solo medicamento citostático, sino una combinación de varios, lo que es denominado como *poliquimioterapia*. Como ya mencionamos, cada citostático ataca a las células solo en una fase determinada del ciclo de proliferación. Con la combinación de varios citostáticos se trata de cubrir todas las fases del ciclo celular, es decir, destruir todas las células que se encuentran en un momento determinado en las distintas fases del ciclo de multiplicación. Si se limitara a un único medicamento, solo serían afectadas las células que se encuentran en ese momento determinado en la fase correspondiente, especialmente porque estos medicamentos por lo general tienen un efecto

temporal muy limitado. Existen cientos de combinaciones citostáticas o poli-quimioterapias. La brillantez –algunos hablan de arte– del oncólogo se muestra en que él entiende cómo seleccionar la poli-quimioterapia que mejor se adapte a las particularidades del paciente.

Es determinante seleccionar una combinación de medicamentos, cuyos efectos antitumorales se sumen (lo que da lugar a sinergias terapéuticas), sin que también se sumen los efectos tóxicos. Los diferentes citostáticos se diferencian uno del otro también en relación con el ancho de banda de los efectos secundarios. Para la selección de buenas combinaciones, se necesita un amplio conocimiento y gran experiencia. A los jóvenes médicos asistentes yo les he enseñado siempre el siguiente precepto: “Si en los pacientes aparecen fuertes efectos secundarios, los medicamentos no son los culpables, normalmente eso significa que ustedes no han realizado bien su trabajo”.

En los primeros años se tenía la tendencia de que la quimioterapia, que surgió alrededor de 1950, era de aplicación permanente. En la actualidad los medicamentos normalmente solo son administrados en un día, algunas veces dos o como máximo tres días; después se intercala una pausa que se extiende por una o varias semanas sin tratamiento. Por eso se habla de ciclos de quimioterapia, que son repetidos en determinados intervalos. Los medicamentos citostáticos se disponen sobre todo de esa manera para que los mecanismos de defensa en las fases libres de tratamiento puedan recuperar su capacidad de acción. La anterior quimioterapia permanente conducía a un gran debilitamiento del sistema inmunológico. En la actualidad, gracias a las pausas terapéuticas, este puede recuperarse entre dos ciclos. Tampoco puede olvidarse que un detenimiento continuo del sistema inmunológico favorece la aparición de otros tumores. Anteriormente esto sucedía con frecuencia, debido a la terapia permanente, y sucede también en la actualidad con pacientes que después de un trasplante de órgano deben ser sometidos a una terapia permanente de inmunosupresión para evitar un rechazo del órgano trasplantado. En estas personas existe un peligro considerablemente mayor de que aparezca un tumor que en las sanas. Aquí tenemos que ver con la paradoja de que con la quimioterapia, por un lado, pueden ser curados determinados tumores, mientras que por otro lado, su toxicidad también favorece el surgimiento de nuevos tumores. Sobre todo en la terapia de determinados tumores, como el linfoma de Hodgkin, que como veremos en el capítulo 10 afecta a personas jóvenes,

se confronta este problema. Actualmente el 90 % de las personas con esta enfermedad son curadas. Este resultado extraordinario es posible, desde el momento en que aprendimos a combinar quimioterapias menos tóxicas, con radiaciones más precisas y bien orientadas al objetivo.

Hasta hace alrededor de 15 años había, por el contrario, gran cantidad de pacientes con linfoma de Hodgkin (probablemente curados), que más tarde murieron por leucemia, debido a quimioterapias demasiado tóxicas o como consecuencia de tumores sólidos, sobre todo en el pecho o en el pulmón debido a radiación demasiado intensa. Hasta cierto punto, este problema fue resuelto en los últimos 15 años. Actualmente nuestra meta con estos pacientes, que casi siempre pueden ser curados, es que lleven en lo posible una vida normal y que más tarde, cuando aún son jóvenes, puedan tener hijos.

A principios de la década de los 70, cuando comencé mi formación en oncología, estos aspectos no formaban parte en lo absoluto de las preocupaciones de los oncólogos. En aquel entonces la tasa de curación, por ejemplo, en los linfomas, era muy baja, y el cáncer de testículo, conducía a la muerte, en muchos o pocos pacientes. Con tal situación, nuestra única preocupación era naturalmente tratar de salvar a los pacientes a cualquier precio, quizás realizando también terapias que demostraron ser demasiado tóxicas. En aquel tiempo la calidad de vida era un concepto bastante abstracto: se trataba sencillamente de impedir la muerte por todos los medios. Los primeros oncólogos que se interesaron por la calidad de vida de los pacientes fueron los oncólogos de niños principalmente porque la tasa de curación en la edad infantil desde siempre fue más alta que la de los adultos. En los países desarrollados actualmente pueden ser curados definitivamente de 80 a 85 % de los niños enfermos de cáncer. Los oncólogos infantiles se enfrentaron pronto al desafío de posibilitar a estos niños y jóvenes un desarrollo normal en todos los aspectos. Ahora, este desafío también es válido para pacientes adultos, lo que demuestra cuánto han mejorado los resultados. En la actualidad muchos estudios se encargan de la calidad de vida no solo de las personas enfermas de cáncer, sino también de las curadas. Para estos se ha introducido el concepto “superviviente” (*survivors*). ¡Esto muestra mejor que muchas estadísticas que estamos en el camino correcto!

Lentitud de la investigación terapéutica

Nos estamos enfrentando a cientos de tumores diferentes. Aun cuando determinados tipos de tumores son curables, es ilusorio pensar que algún día descubriremos una especie de penicilina para el cáncer, o sea, un tratamiento que pueda curar todos los tipos de tumores. El sensacionalismo de los titulares que a menudo nos encontramos en los medios de comunicación y que usualmente aparecen bajo el lema, “gran paso de avance en la solución del problema del cáncer”, debe ser relativizado en la mayoría de las veces. Además, entre el descubrimiento en el laboratorio y la aplicación práctica en el paciente, puede transcurrir mucho tiempo, por ejemplo, en 1960 investigadores aislaron el cromosoma Filadelfia, nombrado por el lugar de descubrimiento. Se trata de un cambio de cromosomas, en el que una parte del cromosoma 22 (de los 23 pares que poseemos) se libera y se une con el cromosoma 9, con lo que surge el nuevo gen BCR-ABL. Esta anomalía genética es fundamental para el desarrollo de la leucemia mieloide crónica. Sin embargo, transcurrieron 40 años para hacer uso de este descubrimiento para fines terapéuticos. Se tuvo que esperar por el desarrollo de la bioinformática, gracias a la cual los científicos pueden desarrollar en la computadora la estructura de un “medicamento inteligente” que combate esta anomalía genética y así neutraliza al causante de este tipo especial de leucemia (véase el capítulo 10).

Se diferencian dos tipos de investigación: la investigación en laboratorio y la investigación en pacientes. El trabajo de investigación supone cooperaciones a nivel nacional e internacional. El *Istituto Oncologico della Svizzera Italiana* (Instituto Oncológico de la Ribera Italiana) (IOSI), el cual dirijo, desempeña un papel importante en varias cooperaciones. Por ejemplo, con la *South European New Drug Organization* (Organización Sureuropea para Nuevos Medicamentos) (SENDO), que ha surgido debido a nuestras relaciones con los tres centros de tumor de Milán y cuya sede en Suiza se encuentra en Bellinzona. SENDO

coordina la investigación farmacológica de Italia, España y Suiza. IOSI desempeña también un papel importante en el grupo de investigaciones de cáncer de mama *International Breast Cancer Study Group* (IBCSG), bajo la dirección del profesor Aaron Goldhirsch, que trabaja para IOSI y el Istituto Oncológico Europeo de Milán (IEO), dirigido por el profesor Umberto Veronesi. Se encuentra también en Bellinzona la sede de *International Extranodal Lymphoma Study Group* (IELSG) –los linfomas extraganglionares constituyen aproximadamente el 40 % de los tumores linfáticos–, que coordina la investigación de más de 200 instituciones en los cinco continentes.

Aparte de la investigación pura en el laboratorio y la investigación clínica en el paciente, también existe un tercer tipo de investigación, la llamada *investigación translacional* en el interfaz de ambas: la aplicación al hombre de los conocimientos obtenidos en el laboratorio.

A menudo me preguntan cuánto se invierte en la investigación del cáncer en un determinado país. La respuesta solo puede ser inexacta, ya que gran parte de esta investigación se sustrae de una asignación. Y esto es debido a la sencilla razón de que el cáncer, como hemos visto, es un fenómeno biológico que tiene que ver con casi todos los mecanismos fundamentales que regulan el funcionamiento de la materia viva. Por eso una gran parte de la investigación biológica está unida directa o indirectamente con el entendimiento del fenómeno de los tumores. A menudo resulta difícil saber a qué palabra clave está asignado un determinado estudio.

Investigación pura

Dicho de forma simplificada, en la investigación pura existen actualmente cuatro líneas principales.

Primero se trata de determinar los defectos genéticos fundamentales que conducen al surgimiento de las células tumorales (iniciación), igualmente los mecanismos que a continuación le posibilitan a estas, con perjuicio de las células normales o bien crecer más rápidamente o morir más lentamente. Existen dos tipos principales de anomalías genéticas: por un lado, los oncogenes, esto es, los genes que favorecen la transformación de las células normales en células tumorales y más tarde estimulan su crecimiento. La otra anomalía se refiere a los llamados genes supresores tumorales o genes supresores (*tumor suppressor's genes*)

o formas modificadas, respectivamente. Bajo condiciones normales estos genes supresores tumorales bloquean la transformación de células sanas en células cancerosas.

El crecimiento de un tumor tiene su origen en la aparición masiva de oncogenes, la llamada *sobreexpresión* o en la falta de genes supresores y la aparición respectivamente de una variante mutada de la misma y así menos efectiva. Como es tan frecuente en la naturaleza, tenemos que ver con mecanismos que se pueden fortalecer mutuamente o neutralizar. Como sucede con la luz eléctrica o con la computadora, tenemos que ver también lo que está situado en *on* (encendido) y lo que está en *off* (apagado).

La segunda línea principal de la investigación pura está destinada al intento de comprender la esencia de las células troncales tumorales. En los últimos años se ha comprobado que no solamente el tejido normal, sino también los mismos tumores procedían de las células troncales, esto es, células madre. Existen células troncales embrionales y adultas. Durante nuestro desarrollo en el vientre materno y hasta el nacimiento, disponemos de células troncales embrionales multipotentes que pueden formar cada tejido. Las llamadas células troncales adultas, al contrario, solo pueden regenerar su propio tejido, aunque nuevos estudios, que aún deben ser confirmados, indican que las células troncales de la sangre pueden formar células del miocardio, con cuya ayuda puede ser sanado un corazón dañado por un infarto. Desde este punto de vista, todos esperan, sobre todo los que por motivos religiosos están en contra del empleo de células troncales embrionales, que se confirme también que las células troncales adultas, por lo menos parcialmente, son multipotentes, pues su empleo, por supuesto, no traería consigo ningún tipo de problema ético.

Pero, regresando a los tumores, en nuevos estudios se comprobó con seguridad que en los tumores de pecho, intestino, próstata y cerebrales, se encuentran células troncales. Cada vez más resultados experimentales indican que precisamente son las células troncales tumorales las que abastecen continuamente al tumor con nuevas células neoplásicas.¹

La tercera dirección se ocupa del microentorno, es decir, la zona alrededor de las células tumorales, que puede tanto estimular como frenar el crecimiento de las mismas. Estas células no son cancerígenas y pertenecen al tejido conjuntivo o estroma. Las células cancerígenas y las

células del estroma intercambian señales, que estimulan, por ejemplo, el crecimiento del tumor o la formación de nuevos vasos sanguíneos. Un tumor no puede desarrollarse sin un abastecimiento continuo a través de vasos sanguíneos, que normalmente tienen que ser renovados de forma constante. Para este proceso el factor de crecimiento endotelial vascular, que actualmente se trata de bloquear para fines terapéuticos, desempeña un papel decisivo. Un ejemplo de la importancia del microentorno es el linfoma folicular (véase el capítulo 10), en el que para la determinación del grado de agresividad de la enfermedad son más importantes las propiedades de las células vecinas que de las células tumorales.

La cuarta dirección principal de la investigación se ocupa de la inmunología, es decir, el sistema de defensa del organismo. Sabemos que la cantidad de tumores al avanzar la edad también aumenta debido a que nuestra resistencia inmunológica se hace más débil. Probablemente en el transcurso de la vida se desarrollen a menudo células tumorales que son destruidas por el sistema de defensa. Pero también sabemos que nuestro sistema de defensa es relativamente débil contra los tumores, más débil, por ejemplo, que contra las enfermedades virales. Esto se debe a dos razones: la mayoría de los tumores aparece cuando ya nos hemos reproducido, y por eso no representan ningún peligro para la supervivencia de la raza humana. Además, las células cancerosas a menudo son muy parecidas a las células normales y la fuerza combativa de la defensa contra células extrañas está en relación directa con la diferencia entre las células propias y las extrañas. Pensemos, por ejemplo, en el rechazo de los órganos trasplantados. Si el donante es un gemelo, no existe peligro de rechazo. Si se trata de otra persona genéticamente diferente, el rechazo es inevitable. Debido a su gran parecido nuestro sistema inmunológico no está en condiciones de rechazar las células tumorales. Contrario a como afirman muchos charlatanes, aún no estamos en condiciones de influenciar nuestro sistema inmunológico, de tal manera que se fortalezca la defensa en contra de tumores. También porque este sistema es altamente complejo y aún lo conocemos muy poco.

Investigación translacional

En la investigación translacional se trata de determinar cómo pueden aplicarse los descubrimientos de la investigación de laboratorio a los seres humanos. El ejemplo más conocido de ello es la investigación

acerca de los marcadores biológicos, o sea, sustancias biológicas que hacen visibles o medibles las anomalías fundamentales que condujeron al surgimiento del tumor. A modo de ilustración, uno de los posibles ejemplos: en la leucemia mieloide crónica el cromosoma Filadelfia en la sangre del paciente conduce a la formación de una proteína llamada BCR-ABL (véase el capítulo 10). Es mucho más fácil demostrar esto, que el cromosoma Filadelfia.

Investigación terapéutica

Todo lo que sirva para el mejoramiento de las posibilidades terapéuticas se denomina como *investigación terapéutica* (Fig. 6.1). Dentro de esta área se diferencia entre la investigación preclínica y la clínica: en la última participan siempre pacientes, la primera tiene lugar en el laboratorio. Con la esperanza de que sean útiles como medicamento contra el cáncer son investigadas cada año aproximadamente 20 000 nuevas sustancias “descubiertas” o “producidas”, resulta evidente que se necesita una fase preclínica. De estas sustancias solo 50 aprueban los tests preclínicos y pasan a su aplicación en seres humanos, y finalmente son solo dos o tres, los que verdaderamente son eficaces y después aparecen como nuevos medicamentos en el mercado.

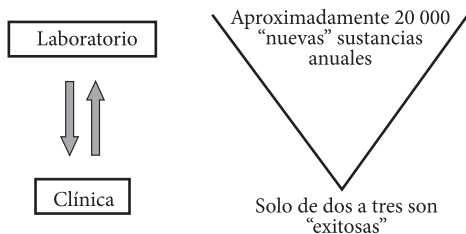


Fig. 6.1. La investigación terapéutica.

El camino desde el descubrimiento de una nueva estructura química (actualmente con ayuda de la computadora) hasta la comercialización de un nuevo medicamento, es largo y lleno de dificultades. En general no necesita solo mucho tiempo, sino como veremos después en detalle, a menudo también la observación y valoración de muchos pacientes. Eso radica en la “estrategia de pequeños pasos”: se trata de mejorar paso a paso los resultados obtenidos hasta el momento. Si fueran

posibles avances espectaculares, esto se pudiera comprobar con pocos pacientes y con mayor rapidez. En el caso de la penicilina bastaron, por ejemplo, pocos pacientes para comprobar su eficacia. Anteriormente casi ninguna infección era controlable, sin embargo, tan pronto como se tuvo la penicilina, se pudo curar casi todo. Pero como nunca habrá una “penicilina contra el cáncer” tenemos que escoger por las buenas o por las malas la estrategia de pequeños pasos.

Las fases de la investigación terapéutica

Fase I	Transición del laboratorio al hombre. Búsqueda de la dosificación óptima (pocos pacientes)
Fase II	¿Contra qué tipo de tumor es eficaz el medicamento? (25 a 50 pacientes)
Fase III	Papel terapéutico en el tratamiento de los tipos de tumores (varios cientos de pacientes)

La investigación clínica está subdividida en las llamadas tres fases de estudio clínico. En la fase I se determina cuál es la dosis adecuada del nuevo medicamento. De las 20 000 nuevas sustancias producidas anualmente, solo alrededor de 50 fueron probadas finalmente en seres humanos. Todos los otros productos fueron rechazados en la fase preclínica: se valora primeramente la nueva sustancia por una serie de líneas celulares y después, si pasa esta primera ronda, sobre la base de distintos experimentos con animales. El empleo de líneas celulares es cada vez más usual, sin embargo, estas pruebas lamentablemente no tienen una validez absoluta y sobre todo no indican nada acerca de la posible toxicidad del nuevo medicamento. Estas líneas celulares sirven sobre todo para separar el “grano de la paja”, y del gran número de nuevas sustancias, eliminar las que probablemente no serían eficaces, contribuyendo así a reducir a un mínimo los experimentos con animales. Lamentablemente aún no se puede prescindir completamente de estas, pues los peligros que amenazarían a los primeros pacientes al administrárseles un nuevo medicamento, serían inaceptables. Por lo tanto, resulta imprescindible al igual que antes, trabajar con animales de laboratorio, sobre todo con ratones, que padecen tanto de tumores espontáneos como artificiales. Para los últimos se utilizan sobre todo los llamados *modelos Xenograft*: se trasplantan tumores humanos a los animales de laboratorio, cuyo sistema inmunológico está tan debilitado, que estos aceptan el implante de células humanas.

Estos modelos, desgraciadamente, también están lejos de ser perfectos y por eso de los aproximadamente 50 nuevos medicamentos que cada año llegan a la fase de prueba con seres humanos, finalmente solo de dos a tres son verdaderamente útiles. Sin embargo, las pruebas con animales de laboratorio por lo menos posibilitan determinar aproximadamente el tipo de toxicidad que se debe esperar. Sobre la base de estos datos se determina la dosis que se administra a los primeros pacientes. La base de cálculo para ello es una dosis con la que en el animal de laboratorio se mida una toxicidad determinada, de modo que con toda seguridad en el primer paciente no se presente ninguna intoxicación.

La primera fase de estudio está organizada de tal manera que la dosis se aumente gradualmente de paciente en paciente. Este aumento se basa, en parte, en la sucesión de Fibonacci, nombrada según un matemático del renacimiento, y se utiliza, por ejemplo, en la botánica para determinar el número de hojas en las plantas. Se trata de una serie de números en la que cada número (exceptuando el 1 y el 2) corresponde a la suma de los dos números que le anteceden, así por ejemplo 1, 2, 3, 5, 8, 13... Actualmente, en la determinación del incremento nos atenemos cada vez más a menudo a los datos farmacológicos (nivel de los medicamentos en la sangre o la orina), que se determina en los pacientes participantes.

Al final de la fase I debe ser conocida la “dosis máxima tolerable” en los seres humanos, de modo que pueda determinarse la dosis óptima para la fase II. La primera fase de estudio confronta dos problemas fundamentales: por un lado la selección de los pacientes-enfermos, para los que no existe terapia estándar. A menudo se trata de pacientes que ya han sido sometidos a numerosas terapias y cuya enfermedad se encuentra en una fase avanzada. Para poder participar en uno de estos estudios, sus órganos como hígado y riñones, que para el metabolismo de los medicamentos son determinantes, deben funcionar aún normalmente. En caso contrario, se correría el gran riesgo de fijar la dosis demasiado baja, de modo que en la segunda fase de estudio se utilizaría el medicamento en una dosis sin efecto.

El segundo gran problema de la primera fase de estudio es de naturaleza ética: la probabilidad de que el nuevo medicamento le proporcione un beneficio al paciente es, sobre todo al comienzo, cuando este es administrado en dosis muy escasas, mínimas. Estudios retrospectivos han demostrado que solo de 2 a 3 % de los enfermos que han participado en estudios de la fase I han obtenido un beneficio subjetivo

u objetivo (mejoramiento del estado o retroceso del tumor). Antes de incluir un paciente en uno de tales estudios es importante informarle ampliamente, para que verdaderamente se encuentre en condición de dar el llamado *consentimiento informado*. Retrocediendo en el tiempo esto nos lleva a sucesos trágicos de la reciente historia, esto es, a los crímenes de los médicos nazistas en los tristemente célebres campos de concentración. Después del Proceso de Núremberg a los médicos, en 1947, surgió el Código de Núremberg en el que se estableció que los experimentos médicos son permitidos con el consentimiento formal voluntario del paciente. Sobre la base de este código la Unión Médica Mundial emitió en 1964 la *Declaración de Helsinki*, en la que se definen los principios éticos, sobre los que debe basarse la investigación en seres humanos. Esta declaración fue incluida en todas las disposiciones nacionales e internacionales sobre la investigación médica.

Al participar en la primera fase del estudio, el enfermo debe conocer desde el inicio que es muy probable que la terapia no le reporte ningún beneficio. El investigador debe informar al paciente de forma clara y sin falseamiento; él puede estar guiado por intereses personales. Después la persona en cuestión puede firmar un formulario correspondiente. A fin de dar una idea clara del procedimiento en la práctica, voy a describir cómo se realiza en la IOSI, donde desde hace años estamos muy activos en el ámbito de los estudios de la fase I y coordinamos también esto desde hace algunos años a escala nacional.

Primeramente se realiza una selección cuidadosa de los pacientes, a los que se les pudiera ofrecer una participación en el estudio. Esto sucede durante una reunión en la que participan todos los médicos y personal sanitario especializado que conocen al paciente en cuestión. Aquí se trata de ver si su estado físico le permite una participación en el experimento, pero también una evaluación de si el paciente síquicamente está en condiciones de soportar la información completa, que forzosamente debe comenzar con la explicación, de que “lamentablemente para usted no se dispone más de una terapia estándar”. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes que serían tomados en cuenta, no son considerados en más detalle en la unidad de investigación por este motivo.

Pero si el paciente ha soportado la ronda de selección previa, entonces pasa a su primer encuentro con el médico que le trata, el cual le informará claramente sobre su estado de salud y le señalará la posibilidad de participar en un estudio de la fase I. En este momento ya

le indica sobre los peligros unidos a ello (en relación con los conocimientos aún limitados sobre la toxicidad del nuevo medicamento) y las escasas perspectivas de éxito. Si el paciente está de acuerdo o no se niega en el momento, se fija una segunda conversación para unos días más tarde. En esta también se encuentra presente una asistente sanitaria especializada de la unidad de investigación que comprueba la calidad de la información del médico, al igual que un familiar o amigo del paciente como testigo. Durante esa segunda conversación se repite la información completa y se profundiza. Al final del encuentro puede, no tiene que ser necesariamente, decidirse el paciente. Él también puede solicitar una conversación adicional, en la que, por ejemplo, esté presente el médico controlador, o pedir un tiempo para reflexionar, durante en el que quizás pida una segunda opinión. De acuerdo con la experiencia, de un tercio hasta la mitad de los pacientes rechazan participar en uno de estos estudios. Finalmente, de teóricamente 100 pacientes en cuestión son solo un poco más de un tercio los que se someten verdaderamente a la terapia con el nuevo medicamento. La primera fase de estudio se refiere solo a pocos pacientes, pero como se sabe poco sobre ella y también parece un poco misteriosa, la expliqué con más detalle. A menudo me preguntan, cómo es que solo sobre la base de experimentos con animales se puede determinar la dosis correcta para los seres humanos.

La metodología es relativamente simple. Mucho más complejo es cuidar atenta y respetuosamente día a día a estos pacientes. Como se sabe muy poco sobre el medicamento experimental, se debe prestar atención a los más pequeños síntomas para impedir una desgracia. Por lo tanto, se necesita un personal altamente especializado con amor a su trabajo el año completo, los siete días en la semana.

A nivel internacional, los centros en los que se pueden realizar estudios de la fase I son denominados como *centros de competencia*. Se requiere un amplio conocimiento en el campo de la medicina y la biología, pero también grandes capacidades logísticas y un excelente equipo que ponga todo su empeño en llevar con éxito el estudio a feliz término.

Yo sería el primero en alegrarme de una amplia reducción de los experimentos con animales en la fase preclínica. Pero esto supone el desarrollo de métodos alternativos, de los que no disponemos en este momento. Sin estos experimentos con animales expondríamos a los primeros pacientes de la fase I a riesgos inadmisibles. Estos se convertirían prácticamente en animales de laboratorio. Los pacientes sometidos

a tratamiento dentro del marco de un estudio de la fase I saben que probablemente no obtendrán ningún beneficio del nuevo medicamento. Usualmente ellos mismos dicen que también participan, porque quizás más tarde a alguien le sirva de provecho. Podemos asegurarles por lo menos que ellos, gracias a los experimentos con animales, no sufrirán daños tóxicos imprevistos. De lo contrario la carga psicológica sería verdaderamente insostenible. Sin embargo, no hay otra posibilidad en cuanto a cómo se podrá reducir más la cantidad de experimentos con animales. Ahora existe la esperanza de que en el futuro podamos desarrollar medicamentos contra el cáncer cada vez “más inteligentes”, sobre todo si los medicamentos surten efecto menos orientado al objetivo, como es el caso de los citostáticos, resulta imprescindible probar miles de medicamentos primeramente mediante líneas celulares y modelos de animales. No obstante, si los medicamentos se dirigen contra un mecanismo claramente definido a nivel de genes o de proteínas, podría ser mucho más fácil construir modelos que funcionen esencialmente con líneas celulares. Esto supone un conocimiento completo de todos los mecanismos moleculares de los tumores, contra los que desarrollaremos sustancias dirigidas. ¡Lamentablemente, en la mayoría de los tipos de tumores aún nos encontramos bastante alejados de ello!

Al final de la fase I conocemos la dosis exacta que se debe administrar al paciente. Ahora se trata de averiguar, cuáles tumores reaccionan sensiblemente al nuevo medicamento. Con esto comienza la fase II: el nuevo medicamento se administra por lo general en 25 hasta 50 personas que padecen de un determinado tipo de tumor. Mientras que en la fase I se incluyen pacientes con diferentes tipos de tumores (ya que solo se trata de la determinación de la dosis), la fase II está separada específicamente por tipo de tumor. También estos pacientes son seleccionados cuidadosamente, tampoco pueden tener ya realizadas demasiadas terapias, sobre todo para evitar que el tumor entre tanto se haya hecho resistente a cualquier medicamento contra el cáncer. Las personas seleccionadas deben tener un estado físico bastante bueno y los órganos más importantes, hígado, riñones y corazón, deben funcionar bien.

Básicamente rige la regla que un medicamento después de la fase II continúa su seguimiento, si en un determinado tipo de tumor por lo menos reacciona en un 20 %. Eso significa que una masa tumoral, después de la administración del nuevo medicamento, por lo menos en uno de cinco pacientes se debe reducir como mínimo en un 50 %. En

oncología se habla en este caso de una *remisión parcial*. Si la masa tumoral desaparece, como sucede algunas veces, se habla de una *remisión total*. Para la determinación del volumen del tumor se emplean todas las técnicas de imagen, desde la clásica radiografía hasta la tomografía computarizada, la tomografía por resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones (PET).

Por supuesto, hay muchas excepciones de la regla del 20 %. Así, los linfomas malignos reaccionan a menudo muy bien a las nuevas terapias: no basta una mejoría objetiva en uno de cinco pacientes para que el nuevo medicamento resulte interesante para la terapia del linfoma. Otros tipos de tumores, por ejemplo, cáncer de pulmón y de músculo, reaccionan generalmente mal a los medicamentos, en este caso una mejoría objetiva en uno de cada cinco enfermos es un resultado sensacional. Al final de la segunda fase de estudio sabemos contra qué tipo de tumores actúa el nuevo medicamento. Si tomamos todos los resultados de los estudios paralelos de la fase II, se conoce también con exactitud la toxicidad del nuevo medicamento.

Así llegamos a la fase III, la más extensa, pero no necesariamente la más compleja. Ahora es preciso averiguar si el nuevo medicamento es mejor que los anteriores o si por lo menos puede fortalecer su efecto. En esta fase se trata mayormente de los llamados estudios *randomizados*, en los que la computadora decide qué terapia recibe el paciente. También los médicos se preguntan a veces, por qué se hace así. Nosotros partimos de la base que según la filosofía de pequeños pasos, de un nuevo medicamento en comparación con la terapia tradicional, solo puede esperarse una pequeña mejoría. Como la diferencia es pequeña se necesitan cientos, algunas veces miles de pacientes para poder documentar estadísticamente con seguridad que la diferencia realmente existe. Sin embargo, la condición para ello es que ambos grupos de pacientes, o sea, que el grupo del experimento y el grupo con la terapia tradicional sean iguales, que la única diferencia consista en la terapia. Quizás alguien objete que es suficiente con velar por la composición del grupo y preocuparse porque los llamados factores de pronóstico, que son decisivos para detectar cómo alguien reacciona a la terapia, se encuentren distribuidos uniformemente. ¡Pero eso es más fácil decirlo que hacerlo! Muchos de estos factores de pronóstico son conocidos –edad, sexo, estado de la enfermedad, contenido de vasos sanguíneos, grado de agresividad, entre otros–, pero aparte de eso existen otros factores des-

conocidos que influyen en cómo alguien reacciona al tratamiento. La única posibilidad de obtener dos grupos iguales es confiarse a la ley de los grandes números, es decir, disponer de un gran número de pacientes seleccionados de forma casual, precisamente eso es lo que se quiere decir con randomización. Así se puede estar casi seguro de que los muchos factores de pronóstico entre ambos grupos están en equilibrio.

Un nuevo medicamento, llamémosle X, en un estudio randomizado será comparado rara vez con el antiguo medicamento contra el cáncer –A–. Como en la terapia del tumor casi siempre se emplea la poliquimioterapia, es decir, combinaciones de varios medicamentos, en los estudios de la fase III se comparan normalmente más bien poliquimioterapias entre sí, por ejemplo, una combinación de tres medicamentos –ABC– con la combinación ABX.

Resumiendo nuevamente: en la fase I se determina el perfil de toxicidad de la nueva sustancia, mientras que en la fase II se prueba en qué tipo de tumor el nuevo medicamento puede disminuir la masa tumoral. En los estudios de la fase III se trata sobre todo de mejorar la expectativa de vida del paciente.

Para demostrar que un nuevo medicamento contribuye a la prolongación de la vida del paciente, no solo son necesarios estudios complejos, sino a menudo también un largo tiempo de observación. Con vistas a prevenir falsas conclusiones se aplica la regla fundamental de que los enfermos por lo menos deben ser observados durante un tiempo igual a la expectativa de vida media “tradicional” para este tumor. En el linfoma folicular la expectativa media de vida hace algunos años era de alrededor de 10 años. Eso significa que un estudio para demostrar una mejoría de la expectativa debe durar alrededor de 10 años, antes de poder sacar conclusiones seguras.

Ahora también está claro por qué los medios de comunicación al elogiar un medicamento como una nueva esperanza terminan siempre el artículo con la precisión de que, no obstante, aún demora largo tiempo, hasta que esta esperanza se convierta quizás en realidad.

Para concluir se puede decir que la metodología de la investigación terapéutica es actualmente clara y perfectamente sistematizada, pero resulta también compleja y a la vez supone el empleo de muchos medios y recursos. Es por ello también que una gran parte de estas investigaciones tiene lugar en clínicas e instituciones especializadas, particularmente en centros de competencia denominados en inglés como *Comprehensive*

Cancer Center. En Francia estos se denominan *Centres Anticancéreux*, famoso es, por ejemplo, el de Villejuif, cerca de París. En Suiza la situación es un poco diferente, porque la salud pública pertenece a las funciones cantonales y sería impensable que existan 26 hospitales oncológicos, uno para cada cantón. Otra complicación es que la investigación, por el contrario, se encuentra en la esfera de competencia de la confederación. Para superar este dilema el gobierno suizo decidió hace más de 30 años una solución interesante y creó el Grupo de Trabajo Suizo para la Investigación Clínica (SAKK), que reúne a todos los departamentos activos en la esfera de la oncología de las universidades y los hospitales cantonales. Mientras los cantones asumen todo lo que tiene que ver con el tratamiento básico de los pacientes con cáncer, la confederación se ocupa de todos los recursos adicionales para la investigación terapéutica.

Precisamente porque esta es de intensivos recursos, no es sorprendente que la investigación terapéutica esté bien coordinada también internacionalmente. La colaboración se basa en primera línea en los llamados *grupos de cooperación*, como la mencionada SAKK en Suiza o a nivel europeo la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). Esta organización, con sede en Bruselas, reúne todos los centros oncológicos y asociaciones de investigación de muchas naciones de la antigua Europa. Otros ejemplos son las ya mencionadas IBCSB y IELSG, que son coordinadas por IOSI.

En estos grupos de cooperación se ocupan principalmente con estudios de la fase III, para los que a menudo se requieren cientos, si no miles de pacientes. Solo gracias a estas estructuras se puede esperar el logro de los objetivos dentro de un tiempo razonable.

Desafíos futuros

Desde el punto de vista histórico la metodología descrita de la investigación terapéutica se origina en la prueba de los llamados *citostáticos clásicos* que todavía constituyen el núcleo de las quimioterapias. Estos citostáticos son poco selectivos o “inteligentes”, pues no pueden diferenciar entre células tumorales y células normales, sino atacan de forma general a todas las células que se multiplican con rapidez.

Los citostáticos clásicos actúan según el principio de que el efecto es mayor mientras más alta es la dosis. En las quimioterapias de alta dosificación si la dosis administrada es tan alta que todas las células troncales

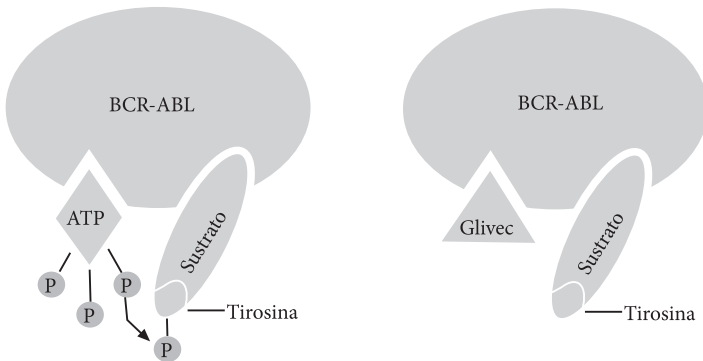
de la sangre son destruidas, el paciente sería enviado a una muerte segura, si no se efectuara un llamado *trasplante autólogo de células troncales*. Concretamente se lleva a cabo así: antes de administrar la dosis mortal se toma de la sangre del enfermo una gran cantidad de células troncales (estas se congelan transitoriamente) e inmediatamente después de la quimioterapia de alta dosificación son incorporadas de nuevo al paciente; dentro de pocos días estas reconstituyen la sangre completamente.

Desde hace aproximadamente 15 años la investigación se concentra cada vez más con mayor intensidad en el desarrollo de medicamentos contra el cáncer, que deben actuar de forma más selectiva. Estos son, por ejemplo, anticuerpos monoclonales, es decir, anticuerpos purificados, dirigidos contra los antígenos en la superficie de las células tumorales. Un ejemplo de esto es el anticuerpo que se fija en el antígeno CD₂₀, este se encuentra mayormente en la superficie celular de la mayoría de los linfomas malignos. Este anticuerpo se encuentra en el mercado bajo el nombre de Rituximab y especialmente en combinación con una quimioterapia clásica ha mejorado la tasa de curación en muchos tipos de linfomas. Un segundo ejemplo es el medicamento contra el cáncer de mama, Herceptin, esta sustancia activa bloquea el llamado *receptor Her2-R* sobre la superficie de células cancerosas. Como a través de este receptor se estimula el crecimiento de la célula y se impide la muerte de la célula, el Herceptin logra (sobre todo en relación con la quimioterapia) inhibir el crecimiento del cáncer en mayor cuantía que lo que es capaz la quimioterapia sola. Sin embargo, una de cada cinco pacientes de cáncer de mama tiene más receptores Her2 en sus células tumorales que lo que se puede detectar con una prueba de biomarcadores. Otro ejemplo de estos medicamentos “inteligentes” son los llamados *medicamentos antiangiogénicos*, que bloquean las estructuras moleculares que se necesitan para la formación de nuevos vasos sanguíneos esenciales para el tumor. Si el tumor en su fase de crecimiento no es abastecido continuamente con nuevos vasos sanguíneos, se necrosa, es decir, muere. El elemento central de esta angiogénesis es el factor de crecimiento endotelial vascular. Muchos de los medicamentos antiangiogénicos son moléculas capaces de inhibir el factor de crecimiento endotelial vascular. El objetivo de la operación es reducir drásticamente el riego sanguíneo al tumor.

Pertenece a las muchas paradojas de la medicina,² el hecho de que recientemente fue descubierto, que las terapias que inhiben el factor de

crecimiento endotelial vascular no siempre inhiben el riego sanguíneo, sino que a veces parecen hacer exactamente lo contrario. Estos medicamentos surten efecto sobre todo contra las pequeñas ramificaciones periféricas de los vasos sanguíneos, con lo cual el riego sanguíneo en la parte central del tumor algunas veces incluso se incrementa. Los investigadores tienen la opinión de que los éxitos, ya de por sí limitados y poco espectaculares, de la combinación de tales medicamentos con una quimioterapia clásica sobre todo se debe a que llega más cantidad de citostáticos a zonas del tumor anteriormente mal irrigadas. ¡Vaya sorpresa!

Existen otras familias de medicamentos “inteligentes”, por ejemplo, las que tienen un efecto molecular, que son capaces de destruir las proteínas degeneradas que estimulan el crecimiento del tumor. El ejemplo más conocido es Glivec, que bloquea la proteína BCR-ABL, responsable de la proliferación de los glóbulos blancos en la leucemia mieloide crónica (Fig. 6.2).



La proteína BCR-ABL es bloqueada por la sustancia inhibidora tirosinquinasa de Glivec, que ocupa el lugar del ATP.

Fig. 6.2. Ejemplo de un medicamento inteligente: Glivec.

A diferencia de los citostáticos clásicos, estos nuevos medicamentos más selectivos no actúan según el principio “más es mejor”. Incluso, en algunos se ha comprobado que el efecto antitumoral disminuye en una dosis demasiado alta. En estudios de la fase I en este tipo de medicamento no se trata de encontrar la dosis máxima tolerable, sino la dosis óptima para el mejor efecto.

También en relación con los efectos secundarios existen diferencias. Los citostáticos clásicos se dirigen sobre todo contra tejidos de rápido crecimiento como la sangre, las mucosas en el intestino y la boca, así como el cabello. En el caso de los medicamentos “inteligentes” sobre todo se teme a la toxicidad para el corazón o el hígado, debido a la semejanza entre el objetivo pretendido de estos medicamentos y algunas proteínas que son esenciales para el funcionamiento de estos órganos.

Es obvio que la metodología de la primera y la segunda fase de estudio de la prueba de sustancias modernas ya no es la más adecuada. Sin embargo, hasta el momento no se ha logrado desarrollar otra que sea realmente satisfactoria. Cada año se organizan docenas de congresos y rondas de conversaciones sobre este tema. En todas partes se hacen esfuerzos por lograr una metodología más adecuada, pero hasta el momento todavía no se ha llegado a un resultado válido. Igualmente sucedió con los citostáticos clásicos: algunos ya fueron desarrollados en la década de los 50, pero la metodología y la investigación terapéutica fueron sistematizadas solo a finales de la década de los 70. Sin embargo, yo estoy convencido de que a más tardar en una década, una nueva metodología, que también sirva para medicamentos “inteligentes”, será codificada internacionalmente. Por lo que podemos predecir que tal metodología debe servirse sobre todo de los biomarcadores, o sea, estas sustancias biológicas que hacen visibles las anomalías fundamentales que conducen al surgimiento de un tumor. Si un biomarcador verdaderamente surte efecto (como en el caso de BCR-ABL de la leucemia mieloide crónica), entonces puede utilizarse como parámetro para la valoración del éxito de la terapia. Los sueños de los investigadores van más adelante, ellos quisieran para cada enfermo “encontrar la terapia hecha a su medida”. Según los defectos genéticos, a cada paciente se le deberá administrar un medicamento, que se conoce como *medicina personalizada* que está actualmente muy en uso. La investigación del patrimonio hereditario que siempre puede determinar con mayor exactitud las diferencias moleculares entre los distintos pacientes y sus enfermedades debe conducir a esta medicina personalizada. El desciframiento del genoma humano ha allanado el camino que nos permite secuenciar el genoma de los principales tipos de tumores. Si esto nos conduce en breve tiempo a la medicina personalizada, es en la actualidad más bien cuestionable. Entretanto, hemos aprendido en primer lugar que los tumores son muy diferentes entre sí, a como habíamos

supuesto anteriormente. Y esto hará extremadamente difícil una estandarización de la medicina personalizada. Para ello tendríamos que utilizar biomarcadores que fueran verdaderamente muy seguros y fijos para cada paciente. Salvo algunas excepciones, la investigación de los biomarcadores ha provocado hasta el momento poca utilidad, también porque en la mayoría de los casos los biomarcadores no fueron capaces de pronosticar una clara decisión terapéutica de sí/no con suficiente seguridad. Sin embargo, también el progreso terapéutico que se ha logrado hasta el momento con los llamados *medicamentos inteligentes*, es en realidad mucho menor que lo que se había pronosticado en las diferentes campañas mediáticas, refiriéndose sobre todo a resultados preliminares de estudios clínicos, mientras que en la mayoría de los casos los resultados definitivos fueron mucho menos impresionantes. Como traté de explicar en páginas anteriores con los tres ejemplos (Rituximab, Herceptin y tratamientos antiangiogénicos), este progreso, relativamente pequeño, se debe menos a los medicamentos inteligentes, sino más bien se puede explicar con la potenciación de la eficacia de la quimioterapia clásica por el nuevo medicamento. Por eso en reportajes críticos de los medios de comunicación comienzan a hablar ahora de una “gran promesa” que por el momento no ha sido cumplida.³

Terapias alternativas y creencias populares

Mientras que una enfermedad aún no pueda ser explicada, siempre se intenta aferrarse a las más increíbles explicaciones, antes que admitir la propia ignorancia. Por ejemplo, como agnóstico, tengo la opinión de que el hombre cuando descubrió el fuego y el poder de la naturaleza (rayos, entre otros), no pudo ordenar estos fenómenos y por eso inventó la existencia de los dioses, para explicárselo de alguna manera. Bueno, regresemos a la medicina.

Los casos más conocidos de enfermedades, sobre las que se curaron falsos rumores, son la tuberculosis y la sífilis: cuando aún no se conocían sus causas, se recurrió a las más increíbles teorías, hasta que se pudo comprobar que la causa de ambas enfermedades son bacterias, pero que ahora estas teorías son obsoletas. Los escépticos solo se dejan convencer, a veces, por medio de pruebas en la práctica y no con demostraciones de laboratorio. Así fue con el bacilo de la tuberculosis, que el médico alemán Robert Koch (1843-1920) logró aislar ya en 1882: solo después que en la segunda mitad del siglo xx se comenzó a tratar la enfermedad con antibióticos, fue que los últimos escépticos dieron sepultura a sus dudas.

Desde siempre el hombre ha tenido la necesidad de encontrar una explicación racional para todo, y cuando no lo logra, tiende a refugiarse en alguna convicción o una creencia. Es difícil aceptar la casualidad y el destino. Además, los seres humanos prefieren argumentaciones convincentes sencillas, y se vuelven escépticos cuando las explicaciones científicas se hacen complicadas. Pensemos solo en lo difícil que es todavía para algunos aceptar en toda su extensión los descubrimientos de hace más de 100 años del naturalista y zoólogo británico Charles Darwin (1809-1882) respecto al tema de la evolución. Y así una serie de charlatanes, la mayoría comprometidos con corrientes políticas reaccionarias, dan vida a movimientos como, por ejemplo, *Evolutionsschwindel* (engaño de la evolución), con sus gigantescos afiches de propaganda.

Por ejemplo, en Estados Unidos fundamentalistas religiosos desarrollaron hace tiempo una campaña similar y estas campañas llegaron con unos años de retraso a Europa. Sin embargo, apenas se puede creer que actualmente Santorum, que niega todo lo que Darwin ha descubierto, se esté considerando como posible candidato para la presidencia de Estados Unidos.

Si tomamos textualmente la evolución darwinista, es evidente que la existencia del hombre en la tierra es una casualidad: la evolución hubiera podido tomar otra dirección distinta por completo. A muchos les resulta difícil aceptarlo, aunque esto se imponga racionalmente. De manera similar sucede en el caso del cáncer. Hemos visto que se trata de un problema extremadamente complejo y que todavía no entendemos la enfermedad desde el principio. En el surgimiento del cáncer la casualidad desempeñó seguramente un papel importante, tanto para la formación de la primera célula degenerada (iniciación), como también durante los procesos complejos, gracias a los que esta primera célula sobrevive y se multiplica. Las muchas incertidumbres y puntos no resueltos constituyen un buen caldo de cultivo para innumerables falsas convicciones sobre el cáncer, y estas llevan a muchos pacientes a encomendarse a las llamadas *terapias alternativas*. De estas existen miles: desde las más simples hasta las más complejas, desde las comprensibles, como mínimo en parte, hasta las más absurdas. La mayoría de estas se basan en una argumentación normalmente bastante simple. A menudo se les puede designar como idea fija o incluso una obsesión, así, por ejemplo, hay personas que están convencidas que todos los tumores surgen como consecuencia del estrés, de modo que la única solución es dirigirse a un psiquiatra o que el cáncer se origina siempre y solo debido a un exceso de calorías y por eso basta un ayuno de 40 días. Casi todas estas terapias alternativas ofrecen una única argumentación que debe ser válida para todos los tumores malignos. En realidad el caso es lo contrario. Hay un punto en el que los hechos científicos son irrefutables, y este es exactamente que la mayoría de todas las enfermedades tumorales nunca se deben a una única causa, sino siempre se deben a la interacción de toda una serie de factores.

¿Entonces, por qué las terapias alternativas gozan de tal éxito? En realidad, en nuestras latitudes, adicionalmente al tratamiento médico normal, muchos enfermos de cáncer recurren, en la mayoría de los casos, a tales terapias. Investigaciones han demostrado que en Suiza,

personas con buen nivel de educación y un modo de vida “ecológico” se someten a tratamientos alternativos. Según mi opinión esto se puede explicar con varios factores. De un lado, la industria farmacéutica, debido a toda una serie de motivos siempre impopulares: en el subconsciente de muchas personas las terapias alternativas se escapan de esta comercialización de la salud, aunque no es cierto en lo absoluto. Además, esta utilización de alternativas no se limita a la administración de algún medicamento, se pronuncian también por una posición activa del paciente, que debe ayunar, correr o pintar. Esto se ajusta al hecho de que las personas, con razón, quiere tomar el destino en sus propias manos y no contentarse más con un papel pasivo. Además, la medicina actualmente está altamente tecnificada y dividida en áreas individuales (uno va de un especialista a otro), por lo que se ha enfriado mucho. En cambio los curanderos y gurús en general muestran una gran empatía con los enfermos, a menudo quizás por la sencilla razón de que están menos sometidos a estrés que los médicos. Otras dos razones que favorecen la expansión de las terapias alternativas son, por un lado, la pérdida de importancia de la ciencia, que en nuestra sociedad actual no representa más ningún valor absoluto. En la actualidad todo se dirige a la opinión, en lugar de un hecho seguro. En este momento, en la sociedad y también en la política todo depende con más fuerza del lenguaje y la comunicación, que de la prueba científica de la exactitud de una solución propuesta. El otro motivo es que se le dice al paciente con razón la verdad: él está exactamente informado sobre su estado de salud y lo que le espera. Antes era diferente, cuando en el caso de un pronóstico desfavorable sobre su estado, se dejaba al paciente en la oscuridad. Y cuando el paciente sabe que está enfermo de gravedad, quizás incurable, es comprensible que también se sienta atraído por otras soluciones, aparte de las tradicionales. También el filósofo racional Descartes dijo, que como no había nada que perder, igualmente podía creer en Dios. El enfermo pudiera también llegar a una conclusión de este tipo: si la terapia alternativa no es peligrosa y le puede proporcionar, aun cuando se trate de una cuestión de fe, una esperanza adicional de mejoría ¿por qué no tratar entonces?

Un ejemplo de mi experiencia personal es el caso de la controvertida terapia inventada en la década de los 90 por el médico italiano Luigi Di Bella, fallecido en el 2003, a la edad de 91 años. Ese profesor de fisiología presentó, con más de 80 años, su famoso cóctel, con el que en

alrededor de 30 años debía haber curado a más de 10 000 personas. Su método consistía en una mezcla de vitaminas, hormonas y un poco de citostáticos de nombre *Di-Bella-Multitherapie* (Multiterapia Di-Bella) (MDB). Aunque muchos médicos e investigadores desde el principio lo consideraban un estafador, logró reunir también en Tesino muchos seguidores, de modo que algunos consultorios médicos recetaban el MDB y algunas cajas del seguro médico, dentro del marco de seguros complementarios, incluso asumían los costos. Recuerdo algunos fuertes enfrentamientos con periodistas de Tesino que se dejaron engañar por el eficaz Di Bella en los medios de comunicación, con su cara inofensiva y bondadosa de abuelo. En Italia esto se convirtió en un escándalo político: la izquierda estaba por la quimioterapia; la derecha (sobre todo representantes del sector religioso y de los legos) por Di Bella. Después de turbulentas discusiones en el parlamento italiano, el gobierno estuvo obligado a disponer la realización de un estudio sobre la eficacia objetiva de la MDB.

Esta comprobación con 397 pacientes fue realizada bajo el control de un comité internacional de expertos, del que formé parte junto con otros cinco investigadores de habla italiana, activos en el extranjero. Ya en la primera declaración conjunta del 17 de abril de 1998 confirmamos la necesidad de una prueba de la MDB, según criterios científicos rigurosos, aunque faltaban datos preclínicos. También expresamos nuestro disgusto por el hecho de que el método, fuera del estudio en curso, ya se encontraba en uso como alternativa de terapia con múltiples beneficios probados.

El resultado del estudio fue muy claro: menos del 1 % de los pacientes tratados con la MDB reaccionaron positivamente a la terapia. Igualmente, en relación con el mejoramiento de la calidad de vida, el efecto fue absolutamente insignificante. Peor: en comparación (hasta donde sea posible en tales situaciones) con pacientes tratados con terapias convencionales, resultó evidente que estos muy probablemente tuvieron una mejor vida y de más larga duración. A pesar de ello, hasta la actualidad numerosos enfermos e incluso médicos están convencidos de los efectos curativos de la MDB: ante cuestiones de fe la razón nunca tiene una tarea fácil.

Desde el punto de vista psicológico la situación de los pacientes que desean someterse a una terapia alternativa no es muy diferente a la de los pacientes que están de acuerdo con participar en un estudio de la

fase I: los pacientes, a menudo, también entran en estudios experimentales porque estos son la última esperanza. En relación con esto quisiera abordar otro aspecto: cuando se habla con las personas que creen en las terapias alternativas, con frecuencia se escucha de casos de curas misteriosas. Pero mayormente se trata de casos individuales. Yo recuerdo el caso también confirmado de un enfermo de cáncer que se retiró durante meses en un bosque, donde se alimentó únicamente de bayas y evidentemente sanó. Desde luego, una golondrina no hace el verano, un caso individual nunca explica algo. Es posible que haya explicaciones racionales para este “milagro”: quizás se trata de un diagnóstico erróneo (¡eso sucede!) o una regresión espontánea del tumor. Aun cuando ocurra en muy raras ocasiones, se han observado casos en los que un tumor se curó espontáneamente o por lo menos estuvo largo tiempo en remisión. En estos casos, por causas desconocidas, evidentemente se impuso de nuevo el sistema inmunológico.

Recuerdo también el caso de una de mis pacientes que había tratado con todas las terapias posibles. Pero las metástasis continuaban creciendo cada vez más, hasta que no tuve nada más que ofrecer. No obstante, la paciente me pidió continuar viniendo a la consulta: “Eso me ayudará”, dijo ella. Nos veíamos una vez al mes y conversábamos, y seis meses más tarde, sin ningún tipo de terapia, las metástasis desaparecieron. Este retroceso se mantuvo por espacio de dos años, entonces comenzaron a crecer de nuevo las metástasis hasta que finalmente fueron más fuertes que la paciente. Si la paciente durante estos dos años, por ejemplo, hubiera tomado una cucharada de aceite de ricino dos veces al día, alguien pudiera haber tenido la idea de recomendar esta terapia como ¡panacea contra tumores!

Según mi opinión, desde el punto de vista metodológico, la mayoría de estas terapias no tienen sustentación científica. En principio me parece correcto luchar contra la irracionalidad que le sirve de base (que nunca puede ser positiva). No obstante, muchos de mis pacientes, adicionalmente al tratamiento regular, hacen también terapias alternativas. Cuando ellos me cuentan acerca de ello y preguntan por mi opinión, no me opongo a su decisión –naturalmente siempre y cuando esté seguro que el tratamiento no es peligroso–, aun cuando me sienta muy escéptico respecto a su eficacia objetiva. Lo hago así, porque estoy convencido de que una actitud positiva y combativa puede ayudar al enfermo de cáncer, sobre todo a lidiar con los efectos negativos de la

terapia tradicional. Un enfermo deprimido, que se abandone, tiende a sentir los efectos secundarios de forma exagerada, lo que dificulta el desarrollo de la terapia y por ello, a menudo, los resultados son peores. Además, determinadas terapias, por ejemplo, la acupuntura, presentan una base científica mínima y facilitan usualmente al paciente a soportar mejor el dolor o los efectos secundarios de la quimioterapia. Tampoco se puede olvidar que el efecto placebo existe en la medicina y es incluso muy importante. El mismo médico puede ser un placebo para sus pacientes. Esta es una de las razones de por qué la medicina no es solo una ciencia, sino también un arte.

Por estas razones le di una respuesta positiva a la miembro del Consejo Federal, Ruth Dreifuss, en aquel entonces ministra de Sanidad, cuando me preguntó si, según mi opinión, las cajas del seguro médico debían asumir los costos de las tres o cuatro terapias alternativas más razonables. La cobertura de gastos que ella estableció fue derogada por su sucesor Pascal Couchepin. Por las mismas razones apoyé también la iniciativa adoptada por amplia mayoría el 17 de mayo de 2009, para el restablecimiento de cuatro formas de terapia alternativa en el seguro básico: acupuntura, antroposofía, homeopatía y terapia neural. El resultado de la votación demostró que la mayoría de la población está convencida de que estos tratamientos adicionales son de utilidad. Más de dos terceras partes del electorado aceptaron la iniciativa, aunque se conocía que estas nuevas prestaciones contribuirían al aumento de la cuota del seguro médico. Algunos colegas me reprocharon que el apoyar estas iniciativas no era coherente con mis posiciones científicas. Efectivamente, a excepción de la acupuntura ninguna de estas formas de terapia tiene una mínima base científica. Sin embargo, estuve a favor porque he comprobado con mis pacientes que estas terapias, cuando se realizan adicionalmente a los tratamientos médicos regulares, pueden tener un efecto placebo. Además, estoy convencido que cada oncólogo tiene la obligación de decirle francamente a sus pacientes lo que él piensa sobre las terapias alternativas. Cuando un paciente decide a pesar de todo someterse a tratamientos adicionales, se le debe dejar en libertad, pues ello quizás le dé fuerza adicional para la lucha duradera y difícil contra el tumor.

Pero dejemos ahora las terapias alternativas y vamos a dedicarnos brevemente a otras creencias populares. Ya me referí anteriormente acerca de las diferentes opiniones sobre el cáncer y su curación, según el

grupo étnico (véase el capítulo 5). Durante años las personas creyeron que el cáncer era contagioso. Así me preguntaban los esposos, que si era posible un contagio con células tumorales si continuaban teniendo contacto sexual con sus esposas enfermas de cáncer de mama. Hasta hace alrededor de 30 años existía la creencia de que el cáncer era contagioso, en nuestro país fuertemente arraigada. Actualmente, por suerte, casi desaparecida.

Durante mucho tiempo existió en el público la opinión, que también era propagada por las revistas de mujeres distribuidas en las calles, de que las pacientes de cáncer serían abandonadas por sus parejas. A finales de la década de los 90 un grupo de investigadores canadienses se ocupó de este tema y analizó 300 casos de mujeres con cáncer de mama, en comparación con 8 600 mujeres de la ciudad de Quebec, seleccionadas al azar. El estudio dio como resultado que la tasa de separación de corto y mediano plazo en las pacientes de cáncer, en comparación con el grupo de control, no aumentó, según apareció publicado en el *Journal of the National Cancer Institute*, el 6 de enero de 1999. Estas y otras convicciones surgen porque el cáncer ya de siempre causa temor y antes estaba asociada, sin falta, a la muerte. De generación en generación falsos conocimientos y anécdotas transmitidos, condujeron a imaginaciones espantosas, dando lugar con ello a leyendas populares que ven al cáncer como una única enfermedad, aunque multiforme. Por un lado, la enfermedad siempre se representa como algo de crecimiento incontenible, por el otro lado, como una fuerza destructora con profundas raíces y que nunca más suelta su presa. La ruina física y el dolor que usualmente acompañan al desarrollo de la enfermedad refuerzan este cuadro de espanto, por eso alrededor de la enfermedad se crean muchos mitos. El silencio, lo no pronunciado, los tabúes que antes siempre acompañaban al cáncer y todavía lo acompañan algunas veces, intensifican adicionalmente el miedo: el miedo y el desconocimiento son un fecundo caldo de cultivo para las más absurdas convicciones y supersticiones. Naturalmente, cuando se trata de nuestra salud y especialmente de nuestra vida, nunca podremos descontar completamente el aspecto irracional.

Como señaló Sigmund Freud, el comportamiento racional superficial también puede basarse en la irracionalidad. Sería inhumano exigir de nuestros pacientes una racionalidad absoluta. Según mi opinión, siempre se debe tratar de ser lo más racional posible, pero dejando también, dentro de límites estrechos aceptables, espacio para la irracionali-

dad. De lo contrario puede escaparse fácilmente la situación, pensemos, por ejemplo, en la oposición irracional de una parte considerable de la población suiza en contra de las vacunas de todo tipo, lo que trae como consecuencia que en lo que respecta a epidemias de sarampión sea uno de los países más amenazados de Europa.

Cuando se trata de un problema existencial, como en el caso del cáncer, la irracionalidad, naturalmente, puede llegar a ser pronto excesiva. Por un lado nadie sabe, cómo reaccionaría él o ella si el médico diagnostica un tumor maligno, especialmente con un pronóstico desfavorable. Por otro lado, mi experiencia me indica que la mayoría de las personas reaccionan mejor de lo que hubieran pensado. En conversaciones ocasionales muchas personas me han dicho que ante un diagnóstico de cáncer no se someterían a tratamiento, sino que mejor se irían a las montañas con una caja de güisqui. Sin embargo, estas mismas personas cambian su posición si realmente se enferman. En el paciente entran en acción otros mecanismos diferentes a los anteriores, cuando todavía se creían sanos, y quizás luchan hasta el final contra la enfermedad por un instinto de supervivencia. Como en otros momentos de nuestra vida aquí también la situación objetiva y no la opinión preconcebida es la que influye decisivamente en nuestra posición.

Volvamos de nuevo a los temores que genera el cáncer en el subconsciente de la población, de esto también es responsable que los tumores durante largo tiempo han sido vistos como tabúes, sobre los que no se podía hablar de ningún modo. En algunos países del sur de Europa esta concepción está todavía muy arraigada, lo que puede dar lugar a que se recurra a la magia y la santería. En nuestro país la situación cambia, por suerte, con rapidez. En la década de los 70, cuando comencé mi carrera como oncólogo, era casi imposible imaginarse que se le comunicara el diagnóstico al paciente, y muy a menudo la familia del paciente me pedía que en presencia del afectado no dijera nada y evitara la más mínima alusión. Actualmente el enfoque ha cambiado básicamente, en la mayoría de los casos, después del diagnóstico de tumor, el paciente es informado ampliamente. Mi experiencia me dice que una información correctamente comunicada, al contrario de la concepción anterior ampliamente difundida, es un factor absolutamente positivo que anima al paciente a luchar contra la enfermedad. Todo el mundo sabe, por su propia experiencia, que no hay cosa más mala que no entender lo que está sucediendo cuando se lucha contra un enemigo invisible y sobre

todo sentir que uno es tratado en todo momento como si fuera un niño, al que hay que ocultarle la verdad. Con toda seguridad una de las tareas más importantes del oncólogo y en general de los médicos, es informar adecuadamente al paciente. Es lamentable que sobre todo los médicos de mi generación nunca hayan aprendido esto correctamente, también porque no pertenecía a la materia de la asignatura. En la actualidad la situación es diferente, por ejemplo, en Suiza para obtener el título FMH de oncólogo, es requisito una formación especial en comunicación médico-paciente.

Ahora, hay que tener cuidado de no exagerar lo contrario y siguiendo el ejemplo americano de tratar de decir todo en lo posible, de forma breve y escasa (hasta las estadísticas más improbables). Esta información con alto grado de detalle y estéril, en el fondo es considerada como de menos ayuda para el paciente, sino más bien como medida de precaución contra eventuales pasos jurídicos por parte de los enfermos, que pudieran tener la opinión de que han sido insuficientemente informados y debido a eso han tomado malas decisiones.

Para poder informar bien a un paciente, el médico, sobre todo, tiene que ser capaz de escuchar. Él tiene que considerar el estado de ánimo del enfermo en el momento dado y adaptar el contenido y la forma de la información a la situación momentánea del paciente. A veces sucede que el enfermo no quiere ver ni tampoco saber lo más evidente respecto a lo que padece o cuál es exactamente su situación. Durante el periodo de mi formación en el extranjero trabajé en diferentes institutos de cáncer, esto es, en hospitales, en los que por definición todos los pacientes padecían de cáncer. Allí, a menudo escuché a personas que sentían compasión por los otros pacientes y decían: “Los pobres, tienen cáncer. Por suerte estoy aquí para hacer unas aclaraciones” o si no “Yo tengo una enfermedad que es parecida al cáncer, pero no es cáncer, es...”. Cuando un enfermo se encuentra en tal estado de no aceptación, no se le puede obligar al conocimiento, con eso se le crearía en todo caso problemas psicológicos y no ser entendido en lo absoluto. Tarde o temprano un paciente querrá saber la verdad, el médico debe saber el momento preciso. De lo que aquí se trata sobre todo –siempre trato de enseñarles eso a mis jóvenes asistentes–, no es decirles “la verdad fría, desnuda”, sino más bien “no contarles mentiras”. Se debe entender el sentido de la pregunta, escuchar el tono del paciente y también interpretar correctamente su lenguaje gestual. La diferencia entre “no contar mentiras” y

no decir “la verdad vacía, desnuda” en el fondo es sencilla. Si el paciente me pregunta si él tiene un tumor, respondo con un *sí*, de ser así el caso, por lo tanto no miento, pero no considero necesario añadir inmediatamente el pronóstico y decirle a él en su cara toda una serie de datos estadísticos acerca de las posibilidades de supervivencia. También porque pudiera equivocarme.

Si el enfermo desea saber más, se le puede dar a entender lo que le espera, pero sin entrar demasiado en detalles, como, por ejemplo, respecto al tiempo de vida que le queda. Por un lado porque no es necesario cundir el pánico; por otro, porque estoy convencido de que a nadie se le puede negar un 10 % más de esperanza. El tipo de la información y la transmisión de esta dependen del pronóstico, la edad, la situación familiar y la eventual responsabilidad social. No existen reglas exactas, el manejo de la información se aprende con la experiencia y gracias a la empatía, este es el punto esencial. Un oncólogo experimentado debe enseñar esta competencia a sus jóvenes colegas, también porque informar es una parte importante del arte de la medicina.

El cáncer en países en vías de desarrollo: un desastre anunciado

Muchas personas creen erróneamente que el cáncer es una enfermedad que afecta sobre todo a los países occidentales, es decir, a los países ricos. Eso es lo que difunden los medios de comunicación, pero también en muchas asociaciones médicas no se tiene claridad en cuanto a que ya en la actualidad mueren más personas de cáncer en los países en vías de desarrollo que en nuestro país. Actualmente los tumores malignos son responsables de más casos de muerte que el sida, la tuberculosis y la malaria juntas.

Estadísticas de la OMS muestran que de los 7,9 millones de muertos en el 2007, el 70 % vivía en países en vías de desarrollo. Lamentablemente la situación empeorará muy pronto porque en estos países también las condiciones sanitarias van en descenso.

Como pudimos apreciar en la figura 5.1, a principios de este milenio contábamos a escala mundial con 11 millones de nuevos casos de cáncer por año y esta cifra se duplicará hasta el 2030 y esto, solo debido al crecimiento demográfico y al envejecimiento de la población.

Si además, el riesgo de cáncer aumenta también anualmente solo en un 1 % –lo que es más bien un cálculo cuidadoso– en aproximadamente 20 años serán 25 millones de nuevos enfermos por año. Si nosotros partimos de un aumento del riesgo de un 1,3 % –como fue el caso en Francia en estas dos últimas décadas del siglo xx– llegamos hasta el 2030 con 28 millones de nuevos casos anualmente. Y si permanece la correlación entre nuevos enfermos y los casos de muerte, igual que hasta el momento, entonces a escala mundial morirán de cáncer cada año de 17 a 18 millones de personas. Sin embargo, la cifra de casos aumentará notablemente en los países en vías de desarrollo, donde las tasas de curación están muy por debajo de las nuestras: las grandes cifras de casos de muerte, de todos modos alarmante, pudieran incrementarse aún más (Tabla 8.1).

Tabla 8.1. Repercusión global de las enfermedades cancerosas al comienzo del siglo XXI¹

Año	Número de casos (millones/año)	Mortalidad (millones/año)			Autores
		Total	Países industrializados	Países del tercer mundo	
1975	5,9	-	-	-	Boyle, 1997
1980	6,4	4,3	2,1	2,1	Tomatis, 1990
1985	7,6	5,1	2,2	2,9	Pisani, 1992
1990	8,4	6,0	2,4	2,9	Murray, 1997
1996	10,0	6,4	2,6	3,8	OMS, 1997
2020	15-18	10,0	2,5	7,5	OMS, 1997

En los países ricos la tasa de curación se encuentra alrededor del 50 %, aunque hay que observar esta cifra con cuidado. No siempre se tiene la seguridad de si también los tumores semimalignos u otros tipos determinados de tumores de piel muy poco malignos, pero que aparecen muy a menudo como los basaliomas, están incluidos. Un ejemplo: según estimados, en el 2007, se diagnosticaron a escala mundial un poco menos de la mitad de los casos de cáncer de mama, en los países en vías de desarrollo. Este tipo de tumor se encuentra en el segundo lugar en la lista de clasificación de las causas de muerte por cáncer en mujeres de estos países. Mientras que la tasa de supervivencia de 5 años en Estados Unidos alcanza el 81 %, en las mujeres al sur del Sahara disminuye al 32 %. Una diferencia similar existe también en cuanto al cáncer de cuello uterino: en los países occidentales la tasa de curación es del 90 %, mientras que en los países pobres no llega siquiera al 40 %.²

Seguramente lo más notable es la diferencia en la oncología infantil: mientras que en nuestro país la tasa de curación en este grupo de edades se encuentra de 80 a 85 %, en muchos países en vías de desarrollo disminuye a 15 %, en las regiones más pobres incluso por debajo de 5 %. Según cálculos, cada año mueren en estos países 100 000 niños, que con solo un tratamiento mínimo hubieran podido ser salvados (Fig. 8.1). Antes de pasar a ver qué medidas quizás pudieran frenar este desarrollo en los países del sur, tenemos que hacernos la pregunta de por qué el cáncer se extiende allí actualmente con mayor intensidad que en otra parte.

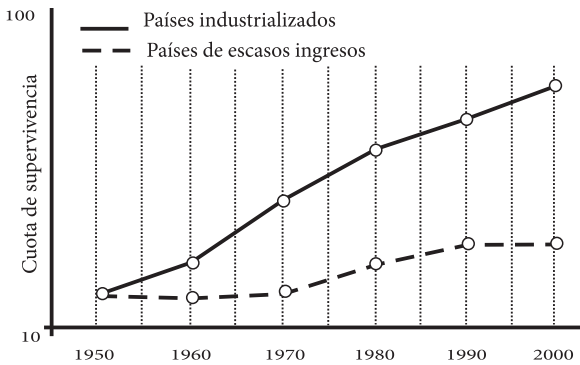


Fig. 8.1. Tasa de curación en tumores infantiles.

Un punto es que los tumores típicos de la pobreza y las condiciones de vida correspondientes (alimentación errónea, escasez de higiene y condiciones precarias de vida) se encuentran en descenso en nuestro país. De forma diferente es esto en los países en vías de desarrollo, donde estos tumores, especialmente el cáncer de cuello uterino, cáncer de estómago y cáncer de esófago, son aún frecuentes.

Además de eso, ahora los países en vías de desarrollo se enfrentan cada vez más a los típicos tumores de la sociedad industrial, o sea, cáncer de mama, intestino, próstata y pulmón. Parece ser que estos tipos de cáncer se extienden allí con mayor rapidez que como era en nuestro caso. Probablemente esto se deba a los rápidos procesos de globalización y unido a ello, a los cambios bruscos del estilo de vida de estas poblaciones. El consumo incontrolado de tabaco, la propagación cada vez más rápida de infecciones, los drásticos cambios de las costumbres alimentarias –algunos expertos hablan incluso de una *macdonalización* del tercer mundo– son probablemente más peligrosos y tienen un efecto cancerígeno mayor, si estos ocurren en muy corto tiempo y no en un periodo más largo, como lo fue en nuestro caso. No se puede excluir que también causas genéticas participan en esto. Un estudio reciente mostró que la población mexicana, que se compone de un 80 % de mestizos, mostró grandes variaciones genéticas respecto al “mapa del genoma humano”, creado entre el 2002 y 2006. Estas variaciones deben favorecer la obesidad y la prediabetes: el metabolismo de los portadores de esta variación genética presenta obviamente mayores dificultades en adaptarse a una alimentación más rica en grasa y calorías. Este estudio

es un estreno mundial y es bien posible que en el futuro, en la herencia genética de los pueblos, se encuentren otras mutaciones y que con esto se podrá explicar, por lo menos en parte, las grandes diferencias en la frecuencia de los tipos de tumores en los diferentes lugares del mundo (véase también el capítulo 4).

Ya estos pocos datos sobre la situación del cáncer en el tercer mundo son desalentadores. Más sombrío aún resulta este cuadro, cuando se piensa que estos países, a pesar de que allí aparezcan dos tercios de los casos de cáncer, consuman menos del 5 % de los medicamentos contra el cáncer, utilizados a escala mundial. Al final de este capítulo comentaré brevemente esta situación: sin embargo, en otra parte discutí detalladamente este estado de cosas.³

Además, según datos de la Organización Internacional de Energía Atómica (IAEO) en Viena, faltan en los países más pobres por lo menos 5 000 aparatos de radiación, solo para las necesidades más imprescindibles. ¡Apenas se puede creer que en la actualidad por lo menos 30 países, sobre todo en África y en el sudeste asiático, no dispongan de un solo aparato de radiación para el tratamiento! En la mayoría de estos países las posibilidades para un diagnóstico precoz son naturalmente muy limitadas, y no es sorpresa que los tumores mayormente solo sean diagnosticados en un estado bastante avanzado. Esto es, junto con la escasez de recursos terapéuticos, otra explicación de por qué las tasas de curación son tan bajas.

Aunque a la vista de esta situación también los más optimistas preferirían tirar la toalla, no podemos permitirnos practicar la política del avestruz y esperar hasta que se presente la catástrofe anunciada en los países en vías de desarrollo.

Entretanto la OMS está consciente de este problema y en el 2005 declaró la lucha contra el cáncer por primera vez como prioridad principal. Pero los “molinos” de la burocracia “muelen” en tales organizaciones internacionales con demasiada lentitud. Hasta el momento instituciones políticas como el G-8 o el G-20 se han negado a encargarse del problema. A pesar de muchos esfuerzos tampoco se logró incluir el tema en la agenda del encuentro económico en Davos, donde los poderosos del mundo se reúnen cada año en el marco del *World Economic Forum* (WEF).

De forma activa se encuentran por el momento sobre todo los representantes de la sociedad civil y en primera línea la UICC, la que en agosto de 2008, en el Congreso Mundial de Cáncer, estableció 11 objetivos que deben ser alcanzados hasta el 2020. Ya a primera vista se puede

ver que esos objetivos se refieren sobre todo a la situación en los países en vías de desarrollo.

Los objetivos de la “Declaración Mundial de Cáncer” hasta el 2020

1. Para un efectivo programa de control del cáncer en todos los países se han de implementar sistemas portátiles para el control del cáncer, especialmente los llamados planes nacionales de cáncer.
2. El registro de la carga global de cáncer y el efecto de medidas de intervención del cáncer han de ser mejorados significativamente.
3. El consumo global de tabaco, el exceso de peso y el consumo de alcohol, deberán ser reducidos significativamente.
4. Las poblaciones en regiones afectadas por virus del papiloma humano deben ser protegidas mediante programas de vacunación de cobertura superficial.
5. La consciencia pública sobre el cáncer habrá mejorado. Mitos dañinos y falsas interpretaciones serán suplantadas.
6. Las enfermedades de cáncer serán diagnosticadas en un estadio local limitado, de forma temprana, mediante programas de detección y *screening* tempranos, y un alto grado de esclarecimiento por legos y profesionales, respecto a la sintomática precoz.
7. El acceso al diagnóstico diferenciado y el adecuado tratamiento del cáncer, además de medidas de apoyo y el tratamiento de rehabilitación y paliativo del cáncer habrá mejorado para todos los pacientes a escala mundial.
8. Acceso a analgésicos eficaces para todos los pacientes oncológicos, de forma universal.
9. La cantidad de posibilidades de superación para todo el personal de la salud en los diferentes campos del control del cáncer habrá mejorado notablemente.
10. El éxodo de personal de la salud con especialización en el control del cáncer se habrá reducido drásticamente.
11. La tasa de supervivencia de cáncer en una enfermedad cancerosa habrá mejorado notablemente en todos los países.

Vamos a observar algunos puntos de la declaración más detenidamente. Como es sabido, en los países en vías de desarrollo se aprecia un gigantesco aumento de los casos de cáncer, que en el futuro se intensificará aún más. Ya hemos hablado de una epidemia tumoral, cuyo alcance debido a la pobre situación de los datos no podemos evaluar exactamente. Recordemos, por ejemplo, ¡que solo el 1 % de la población africana aparece asentada en un registro de tumores!⁴ Precisamente por eso, en uno de los principales puntos de la declaración se pide un esfuerzo especial por aumentar la cantidad de los registros de tumores. Otro punto se refiere a que cada país debe disponer de un programa nacional de control de cáncer. ¿Qué es esto? Se trata de programas nacionales en cuyo marco se analice exactamente la situación, se compruebe de qué medios financieros se dispone y se determine cuáles son las prioridades, en qué espacio de tiempo deben ser alcanzadas y qué cantidad de dinero se requiere para ello. Lamentablemente, en la actualidad solo una minoría de los países en vías de desarrollo dispone de un programa de lucha contra el cáncer. Sin embargo tal “plan de acción” es importante. Así pueden concentrarse los pocos recursos disponibles en objetivos exactamente definidos. En China, fumar es, con gran diferencia, el mayor problema. En otros países uno de cada tres tumores se debe a una infección crónica. En este caso se pudieran concentrar, por ejemplo, todos los recursos en combatir las infecciones provocadas por virus o por *Helicobacter pylori*.

Uno de los puntos más importantes de la “Declaración Mundial de Cáncer” es, sin dudas, la exigencia de que cada paciente debe tener acceso a tratamientos paliativos eficaces, en especial para combatir el dolor de forma óptima. Lamentablemente, en muchos lugares todavía se está bastante lejos de ello. Existen cientos de miles o incluso millones de enfermos de cáncer que mueren sufriendo de fuertes dolores porque nadie se ocupa de ellos o se ocupan en mala forma. Esto también se debe a que hasta la actualidad en muchas facultades de medicina, sobre todo en el tercer mundo, se enseña muy poco sobre los cuidados paliativos en general y en especial del tratamiento del dolor. Este estado surgió debido a un fenómeno al que yo llamaría “fobia general a remedios opiáceos”. En muchos países, no solamente islámicos, existe una verdadera paranoia respecto a todo lo que tenga que ver con remedios opiáceos. Por suerte, en algunos países desarrollados, especialmente en Holanda y en Suiza, ha cambiado entretanto de manera fundamental la posición en cuanto al empleo de remedios opiáceos. Debido a eso, en el pasado Suiza también

tuvo grandes problemas políticos con el gobierno estadounidense, porque en Estados Unidos la lucha contra las drogas es desde hace tiempo uno de los pilares de la política de represión. Por suerte, parece que el presidente Barack Obama pretenda ahora a un cambio de rumbo.

El problema surgió debido a que el pueblo suizo en un referéndum se pronunció por una entrega controlada de heroína a toxicómanos fuertemente habituados para mejorar sus condiciones de vida y al mismo tiempo restringir la criminalidad. Ambos objetivos también fueron ampliamente logrados. En aquel entonces Estados Unidos apremiaban a las autoridades de la OMS, responsables de la lucha contra el comercio de drogas, para también aplicar una serie de obstáculos en el camino hacia el empleo terapéutico de remedios opiáceos. Al encontrarme en una oportunidad en Washington por motivos profesionales, como miembro del Parlamento Suizo, la embajada Suiza me pidió que hablara con miembros del Congreso Americano. Ese fue uno de los días más penosos de mi vida, estaba enfrentado a un total rechazo y de forma imponente tuve que escuchar el cortejo triunfal de prejuicios e ideas locas, reaccionarias, no solo en relación con drogas fuertes, sino en general respecto a la problemática de los remedios opiáceos.

Estos prejuicios ideológicos son también la causa de que existan tan pocos estudios confiables sobre el efecto fisiológico y patológico de las drogas, al igual que sobre su empleo en la medicina. Seguramente debido a estas limitaciones burocráticas e ideológicas es que cientos de miles de enfermos de cáncer mueren bajo crueles dolores, en lugar de ser tratados de forma óptima con analgésicos. Por ejemplo, la morfina cuesta muy poco, sobre todo si es administrada de forma intravenosa o subcutánea. Por lo tanto, la falta de recursos no puede ser la razón, cuando en los países pobres los dolores de los enfermos de cáncer no son tratados adecuadamente. Según cálculos, con menos de un franco por paciente en casi todos los tumores se podría aliviar el padecimiento. Por este motivo la UICC lanzó una gran campaña contra esta situación inhumana y exigió que para el 2020 se pueda garantizar a los enfermos de cáncer, en cada país del mundo, un tratamiento óptimo contra el dolor.

Dos puntos de la “Declaración Mundial de Cáncer” se refieren a la escasez de personal calificado, sobre todo en los países pobres. El problema también se agudiza por el hecho de que los países ricos “importan” el personal sanitario en cientos de miles, de estas regiones, donde son captados con atractivas condiciones. La OMS calcula que Estados

Unidos y la Unión Europea en los próximos 10 años contarán con alrededor de medio millón de enfermeras y enfermeros del tercer mundo. No será fácil encontrar una solución para este problema que para nosotros en Suiza es bien conocido: sin trabajadores fronterizos de Alemania, Francia e Italia, nuestro sistema de salud hace tiempo no hubiera estado en condiciones de funcionar. Desde hace algunos años nosotros importamos también alrededor de 800 médicos, ya que en nuestras universidades se forman muy pocos. De esto son también culpables los políticos que por manía de ahorro impusieron la introducción de un *Numerus Clausus* en nuestras facultades de medicina...

En el Congreso Mundial de Cáncer, en Ginebra, también se abordaron varias soluciones en oposición a esta transferencia de profesionales de países pobres a países ricos. Así, por ejemplo, con referencia a la “Tasa Tobin” (que debe ser implantada a escala internacional para la contención de la especulación financiera) se propuso el establecimiento de un impuesto por especialista, que los países ricos deben pagar al respectivo país de procedencia, al importar personal sanitario y médico. De esa forma, por lo menos se podría ayudar a los países perjudicados a formar nuevos especialistas para el sector de la salud.

Cuando aún era presidente de la UICC, tuve varias veces la oportunidad de visitar centros especializados en tumores. A menudo la situación era catastrófica, realmente dantesca. Con frecuencia se encontraban dos pacientes en cada cama, y esto directamente sobre un colchón descubierto. La familia era casi siempre responsable de la alimentación. Las condiciones higiénicas eran horribles, en el aire había un hedor repugnante: todo aquello me recordaba increíblemente las escenas del *Infierno* de Dante.

Y encima de todo eso venimos nosotros de los países ricos y todavía les robamos a estas instalaciones de salud el personal, gracias a lo cual estas clínicas funcionan hasta cierto punto...

¿Qué se puede hacer? Una experiencia personal

La situación en los países más pobres es realmente catastrófica y sin medidas en contra, en los próximos años empeorará sin falta. Acciones coordinadas a nivel global son solo posibles si instituciones como el Banco Mundial o estructuras políticas como el G-8, adquieren conciencia de que el cáncer lentamente se está convirtiendo en el problema de salud

más grande del mundo, y finalmente acuerdan realizar algo en contra. Si fuera posible crear un fondo internacional como el de la lucha contra el sida, entonces se abrirían nuevas perspectivas. Pero no podríamos olvidar que el cáncer es un poco más complejo que el sida: sin estructuras de salud mínimas, funcionales y en general accesibles, no se puede acometer exitosamente el problema del cáncer. Sin embargo, los países del tercer mundo están bastante alejados de tales condiciones, y ese es, precisamente, también el motivo de que, por ejemplo, el Banco Mundial solo proceda de forma muy reservada en cuanto a este tema, quizás también porque en las últimas dos décadas (junto con el Fondo Monetario Internacional) esperaba de forma general más bien un debilitamiento de las instituciones de salud pública. Tal vez en los países sin estructuras funcionales se pudiera llegar también a la idea de dedicar los pocos recursos por lo menos a la prevención, ya que esta es menos costosa que las terapias complejas. Es obvio que la prevención no solamente es mejor, sino también más favorable en cuanto a costos, que la curación. Sin embargo, por la extensión del analfabetismo y el bajo nivel de educación en el tercer mundo, no es fácil lanzar campañas de prevención, sin poder apoyarse en instituciones de salud estables como fuentes de información, casi ya como “megáfono”.

En este punto quisiera hacer una pequeña digresión y contarles de una experiencia personal que también debe mostrar que uno verdaderamente puede conseguir algo cuando se quiere. Para eso voy a valerme de algunos proyectos que en este momento, también debido a esta experiencia personal, se están realizando a nivel internacional.

Todo comenzó en Nicaragua: en 1979 el Frente Sandinista echó fuera, después de una larga lucha de liberación, al cruel y sanguinario dictador Anastasio Somoza, el último miembro del clan Somoza. Un año después es asesinado en Paraguay, a la edad de 54 años, el presidente “más rico, del país más pobre del mundo”. Casi recién llegados al poder los sandinistas concentran sus fuerzas, rápida y exitosamente, principalmente en la educación (más del 60 % de la población era analfabeta) y en la salud pública. Esto tenía lugar en medio de la guerra Fría y para el presidente americano, Ronald Reagan, era inadmisible que en Nicaragua existiera un gobierno amigo de Fidel Castro, pues Estados Unidos había considerado siempre a Nicaragua como una especie de jardincito que a menudo controlaba directamente como a una colonia. Así Reagan invirtió millones de dólares en grupos contrarrevolucionarios, los de mala fama “Contras”, quienes a partir de 1982 en muchas

regiones del país sembraron el miedo y el terror. Como consecuencia de ello el gobierno sandinista no tuvo otra opción que invertir más dinero en lo militar, que entonces faltaría en la educación y la salud.

En la Pascua de Resurrección de 1985 me encontraba en visita privada en Managua, capital de Nicaragua. La situación estaba tan mala, que decidí emprender algo en concreto. Unos meses después fundamos con la colaboración de médicos, personal sanitario especializado y sindicalistas, la *Associazione di Aiuto medico al Centro America* (Asociación de Ayuda Médica en Centro América) (AMCA), que desde su surgimiento ha realizado una serie de proyectos asociados a la salud, primeramente en Nicaragua, después también en otros estados centroamericanos como El Salvador, Guatemala y México. En 1990 la AMCA con otras organizaciones progresistas suizas se unieron en mediCuba-Suiza, la que desarrolló una importante colaboración médica y científica con la salud pública cubana.

En Nicaragua trabajamos al principio junto con numerosos voluntarios de Suiza, principalmente personal sanitario, médicos y ayudantes de laboratorio, que trabajaban en hospitales de Managua. Lamentablemente en estos años también fueron asesinados dos suizos por los “Contras”, me refiero a Maurice Demierre, del que la prensa informó mucho, e Yvan Leyvraz. Nicaragua y la movilización de voluntarios suizos fue después un tema muy discutido en la política, y los partidos burgueses a menudo hablaban mal sobre AMCA.

El Ticino fue especialmente el portavoz de la derecha reaccionaria en aquel entonces y allí el periódico *Gassetta Ticinese* se distinguía por publicar a menudo ataques vulgares.

La Mascota: un proyecto exitoso

Pronto comprobamos que no era posible montar programas dirigidos a un largo plazo de forma permanente, si nosotros trabajábamos con voluntarios. Al regreso, estos dejaban un espacio en blanco que conducía a muchas frustraciones, porque una gran parte de los resultados obtenidos se arruinaba de nuevo.

Así, a finales de la década de los 80, decidimos apoyarnos en el futuro, principalmente en fuerza de trabajo local, a los que también ayudaríamos financieramente, para desarrollar proyectos a largo plazo. Nos concentramos en la implementación de dos proyectos. Por un lado, el establecimiento de un departamento de oncología y hematología en el

único hospital infantil de Nicaragua, La Mascota, en Managua, lo que requería la construcción de una nueva ala. Como en todos los países de esta región, en Nicaragua la edad promedio es muy baja, alrededor de 20 años, y el 40 % de la población es menor de 15 años. Anteriormente no existía en pediatría el tratamiento de tumores. Los pequeños pacientes de cáncer morían, a menos que sus padres pudieran permitirse enviarlos a Estados Unidos para su tratamiento. Gracias sobre todo a donaciones por parte de la población de Tesino y también a donaciones privadas mayores, fue posible, conjuntamente con un grupo de la clínica pediátrica de la Universidad de Monza, construir un departamento de oncología. Desde el principio invertimos una gran parte de los medios en la capacitación de médicos locales y personal sanitario. Muchos de ellos viajaron para entrenamiento práctico a Bellinzona y Monza. Junto con los colegas italianos desarrollamos un modelo de cooperación médica, que bautizamos con el nombre de *Twinning*. De hecho, se trata de una cooperación entre dos socios con igualdad de derechos. Como más tarde hemos presentado este modelo en algunas revistas internacionales,⁵ entretanto *Twinning* se ha convertido en un término conocido. Los puntos más importantes de este enfoque son los siguientes:

Los principios del modelo Twinning

1. Comprometerse en un programa a largo plazo que puede ser duradero.
2. Comenzar con una enfermedad (por ejemplo, leucemia aguda), que conmueve emocionalmente y que supone muchos conocimientos, pero no demasiados aparatos.
3. Al principio, invertir menos en estructuras físicas que en la capacitación del personal.
4. Concentrarse a largo plazo sobre todo en la supervisión y la ayuda sicosocial.
5. No transferir sencillamente tecnologías, sino adaptarlas a las condiciones locales.
6. No aumentar las dependencias, sino ocuparse de la receptividad frente a la investigación y las innovaciones.
7. No transferir sencillamente el conocimiento, sino ocuparse de la receptividad frente a la investigación y las innovaciones.
8. No pensar que nosotros no podemos aprender de ustedes: se puede aprender más que lo que uno habría esperado.

En lo que se refiere a la forma de proceder, desde el principio, cuestión esta que los colegas nicaragüenses notaron, nunca tratamos de imponerles nuestra verdad, sino que buscábamos junto con ellos soluciones para sus problemas. También teníamos mucho que aprender, así, por ejemplo, los factores sociales en estos países son mucho más importantes que para nosotros, no solamente porque estos conducen al surgimiento de enfermedades, sino porque también son decisivos por la forma en que se manifiestan y cómo se desarrollan. Este hecho escapa a la mayoría de los médicos occidentales que viajan a estos países para un congreso o una conferencia. Estos tienden a presentar recetas que quizás son buenas para Nueva York o Berna, pero que usualmente en Managua o Tegucigalpa no funcionan. Es lamentable que esta postura, ya casi imperialista, también sea usualmente interiorizada por los médicos de países del tercer mundo. Como ellos frente a nosotros ya de todos modos sienten un complejo de inferioridad, tienden a copiar la solución ideal propuesta del occidente de forma poco crítica. Desde un inicio hemos tratado de seguir un modelo completamente diferente: nos sentamos siempre juntos en una mesa para discutir hasta el último detalle sobre las enfermedades a que nos enfrentamos en Nicaragua, para descubrir lo que tenemos que cambiar en los protocolos de tratamiento usuales de nuestro país. Esta colaboración intensiva nos ayudó a conocer a fondo la medicina cotidiana de Nicaragua y le ayudó a ellos a desarrollar en la práctica diaria una mentalidad científica, que les permitió diferenciar lo útil de lo superfluo en el tratamiento normal de los países ricos. Pero siempre lo importante era encontrar una solución óptima, adaptada a la situación social de Nicaragua.

Un ejemplo concreto al respecto: el tratamiento de la leucemia infantil dura de 12 a 24 meses, no de forma ininterrumpida naturalmente, sino sobre la base de ciclos terapéuticos sucesivos. Pronto comprobamos que casi un tercio de los niños, después del primero o segundo ciclo, cuando ya el estado físico había mejorado bastante, no regresaba más a La Mascota para las próximas terapias, con lo cual se perdía casi todo lo logrado. El motivo para la interrupción del tratamiento era simple: las familias habían consumido los discretos medios financieros de que disponían y no podían reunir el dinero para un viaje a Managua, donde además necesitaban alojamiento para una o varias semanas. Y de este modo resultó claro para nosotros que para el mejoramiento de los resultados terapéuticos en los niños con leucemia, era mucho más im-

portante solucionar este problema y, en cambio, quizás prescindir de un medicamento que solo aumentaría marginalmente la tasa de curación. Así destinamos una parte de nuestros recursos para la construcción de una pequeña pensión para estas familias, cerca del hospital. Además, ayudamos a las familias más pobres en el financiamiento de los viajes, algunas veces muy distantes a Managua. De esta forma quedó prácticamente resuelto el problema de la interrupción de la terapia y logramos una tasa de curación notablemente más alta.

Hasta ahora contamos con alrededor de 100 padrinos en Tesino, que anualmente transfieren aproximadamente 1 000 francos para hacer posible el tratamiento de un niño enfermo de cáncer en el hospital La Mascota. Casi la mitad de este importe favorece a familias necesitadas, que sin ayuda nunca hubieran podido enviar a sus niños al tratamiento.

La oncología infantil de La Mascota sirve, entretanto, de referencia en América Central completa. Esta se compone de un pabellón con unas 40 camas y posibilita cada año miles de consultas ambulatorias. La tasa de curación es más baja que la nuestra, mientras que en nuestro país pueden curarse aproximadamente el 85 % de los niños enfermos de leucemia, en Managua es actualmente más o menos el 60 %, a lo que hay que añadir que muchos pacientes llegan en un estado muy debilitado. Lo más importante es que esta instalación terapéutica, entretanto, se ha afianzado tanto que nosotros podemos limitarnos a la supervisión y a la ayuda puntual, y el centro con toda seguridad podría continuar funcionando de forma autónoma, sin nosotros. Todo esto fue logrado con recursos muy limitados. El AMCA y el grupo de Monza han invertido conjuntamente en los últimos 20 años cerca de 3 millones de dólares en esta iniciativa, esto es alrededor de 150 000 dólares al año. Al inicio estábamos nosotros solos, después se nos unieron otras tres organizaciones no gubernamentales. Con los años, el gobierno nicaragüense ha abandonado su posición desinteresada y expresó su conformidad de financiar una gran parte de los medicamentos necesitados.

Aquí en el país uno apenas puede imaginarse lo mucho que puede lograrse en países como Nicaragua, con poco dinero, pero bien invertido. La construcción de una sala con 15 camas costaba, por ejemplo, menos de 92 000 dólares. Hasta hace poco tiempo con poco menos de medio millón de francos se podía equipar completamente una sala de partos para 12 000 partos en el año. ¡Incluso alcanzaba para algunos cuartos, una sala de espera y un salón de reuniones!

La experiencia con La Mascota sirvió más tarde de base para la campaña *Mon enfant, ma bataille* (Mi niño significa todo para mí), que fue lanzada en el 2005 por la UICC (Fig. 8.2).



Fig. 8.2. Propaganda de la campaña Mi niño significa todo para mí.

Partiendo del modelo de colaboración con Managua, la UICC logró realizar junto con *Sanofi-aventis* y el *National Cancer Institute* americano, 34 proyectos similares en otros 23 Estados del tercer mundo. Así, por lo menos se logró sentar las bases para una solución del problema de la oncología infantil. Los tumores en los niños representan, por lo menos, cerca del 2 % de todos los tumores, pero tienen un gran efecto emocional. Además, como hemos visto, los tumores en niños son más fáciles de curar que los tumores en adultos. Con la campaña *Mon enfant, ma bataille* la UICC quiere mostrarle también a los gobiernos de países pobres, donde el cáncer aún es incurable, que ya con inversiones limitadas es posible curar gran cantidad de tumores, y que el cáncer puede ser vencido.

El segundo gran proyecto de AMCA a partir de 1988, estaba dirigido a un diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino, que en las mujeres en Nicaragua es aún el tipo de tumor más frecuente. La enfermedad aparece como promedio a la edad de 35 años más o menos, cuando las mujeres constituyen el principal sostén de la estructura social. Por lo menos en el medio ambiente más pobre, o sea, en la mayor parte del país, el hombre como cabeza de familia asume un papel altamente marginal. El gobierno nicaragüense me había pedido ayuda para el de-

sarrollo de un plan de diagnóstico precoz a nivel nacional, que se debía basar en el *Pap-Test*, o sea, un frotis vaginal.

Primeramente, según mi opinión, era necesario realizar un estudio piloto para determinar qué dirección se debía seguir y cómo se podía convencer a las mujeres para que se sometieran a la prueba.

Comenzamos en la periferia de Managua, en un territorio medio rural, medio urbano, donde en aquel entonces vivían alrededor de 50 000 mujeres. Allí enseñamos al personal de los centros de salud cómo se realizaba el frotis vaginal y capacitamos a patólogos y citólogos que podían analizar estas y realizar un diagnóstico. También organizamos una serie de actividades en colaboración con agrupaciones de mujeres y los medios de comunicación, con el fin de convencer a las féminas para que se sometieran a dichos controles. En espera de los casos que se pudieran diagnosticar y en vista del hecho de que en Nicaragua aún no existía ningún centro de radioterapia, la AMCA construyó un primer edificio en forma de un refugio, en el que unos años más tarde pudimos instalar un aparato para la radiación con cobalto, una donación del gobierno noruego.

Este proyecto resultó ser un verdadero éxito: muchas más mujeres de lo esperado se sometieron a la prueba, y la logística parecía funcionar. En febrero de 1990 el gobierno sandinista se encontraba justo ante las elecciones. El nuevo gobierno de orientación neoliberal emprendió inmediatamente la privatización de todos los hospitales y mostró poco interés en la campaña de diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino. Así tuvimos que abandonar, pese a nuestra voluntad, este proyecto, ya que sin ayuda por parte del gobierno no habría sido ejecutable. Después nos concentramos en una iniciativa educativa y abrimos una escuela en un barrio donde había mucha violencia, se encontraban exsoldados del gobierno y exmiembros de los “Contras” viviendo juntos en un espacio reducido y no existían posibilidades de enseñanza de ningún tipo. Al “Barrilete de colores” asisten actualmente más de 400 alumnos, desde los más jóvenes hasta adolescentes.

Nuestro concepto se basó, desde el inicio, en una enseñanza moderna, que también preveía clases de idiomas. La escuela proporciona dos comidas al día y ofrece a los niños de condiciones pobres –lo que prácticamente incluye a todos– ayuda médica, odontológica y psicológica. La experiencia fue muy positiva y hasta ahora continuamos apoyando a la escuela, aunque después del retorno al poder de los sandinistas, en

el 2007, pudimos delegar, por lo menos todo lo que tiene que ver con la educación básica, al gobierno. Nosotros continuamos asumiendo los costos de la alimentación y la asistencia médica, las actividades complementarias a las clases (guardería y cursos de vacaciones) y diferentes actividades sociales.

Desde hace algunos años estamos trabajando de nuevo en el hospital Bertha Calderón, el centro más importante para ginecología y obstetricia en Nicaragua. Primeramente se reorganizó el departamento de camas semanales y después se lanzó un programa de diagnóstico de VIH en embarazadas, un programa al que en aquel entonces el gobierno cerró los ojos. Más tarde modernizamos el departamento de oncología ginecológica y en febrero de 2009, después de una larga fase preparatoria en colaboración con la UICC y el *Program for Appropriate Technology in Health* (PATH) –una organización no gubernamental, financiada en parte por el multimillonario americano y fundador de Microsoft, Bill Gates–, se pasó a un nuevo lanzamiento de la campaña para el diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino. El proyecto actual es mucho más complejo y mejor estructurado que el anterior, ya que no se basa solamente en el *Pap-Test*, sino también en nuevos métodos para la detección del virus de papiloma. Si la primera prueba muestra la existencia de cepas de virus, que pueden ser cancerígenos, las mujeres son sometidas a investigaciones ginecológicas más profundas. En el sentido psicológico y logístico podemos basarnos en las experiencias de AMCA de hace 20 años.

Como desde hace poco tiempo existe una vacuna contra una parte de los virus de papiloma, el tema del cáncer de cuello uterino casi se ha puesto un poco de moda. Todavía no existen suficientes resultados de un largo periodo, pero se parte de la base que con la campaña de vacunación se pueden evitar hasta un 70 % de las etapas previas del cáncer de cuello uterino. No obstante, una sola dosis de vacuna cuesta actualmente varios cientos de dólares, de modo que la vacuna para los habitantes de países en vías de desarrollo, con gastos anuales de medicina de unas pocas docenas de dólares por persona, resulta prácticamente inaccesible.

Por el contrario, en nuestro país la vacuna está disponible ahora, aunque la utilidad es cuestionable, porque el número de casos de cáncer de cuello uterino, gracias al mejoramiento de las condiciones higiénicas en nuestro país en las últimas décadas, ha disminuido notablemente.

Además, cuando las mujeres acuden regularmente al control ginecológico, la mayoría de los tumores son diagnosticados en un estado en el que todavía son curables. Entretanto la mortalidad en nuestro país, si así puedo expresarlo, se ha vuelto casi insignificante. Sin embargo, en los países pobres esto es completamente diferente, donde anualmente casi medio millón de mujeres enferman de este tumor, principalmente por falta de un diagnóstico precoz, mueren más de dos tercios de esta enfermedad. Aquí la vacuna sería de utilidad, pero aplicando la lógica de la maximización de las ganancias, sobre todo mediante ganancias en la bolsa; los consorcios farmacéuticos multinacionales han establecido un precio tan alto que la mayoría de las mujeres de estos países solo pueden soñar con la vacuna.

El ejemplo que acabamos de mencionar de la vacuna de virus del papiloma humano no es de ningún modo el único caso, sino que se corresponde ampliamente con las estrategias de ganancia de la industria farmacéutica que tiene como objetivo producir ganancias a corto plazo, del orden de 10 a 20 %. El elemento clave de esta estrategia es el acto de patentar nuevos medicamentos, para lo cual en la ronda de la Organización Mundial del Comercio (OMC) de 1994 los llamados *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights* (TRIPS) aseguran gigantescas ventajas a la industria de los países desarrollados. En la ronda de Doha del 2001, los países en vías de desarrollo trataron entonces de suavizar en algo al TRIPS, permitiéndosele a los Estados más pobres bajo el artículo 8 “Tomar las medidas necesarias para proteger la salud y la alimentación”. Salvo en dos casos excepcionales, en los países en vías de desarrollo nunca se ha logrado hacer valer esta regla de excepción, de vaga definición, para poder suavizar los derechos de patente.⁶ Ya hay muchos estudios que demuestran que las reglas TRIPS han causado un claro empeoramiento de la situación de los países en vías de desarrollo en lo referente a consumo de medicamentos y costos.⁷

En el último capítulo voy a referirme con más detalle a los costos de medicamentos contra el cáncer, que han tenido una verdadera explosión de precios. Este es uno de los temas fundamentales, si no el más importante, cuando se trata de la lucha global contra el cáncer.

Independientemente del precio de los medicamentos se pudiera proceder en contra de muchos problemas que tienen que ver con la extensión del cáncer en los países pobres, con medios financieros relativamente limitados e incluso solucionarlos, como traté de demostrar

con la experiencia personal en Nicaragua. El contravalor de pocos días de guerra sería suficiente para obtener la supremacía ante este gran desafío. Solo podemos esperar que las instancias políticas internacionales se den cuenta pronto de ello.

Por ese motivo se espera con impaciencia la sentencia definitiva del Tribunal Supremo de La India que debe decidir el litigio entre Novartis y el productor indio de un medicamento genérico, Glivec. Un tratamiento anual con el genérico cuesta aproximadamente 2 500 dólares; con Glivec puede costar, por ejemplo, en Estados Unidos, hasta 70 000 dólares por año. Si el Tribunal Supremo de la India decide en contra de Novartis, esto marcaría un nuevo rumbo para muchos países en vías de desarrollo, exactamente igual que una sentencia hace algunos años en el caso de medicamentos contra el sida, en Sudáfrica.⁸

Cuidados paliativos y eutanasia

La palabra latina *palliare* significa “cubrir con un manto” o en sentido figurado “mitigar”; en el cuidado paliativo los síntomas de una enfermedad se mitigan y con ello se mejora la calidad de vida del paciente. En la oncología se diferencia entre tratamiento curativo, cuando todavía existe perspectiva de curación, y cuidado paliativo, cuando se trata de mantener los síntomas bajo control para lograr una mejor calidad de vida. Muchos tratamientos oncológicos tienen un propósito paliativo. Eso no significa, necesariamente, que el paciente se encuentra en la fase final de su vida, aunque el concepto de cuidado paliativo a menudo se emplea en este sentido. A menudo una terapia paliativa posibilita al paciente llevar una vida casi normal durante años. Estoy pensando sobre todo en pacientes con cáncer de próstata, que por lo general se inclinan a desarrollar metástasis en los huesos: gracias a una terapia paliativa sobre la base de hormonas, estos pacientes llevan durante largo tiempo una vida normal. Lo mismo es aplicable para muchas pacientes con cáncer de mama con metástasis, sobre todo si se trata de un tumor que reacciona bien a tratamientos hormonales. Con una tableta diaria estas mujeres por lo general pueden llevar una vida completamente normal durante muchos años. No obstante, por lo menos para nosotros los oncólogos, estos casos pertenecen ya al campo de la paliación.

Especialmente en un estado avanzado, el cáncer puede provocar muchos síntomas, por ejemplo, cansancio, falta de apetito y depresión. Sin embargo, en el cuidado paliativo, en el sentido más estrecho se piensa sobre todo en el dolor. En realidad de 30 a 50 % de los enfermos de cáncer padecen de dolores en todas las fases de la enfermedad. En el estado final son hasta 80 %. Por eso no es motivo de asombro que el concepto se emplee efectivamente sobre todo para combatir los dolores, o en un sentido más estrecho, para todo lo que se hace por un enfermo de cáncer en el estado final de su enfermedad. Tampoco es una casualidad que más bien fueron los anestesiólogos, antes que los oncólogos, los que primero se ocuparon del tratamiento de los dolores de pacientes con tumores. Esto también está relacionado con que en las fases poso-

peratorias a menudo tienen lugar fuertes dolores. De esta manera los anestesiólogos fueron los primeros que se hicieron cargo de una serie de métodos invasivos para el control de los dolores.

En los últimos 20 años hemos aprendido mucho sobre la naturaleza y los diferentes aspectos del dolor, inclusive los psicológicos. Además, disponemos también entretanto de mejores medicamentos. Actualmente un médico de suficiente formación puede controlar satisfactoriamente el dolor. Sin embargo, esto es aplicable solo para pocos países ricos, mientras que la situación a escala mundial es muy diferente. En algunos territorios, debido a prejuicios de naturaleza ideológica y dificultades burocráticas, los médicos no tienen acceso a derivados opiáceos, que a menudo son indispensables para el control del dolor.

Regresemos de nuevo al cuidado paliativo en sentido general, el que entretanto se ha convertido en un verdadero movimiento estructurado y organizado. ¿Cómo se llegó a eso? Para los oncólogos de las décadas de los 70 y 80 fue un tiempo especialmente eufórico. El descubrimiento de algunos nuevos medicamentos como Adriamycin y Cisplatin, condujo a algunas curaciones espectaculares, por ejemplo, en el cáncer de testículos. Así tuvimos la impresión y nos entregamos a la ilusión de que pronto podríamos acabar con todos los tumores. En aquel entonces, 1971, el presidente Richard Nixon, debido a la presión de círculos científicos, emprendió una verdadera guerra contra el cáncer: si el hombre con los medios necesarios logró poner los pies sobre la luna en 10 años, también será capaz en los 10 años siguientes de ganar la batalla contra el cáncer. ¡Qué ilusión...! La culpa no la tuvieron solo los políticos, sino también los oncólogos y los científicos, que habían perdido un poco su sentido de la realidad.

Cuando nos dimos cuenta que los avances eran mucho más lentos que lo esperado, pasó a ser el centro de interés, la calidad de vida de los enfermos de cáncer incurables, sobre todo a instancias de las enfermeras que a menudo son más realistas que los médicos. Gracias a este cambio de rumbo hemos logrado en los últimos años grandes avances en relación con la calidad de vida de los pacientes de cáncer. El desarrollo social que condujo a un cambio en las estructuras familiares, cada vez familias más pequeñas en un espacio más reducido, trajo consigo que se hiciera más difícil cuidar de los moribundos en casa, al igual que antes. Cada vez con mayor frecuencia las personas morían en un hospital, en un ambiente que por el desarrollo técnico se había convertido cada

vez en más frío, algunas veces incluso hasta inhumano. Paralelamente a esto tuvieron lugar otros cambios sociales: mientras que la muerte en las sociedades agrarias y también en la vida cotidiana estaba presente, en las sociedades industriales y posindustriales, con su ideal de personas jóvenes, bellas y ricas, se había convertido en algo abstracto, que se debe esconder el mayor tiempo posible y olvidar.

Como reacción ante esta “muerte inhumana” surgió primeramente en Gran Bretaña, exactamente en Londres, el movimiento St. Christopher’s Hospice, a instancias de una mujer extraordinaria, Cicely Saunders (1918-2005), que al mismo tiempo era enfermera, física y escritora. Este hospicio acogía a enfermos de cáncer en su última fase de vida, sobre todo a pacientes que debido a la falta de una correspondiente estructura social o familiar no podían morir en la casa. En la mayoría de los casos los hospicios se trataban de villas reformadas que creaban la impresión en el paciente de no estar en un hospital, sino en su casa.

Actualmente la mayoría de estas instalaciones, debido a que su mantenimiento se encareció demasiado, se han convertido en servicio asistencial domiciliario, que a menudo están vinculadas a un hospital. Gracias a tales organizaciones, basadas en una buena coordinación entre el equipo oncológico, el médico que atiende el caso y el personal sanitario especializado, es posible para los familiares mantener en la casa a los enfermos en estado terminal. Este servicio de “asistencia hospitalaria doméstica” fue desarrollado en Suiza primeramente, en los cantones de Waadt y Tesino. Hace 30 o 40 años, tres cuartas partes de los pacientes de cáncer morían en el hospital. En la actualidad, gracias a tales organizaciones más de dos tercios de los enfermos mueren en su casa, si así lo desean.

Para esto se requieren considerables medios financieros y un esfuerzo especial por parte del Estado, ya que las cajas del seguro asumen los costos de estas instituciones solo en una cuantía insuficiente. Por este motivo el sistema de asistencia sanitaria doméstica en algunos cantones se ha desarrollado bien, en otros es prácticamente inexistente.

La demanda por un fortalecimiento de los cuidados paliativos es un tema que se discute en cada encuentro de las distintas organizaciones de cáncer. Actualmente es así en la medicina completa. Cada vez nos enfrentamos más a menudo con enfermedades crónicas como hipertensión arterial, diabetes, reumatismo, entre otras. La medicina moderna,

por ejemplo, tiene bajo control muchas enfermedades agudas como las infecciones, no obstante, tiene que esforzarse más en la lucha contra las enfermedades crónicas.

Hacia una de estas se encamina el cáncer lentamente: gracias a las terapias farmacéuticas modernas se logra cada vez más a menudo convertir al cáncer en un padecimiento crónico, que algunas veces dura años. La consecuencia de ello es que la curación frente a los aspectos paliativos del problema algunas veces adquiere un carácter secundario. Por último, retrocedamos un poco al estado de las cosas en la época anterior a la medicina moderna, cuando los médicos no curaban todavía las enfermedades, sino solamente podían mejorar la fortuna de los afectados.

Las facultades de medicina no han comprendido este cambio de época y se ocupan sobre todo de enfermedades muy raras que algunas veces son curables y a menudo “científicamente” interesantes. En cambio estas dejan muy poco espacio para la formación profesional en enfermedades crónicas más frecuentes, a pesar de que los médicos se enfrentarán a ellas a menudo durante su carrera. También existen espacios vacíos en la formación profesional en cuanto al acompañamiento psicológico en el estado terminal de una enfermedad.

La idea de la muerte puede ser una carga para el paciente en cada fase de una enfermedad tumoral. Como hemos visto, las personas poseen también buenos mecanismos de defensa frente a las malas noticias. Al principio los pacientes tratan a menudo de restarle importancia o banalizar su enfermedad, o simplemente no creen en ella: esta es la fase del rechazo. Sin embargo, en algún momento cada paciente tiene que enfrentarse a la situación: en esta fase se manifiesta a menudo una rebeldía y algunas veces también una determinada agresividad. El enfermo se pregunta por qué precisamente le ocurrió esto a él, si siempre se ha esforzado por vivir sanamente. O culpa a Dios, que ha sido injusto, o le reprocha agresivamente al médico que ha sido incapaz de emitir oportunamente un diagnóstico temprano. Es típico de la naturaleza humana buscar siempre un motivo determinado y rechaza la casualidad como posible explicación. A muchos médicos les resulta difícil adaptarse al estado de ánimo variable de los enfermos de tumores, también, porque no siempre es fácil comprender el verdadero estado de ánimo de un paciente en un momento determinado. Más difícil aún puede ser la situación en la fase terminal cuando el paciente comprende que pronto

tiene que abandonar todo lo que le une a este mundo, y por eso se sume en una profunda tristeza. También aquí las reacciones son muy diferentes de persona a persona: algunos se encierran en sí mismos, otros tienen una gran necesidad de relaciones humanas y buscan el contacto con otros. No todos los médicos logran manejar estas complejas situaciones, quizás también, la idea de la muerte los atemoriza y preferirían no estar enfrentados a ella diariamente. Precisamente por eso a menudo es mejor emplear a equipos de cuidados paliativos que se ocupan especialmente del acompañamiento en la última fase de la vida y que pueden desenvolverse mejor con estos casos, tanto desde el punto de vista médico, como también en el psicológico y el espiritual. De vez en cuando los pacientes deben ser hospitalizados y esto es mejor en un departamento para cuidados paliativos, tal como están equipados en los hospitales generales. En estas unidades que están estructuradas de forma algo diferente y funcionan como los demás departamentos, se trata de crear una atmósfera de un hospicio verdadero y un ambiente más familiar que el que reina en el resto del hospital.

En este punto debo pasar a un debate, que está muy presente no solamente en los medios de comunicación, sino también entre los especialistas. ¿Es cierto que algunos sostienen que la cuestión de la eutanasia y el auxilio al suicidio se ha hecho obsoleta, debido a un desarrollo óptimo del cuidado paliativo? El que defiende esta tesis parte de la base de que un paciente bien cuidado en todos los aspectos no siente más el deseo de acelerar la muerte, porque este deseo solo aparece cuando el paciente se siente solo y abandonado. Ya desde un inicio digo que no estoy de acuerdo con esta opinión, pero antes de explicar el por qué, es necesario aclarar algunos conceptos.

Auxilio al suicidio y la eutanasia en Suiza y en otras partes

En el código penal suizo hay dos artículos que regulan este aspecto: según el artículo 114, el homicidio a petición (eutanasia activa) está prohibido y por lo tanto sancionable. El artículo 115 establece, al contrario, que el auxilio al suicidio es permisible, si no se efectúa por motivos egoístas y deshonorosos, por ejemplo, cuando un hijo ayuda a su padre en el suicidio para heredar su fortuna.

Pero, ¿qué significa auxilio al suicidio? Eso significa, por ejemplo, que alguien le compre un revólver a una persona que desee morir, o que

lo acompañe a un río o a un lago donde se quiere ahogar, o el caso más frecuente, que el médico prescriba una mezcla mortal que el paciente tome para dormir para siempre.

En este sentido Suiza es un caso especial, ya que es el único país que también permite a legos prestar servicio de auxilio al suicidio. En la mayoría de los otros países con una legislación liberal, la eutanasia activa y el auxilio al suicidio son considerados iguales.

La ley suiza sobre el auxilio al suicidio tiene casi 100 años y fue elaborada en una época cuando la sociedad se enfrentaba con mucho menos enfermos crónicos en estado terminal y también se encontraba sumida en una crisis financiera. ¡Malas lenguas afirman que esta ley fue adoptada en esa época, expresamente para banqueros al borde de la quiebra! Es verdad que esa ley fue elaborada en aquel tiempo por el partido liberal, desde siempre el partido de los financieros, y en la adopción de la misma estos desempeñaron un papel decisivo.

En la actualidad está en debate, sobre todo a los pacientes en el estado terminal. Existen organizaciones privadas como Exit o Dignitas, que auxilian a los suicidas voluntarios a dar el paso decisivo. Esto ha dado lugar a que en Suiza haya surgido una especie de turismo de la muerte, porque muchas personas provenientes de países menos liberales al respecto quieren aprovechar la oportunidad que ofrece nuestra legislación.

Según las leyes suizas, la persona con voluntad de suicidarse no tiene que estar necesariamente enferma. Pero sí tiene que estar en condiciones de ingerir él mismo la poción letal, esta no puede ser administrada por un miembro de Exit o Dignitas. En principio estas organizaciones se limitan a crear una atmósfera adecuada, ocuparse de todas las cuestiones administrativas, prestar atención médica y eventualmente comprar en la farmacia la solución letal mediante receta médica.

La situación en Suiza es bastante contradictoria: por un lado, la ley es muy liberal respecto al auxilio al suicidio, por el otro lado la eutanasia activa está prohibida. Pongamos un ejemplo concreto: si yo como médico preparo una infusión letal y yo mismo introduzco la aguja en la vena, no cometo nada ilegal, bajo la condición de que el paciente en el último momento, con un pequeño movimiento de la mano haga correr el líquido. ¡Si yo lo hago, eso me puede llevar a la cárcel!

En Holanda y Bélgica no se establece diferenciación entre el auxilio al suicidio y la eutanasia activa. Solo los médicos pueden prestar esta ayuda y bajo exactamente determinadas condiciones.

En Suiza se distingue entre eutanasia activa y pasiva. Se considera como eutanasia directa pasiva, por ejemplo, si uno quita la espiga del tomacorriente del equipo de respiración artificial que mantiene con vida al paciente; la eutanasia indirecta pasiva es cuando se renuncia a otro tratamiento médico y con ello a medidas de prolongación de vida, cueste lo que cueste.

Otra forma de eutanasia que no es sancionable, porque no se contempla en la ley, es la eutanasia indirecta activa, que consiste, por ejemplo, en que, con el único fin de ahorrarle al paciente dolores excesivos, se aumenta paso a paso la dosis de morfina, hasta que se produce la muerte por un paro respiratorio. Esta es una de las complicaciones que pueden surgir por una sobredosis de morfina.

Si el médico hiciera lo mismo con el propósito de causarle la muerte al paciente, se trata de una eutanasia activa directa, legalmente prohibida y también sancionable con prisión.

Un poco de sentido común basta para comprender que la diferencia entre estas dos formas de actuación es muy pequeña y que con posterioridad es difícil determinar cuál fue la intención del médico. Estas dudas no tendrían lugar si las diferentes formas de eutanasia hubieran sido mejor definidas en nuestra ley.

Sin embargo, como en los artículos 114 y 115 del código penal suizo solo se definen el auxilio al suicidio y la eutanasia directa, existe una gigantesca zona indefinida, dentro de la que todo es posible, y yo estoy bastante seguro de que también algo sucede, y eso a pesar de que la Academia Suiza de Ciencias Médicas definió exactamente las diferentes formas de eutanasia, aunque sin efecto legal. El lector seguramente estará de acuerdo conmigo en que la diferencia entre la inyección de una dosis letal a petición del paciente y el aumento constante de la cantidad de morfina para combatir los dolores hasta la muerte es mínima. Yo pienso también que en la vida cotidiana del hospital a menudo es difícil determinar lo que sucede exactamente. No en pocas ocasiones el personal sanitario tiene la impresión de que ancianos, enfermos de gravedad y quizás solos, sufren demasiado y por eso deciden aplicarles la llamada *sedación terminal*. Eso significa que a dichos pacientes primeramente se les administra somníferos, entonces se pasa a la morfina: se echa a andar un círculo vicioso (sedación, dificultades respiratorias, inquietud y necesidad de morfina) que normalmente termina con la vida del paciente. También parece ser que la situación descrita

anteriormente, debido a las dificultades económicas de los hospitales y hogares de ancianos, lamentablemente tiene lugar cada vez con mayor frecuencia. Precisamente para evitar continuar andando a tientas en esta zona indefinida, cuando era miembro del Parlamento, hice el intento de que cada forma de eutanasia debería ser regulada legalmente. Durante los debates de la comisión sobre mi iniciativa parlamentaria, hablamos largo tiempo con expertos holandeses que se asombraron mucho de que en nuestro caso la zona indefinida fuera tan grande y mal definida. Según su opinión, los casos de sedación terminal en su país serían considerados como homicidio, porque antes de la administración de los somníferos nadie les preguntó a los enfermos, si en realidad deseaban morir...

Con mi iniciativa parlamentaria no solo propuse en general ganar claridad en la problemática completa de la eutanasia, sino también introducir en nuestro país la solución holandesa, es decir, la impunidad para los médicos, que en casos específicos, claramente definidos, practican la eutanasia activa directa, por supuesto, a petición precisa y reiterada del paciente en cuestión. La condición sería que la persona enferma, en plena posesión de sus facultades mentales, exprese este deseo y se encuentre en el estado final de una enfermedad incurable. Lamentablemente el Parlamento no aceptó, y lo que más me afectó, fue que después de una larga hora de discusión llegamos a esta decisión negativa, mientras que a menudo, para temas menos importantes, se dedican días enteros. Prejuicios y argumentos ideológicos gastados caracterizaron esta corta discusión, y fue casi imposible trasladarles con cuánta realidad nos enfrentamos en la vida cotidiana del hospital. Según mi opinión, con la prohibición absoluta de la eutanasia activa se les priva del derecho precisamente a los pacientes que están tan debilitados, que ni siquiera pueden suicidarse. En mi deseo de impunidad para la eutanasia directa también pensé en estos casos. Naturalmente, tal acción, como en Holanda y Bélgica, solo puede ser efectuada cuando el paciente haya expresado varias veces y de forma clara el correspondiente deseo y solo bajo la supervisión de, por lo menos, dos médicos. Entre otras cosas estos tienen que confirmar que para los pacientes ya no existe perspectiva alguna de prolongación considerable de la vida.

De regreso a la pregunta inicial sobre una posible contradicción entre un cuidado paliativo optimizado y la continuación de la existencia de una demanda de eutanasia: no solo mi opinión personal, sino también dife-

rentes estudios muestran, que con un supuesto mejor cuidado paliativo, siempre habrá una pequeña minoría de enfermos a los que no podremos garantizar una calidad de vida tal que querrán seguir viviendo. Algunas veces los dolores no pueden ser controlados lo suficiente, con frecuencia el paciente padece de incontinencia completa, siempre está atado a la cama y prácticamente no puede valerse por sí mismo. Estas y otras causas similares pueden llevar al paciente a que, a pesar de todos los esfuerzos del personal sanitario, no desee continuar viviendo, porque considera que su vida no es soportable o, por lo menos, ya no es compatible con un mínimo de la dignidad humana. Por eso soy de la opinión de que los médicos que están dispuestos a la eutanasia se les permita en tales casos. La discusión sobre esto se suspendió por el momento, también, porque el debate se concentra ahora en el problema del auxilio al suicidio. Esto es permitido en nuestro país, no obstante los hospitales se niegan por temor a dar una imagen negativa en general, de que esto es practicado en su centro. Las administraciones no desean que sus instituciones sean vistas como lugares que se prestan a ello, cuando se busca auxilio para morir.

El hospital universitario de Waadt, en Lausana, fue el primer hospital en Suiza que permitió el auxilio, extraoficialmente: no lo prestaban los empleados del hospital, sino los empleados de organizaciones como Exit o Dignitas. Yo personalmente preferiría otra solución: la ley penal debería ser modificada, de modo que el auxilio al suicidio solo se permitiera a los médicos. Debido a la medicalización de este acto los hospitales estarían obligados (como en el caso del aborto) a permitir el auxilio a una parte de su personal, de modo que no se tuviera que convocar más a ninguna organización externa. A mí me resulta difícil entender por qué, si yo he acompañado a un enfermo de cáncer como médico que atiende el caso durante años, tenga que delegar el auxilio a otra persona en la última fase de la enfermedad, quizás en el momento más importante de su vida. Nunca he logrado decir: “¡Yo lo he atendido durante largo tiempo, pero ahora diríjase a Exit o Dignitas!”

Esta discusión nos lleva al Juramento de Hipócrates y a la posición que este ocupa hasta la actualidad en las sociedades médicas y que implica que el médico siempre y exclusivamente debe ocuparse del tratamiento y que nunca hará algo que pudiera acortar la vida del enfermo. Eso me recuerda que hace unas décadas las sociedades médicas tenían la opinión de que el acompañamiento en la muerte se delegaba sencillamente al padre espiritual.

Por suerte, la Academia Suiza de Ciencias Médicas se encuentra actualmente en una fase de transformación radical y comienza de forma vacilante a aceptar el cambio, aun cuando se esfuerza por considerar el auxilio al suicidio como un acto médico. Naturalmente la muerte por eutanasia en la época de Hipócrates era un concepto altamente abstracto, porque los hombres en aquel entonces morían sobre todo de infecciones y más o menos siempre de enfermedades agudas. Entretanto mucho ha cambiado, y en todas las otras esferas de las actividades humanas tampoco nos atenemos a recetas de hace más de 4 000 años, que no corresponden más a las condiciones actuales. Como ya hemos visto varias veces en este libro, ahora predominan cada vez más las enfermedades crónicas, también porque las agudas en su mayor parte fueron vencidas. Enfermedad crónica significa también que el enfermo ha tenido años de tiempo para reflexionar sobre el sentido de la existencia, sobre la calidad de vida aún aceptable, y sobre el punto cuando para él el sufrimiento sea demasiado. Retornemos de nuevo a lo dicho anteriormente: si un médico trata durante años a estos enfermos crónicos, ¿por qué tiene que dejarlos solos de pronto, cuando deciden que no quieren vivir más?

Actualmente los médicos tienden cada vez más a respetar la autonomía del paciente. Cuando comencé mis estudios de medicina, el poder de decisión lo tenía el médico jefe, la voluntad del paciente prácticamente no valía nada. Ahora el médico tiene que pedir el consentimiento del paciente. Esta regla debe ser aplicada también a las decisiones éticas. La sociedad moderna no es solamente multiétnica, sino también se ha convertido en multiética, tienen que poder coexistir innumerables valores mundanos y religiosos. Y por esta razón la decisión de lo que el paciente puede y tiene que hacer, lo asiente la ética del médico. El enfermo debe poder dar libre expresión a su voluntad.

Si nosotros, como regla general, aceptamos la autonomía del enfermo y tenemos la opinión de que podemos disponer de nuestra vida, no veo ningún motivo para no poder marchar en la dirección que yo deseo. Me parece que el único argumento en contra es de naturaleza religiosa. Que una persona esté firmemente convencida de que la vida solo se encuentra en las manos de Dios y que solo él puede decidir sobre ella. Yo respeto esta postura, pero no creo que la iglesia en una sociedad moderna multiética pueda imponer sus convicciones a todos. No puede hacerlo más en relación con el aborto, ¿por qué habrá de poder hacerlo

en relación con el fin de la vida? Y tanto más, cuando todas las encuestas realizadas en numerosos países europeos han mostrado que la mayoría de la población desea una legislación liberal y más tolerante en relación con la eutanasia.

Nadie podrá nunca forzar a un médico a realizar un aborto o practicar una eutanasia, si él se niega a hacerlo. Sin embargo, se les debería dejar en libertad de hacerlo a los que están de acuerdo con el auxilio al suicidio y la eutanasia, incluso como un gran acto de amor al prójimo. Un acto que a menudo les ocasiona sufrimiento y pena a los que lo ejecutan. No habrá apenas un médico que de corazón alegre realice un aborto o ayude a morir a alguien.

Algunas veces los enemigos de la impunidad de la eutanasia esgrimen el argumento del efecto avalancha. Pero como lo demuestra la experiencia holandesa, este argumento es inconsistente: después de muchos años de impunidad o realmente liberalización de la eutanasia activa, el número de pacientes con la voluntad de morir no ha aumentado. Esto también es debido a que el procedimiento completo de protocolos exactos que se sigue en todos los hospitales de Holanda, está exactamente regulado. Por el contrario, el número de casos sospechosos de muerte ha disminuido. Creo que es importante subrayar esto precisamente en un momento en que se debe ahorrar lo más posible en el sistema de salud.

Es de fundamental importancia saber lo que sucede en los últimos días de vida de un paciente, para poder evitar que se llegue a una especie de eutanasia social y se envíe a la muerte a los pacientes más ancianos, más débiles y más pobres, o los que nadie protege. Ahora no tenemos, lamentablemente, una visión general exacta de la situación.

A menudo, los enemigos de la eutanasia recuerdan las experiencias con Hitler para poner fin al debate. Sin embargo, yo tengo la opinión de que precisamente la falta de una legislación y una definición de las condiciones exactas de cuando es permisible una eutanasia directa activa, encierran el peligro de una eutanasia social, como fue practicada en el régimen de Hitler, cuando se perseguían a los enfermos y personas impedidas al igual que a los judíos.

Quisiera mencionar algo también que considero esencial sobre la base de las experiencias obtenidas: cuando le expongo a mis pacientes que están enfermos de cáncer, me preguntan muy a menudo: “Si yo algún día voy a sufrir tanto que quisiera morir, ¿me ayudaría usted?”

Finalmente son solo pocos los que después realmente me lo piden. Pero yo creo que es muy importante que les pueda responder a ellos que yo los puedo ayudar bajo determinadas condiciones. Para ellos esta seguridad es una ayuda importante en su lucha contra la enfermedad y un apoyo para poder vivir mejor en el tiempo restante. Si, por el contrario, tengo que darles una respuesta negativa, solo añado a sus montañas de temores un nuevo elemento.

Algunos de los tipos de tumores más frecuentes

En este capítulo describiré algunos de los tipos de tumores más frecuentes e importantes. Sin embargo, el espacio disponible no es suficiente para entrar en detalles médicos y científicos. Los ejemplos seleccionados deben ilustrar los avances obtenidos en la oncología, por esta razón no he considerado los tumores en los que aún tenemos bastantes dificultades con el progreso. Por lo tanto, haré un resumen de la situación actual y me referiré a la dirección que se está siguiendo y a los problemas que aún deben ser resueltos.

Cáncer de mama

El cáncer de mama en este país es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres, constituye el 20 % de los casos. Este también aparece en los hombres, aunque a diferencia, con mucha menos frecuencia. En muchos países pobres el cáncer de cuello uterino es, por el contrario, mucho más frecuente que el cáncer de mama. Hay incluso economistas que consideran el momento en que el cáncer de mama es más frecuente que el cáncer de cuello uterino, como un indicador de desarrollo. Hasta hace poco la frecuencia del cáncer de mama en los países industrializados aumentó continuamente. En los últimos 4 a 5 años se observó una estabilización o incluso una ligera disminución. Entretanto, se ha hecho evidente que el empleo de estrógenos para el retardo de la menopausia o para mitigar los desagradables efectos secundarios fue una de las causas de este continuo aumento. Asimismo, se ha producido una disminución considerable en el empleo de hormonas como medicamentos contra la menopausia, con lo que menor cantidad de mujeres con más de 50 años han enfermado de cáncer de mama. Estadísticamente la enfermedad afecta actualmente en nuestro país a una de cada 10 mujeres.

Ya en un capítulo anterior traté el papel de la herencia en este tipo de tumor. Hemos visto que en las familias donde existen portadoras

de los genes BRCA1 y BRCA2 la frecuencia de este tipo de tumor y de otros es muy alta. Esta capacidad hereditaria, casi matemática se refiere solo a una pequeña minoría de los casos. Con mayor frecuencia se encuentra presente una tendencia hereditaria menos directa, más indefinida. Aquí no sabemos cuáles son los factores genéticos responsables de que el tumor aparezca en las referidas familias con más frecuencia que en otras.

Si una mujer tiene un familiar de primer grado enferma de cáncer de mama, la probabilidad de que también ella desarrolle la enfermedad es de tres a cuatro veces mayor que otra mujer sin esos antecedentes en la familia. La probabilidad aumenta aún más si se trata de numerosos familiares directos. Además, existen también otros factores de riesgo. La frecuencia del tumor aumenta mientras más tarde tenga lugar el primer embarazo y la menopausia; mientras más alto sea el número de embarazos, al contrario, menor es el riesgo de contraer la enfermedad. De aquí resulta inmediatamente evidente de que existe una gran relación entre el metabolismo hormonal y el cáncer de mama. También se observa que en casi dos de tres tumores de cáncer de mama en las células tumorales se encuentran receptores de hormonas tanto para estrógeno como también para progesterona. Normalmente la existencia de tales receptores será más marcada mientras más edad tenga la paciente. Es indispensable determinar el estado del receptor de hormonas, porque este le proporciona al médico informaciones útiles. Si estos tumores faltan o casi no existen, el tumor es muy agresivo. Al contrario, este es menos agresivo mientras más receptores de estos se encuentren en las células tumorales. Como veremos inmediatamente, la información sobre estos receptores es muy importante para la selección de la terapia más adecuada. En los últimos 30 años han mejorado los resultados del cáncer de mama de forma evidente, y esto ha sido gracias a un diagnóstico cada vez más temprano y a los avances en la terapia. El papel del diagnóstico precoz lo he discutido ya en el capítulo 5, por eso ahora me concentraré en la terapia. Se puede decir tranquilamente que la tasa de curación definitiva en los últimos 30 años por lo menos se ha duplicado y que de aproximadamente un 30 % se ha elevado de 60 a 65 %.

Como en muchos otros tumores, también el primer paso del tratamiento es la cirugía, a no ser que el tumor ya no sea operable, lo que cada vez es más raro en nuestro país. El cáncer de mama puede resultar inoperable cuando ya haya formado metástasis o haya crecido

fuera del límite del seno y, por ejemplo, se haya extendido en gran parte de la piel circundante o los músculos que se encuentran debajo. También en los últimos años el procedimiento quirúrgico ha variado mucho. Si las radiografías muestran que existen varios nódulos tumorales en el pecho, se trata de un tumor multicéntrico, para lo que aún en la actualidad se tiene que practicar una amputación completa del seno, o sea, la *mastectomía*. La mastectomía de Halsted, efectuada por primera vez a finales del siglo XIX, no se realiza más en la actualidad. En esta operación no solo se extirpa completamente el seno y diferentes ganglios linfáticos, sino también una gran parte de los músculos pectorales, con lo que ocurre una deformación del tórax. Halsted, un cirujano de Nueva York, se basaba en el principio *more is better* (más es mejor). Durante casi un siglo dominó este dogma el tratamiento del cáncer. Después del descubrimiento que el destino de las pacientes sobre todo era determinado por la existencia de micrometástasis distantes, que probablemente podían ser destruidas por medios farmacológicos, entonces surgió la pregunta de por qué era necesaria aún esta cirugía mutilante.

En la mayoría de los casos operables, la mamografía solo muestra un único nódulo tumoral: si este, como en la mayoría de los casos, es menor que 3 cm, es posible realizar una intervención preservadora del seno. En esta se extirpa como mínimo el nódulo tumoral (tumorrectomía) o un cuarto de la mama (cuadrantectomía). La introducción de estas técnicas quirúrgicas se debe en gran parte al profesor Umberto Veronesi, oncólogo italiano mundialmente conocido y exministro de Sanidad. Él fue el primero que en un estudio randomizado, de importancia fundamental, demostró que los resultados en la técnica conservadora de la mama, como en la técnica mutiladora a largo plazo, son iguales. Solo el saber que bajo condiciones normales tienen que someterse a una pequeña intervención quirúrgica ha contribuido fundamentalmente a que las mujeres hayan perdido el miedo a la mutilación, que a menudo las llevó a no querer admitir la existencia de un nódulo en el pecho. Anteriormente esta postura condujo a menudo a diagnósticos tardíos. Umberto Veronesi contribuyó aún más a una cirugía menos agresiva: anteriormente se extirpaba la mayor cantidad posible de ganglios linfáticos de las axilas, ya que las primeras metástasis del tumor, al salir del pecho, lo que mayormente sucede a través de los vasos linfáticos, usualmente se asientan allí.

El grupo del profesor Veronesi desempeñó un papel importante en la introducción del concepto de los ganglios linfáticos centinelas. Gracias a un tinte se marca el primer ganglio linfático en la cadena axilar mediante un método de medicina nuclear y con una pequeña intervención quirúrgica se extirpa. Si el ganglio linfático es normal se puede desistir de eliminar la cadena completa de ganglios linfáticos, ya que la posibilidad de que otros ganglios linfáticos estén afectados es muy escasa. Solo cuando se detectan células tumorales en el ganglio linfático centinela, se extirpan también actualmente todos los ganglios linfáticos de la axila, principalmente debido a una intervención más grande en la zona de la axila, que por regla general también era acompañada de una radioterapia a continuación, se producía anteriormente una hinchazón posoperatoria del brazo. Las pacientes, cuya circulación linfática ya no funcionaba bien, padecían de un brazo enormemente hinchado que no solo limitaba su calidad de vida, sino que también conducía a infecciones en repetidas ocasiones.

Con la decisión de una cirugía conservadora del seno, en la que solo se extirpa una parte de la mama, resulta imprescindible someter la parte restante a una radioterapia. Sin esta medida ocurriría más tarde una recaída en más de un tercio de las pacientes, porque en la parte restante ya se han anidado focos cancerosos microscópicos que no son detectables mediante la mamografía. En este momento el grupo de Umberto Veronesi desarrolla una nueva técnica de radioterapia, con cuya ayuda se debe evitar que las pacientes tengan que ser sometidas diariamente a sesiones de radioterapia durante cinco hasta seis semanas. Se trata de una forma de la llamada *radioterapia intraoperatoria* (IORT) en la que la paciente, durante la intervención quirúrgica, es sometida a una fuerte dosis de radiación sobre el foco tumoral y alrededores inmediatos. Después, la parte restante del pecho solo tendrá que ser sometida a radiación durante pocos días. Los resultados de este estudio aún no son conocidos, pero según rumores en los círculos oncológicos se concluye que aparentemente no existen diferencias. Como se puede apreciar, la tendencia en estos momentos está dirigida claramente a la disminución de la agresividad, tanto en las intervenciones quirúrgicas como también en la radioterapia. Esto es importante sobre todo para elevar la calidad de vida de las pacientes, mientras que el diagnóstico precoz y la usual radioterapia después de la intervención quirúrgica son terapias adyuvantes (adicionales, profilácticas), que han ayudado a elevar rápidamente

la tasa de curación. El objetivo de la terapia farmacológica es la eliminación de posibles focos de metástasis distantes, que con los medios de diagnósticos disponibles no han sido detectados. Como hemos visto ya en los capítulos anteriores las metástasis también pueden ser detectadas con ayuda de las más modernas técnicas (CT, MRI, PET) solo a partir de algunos cientos de millones de células tumorales. Si la cantidad es menor, como usualmente es el caso, escapan a nuestra percepción. Así, en la década de los 80 se pasó a aplicar tratamientos adyuvantes en todos los casos en que, sobre la base de factores de diagnóstico, se suponía que ya pudieran existir focos tumorales. Actualmente esta terapia es aplicada a casi todas las pacientes: la única excepción son las mujeres en las que el riesgo de micrometástasis se ha clasificado como extremadamente pequeño, debido a la escasa magnitud del tumor y factores biológicos de diagnóstico favorables. El tipo de terapia adyuvante depende sobre todo del estado del receptor de hormonas, ya mencionado: si estos receptores se detectan en grandes cantidades, la terapia consiste normalmente en tomar una tableta diaria de uno de los diferentes antiestrógenos disponibles que solo raramente tienen efectos secundarios dignos de mencionar. Por regla general esta terapia dura 5 años. En la actualidad se llevan a cabo estudios clínicos para determinar si los resultados pueden ser mejorados por uno de hasta 10 años de tratamiento. Si, por el contrario, los receptores de hormonas son detectados en pequeñas cantidades, se combina usualmente una terapia hormonal con una quimioterapia. Si los receptores de hormonas faltan por completo, se realiza una quimioterapia. Como hemos visto, estos tipos de tumores son los más agresivos, y ya por este motivo deben ser atacados con una quimioterapia. Tanto más, cuando se trata de un tumor triple negativo: estos tumores con falta de expresión de receptores de hormona tampoco presentan expresión del oncogén Her2, si este se eleva grandemente, como es en un 20 % de los casos, se complementa con un tratamiento con el anticuerpo monoclonal Herceptin, que bloquea expresamente este oncogén. Herceptin es uno de los pocos verdaderos éxitos dentro del ámbito de los llamados *medicamentos inteligentes*.

En resumen, se puede decir que los resultados han mejorado de forma significativa. Hasta hace unos 30 años solo se podía curar alrededor de un tercio de los casos. Actualmente, como mínimo dos tercios de las mujeres enfermas de cáncer de mama sanan definitivamente. Estas cifras se las menciono siempre a las pacientes que me contactan deses-

peradas, porque les han diagnosticado un tumor de mama. Y añado que el pronóstico del tiempo de vida para el cáncer de mama, la mayoría de las veces, es mejor que para la diabetes manifiesta. No obstante, la palabra “cáncer” provoca tanto temor, que el diagnóstico aun en situaciones en que la probabilidad de una cura definitiva es de hasta el 95 % –esto es, mucho más alta que el caso de un infarto cardiaco– todavía provoca miedo.

Estos buenos resultados fueron alcanzados gracias a tratamientos quirúrgicos o farmacológicos que cada vez son menos invasivos, con el objeto de preservar la calidad de vida de las pacientes. En este sentido las contribuciones más significativas provienen de Europa. En Estados Unidos el enfoque fue por mucho tiempo más agresivo: se realizaron con menor frecuencia intervenciones quirúrgicas conservadoras de mama y se utilizó mucho más a menudo que en Europa, en lugar del tratamiento hormonal más tolerable, la agresiva quimioterapia. En cuanto a esto, un recuerdo personal: en 1973 me encontraba durante mi formación profesional en el extranjero, en el *Istituto Nazionale dei Tumori* en Milán. Allí trabajaba un *Dream-Team*, Umberto Veronesi (cirujano) y Gianni Bonadonna (médico oncólogo). Ellos se arriesgaron a lo que los americanos aún no se habían arriesgado a hacer: la cirugía conservadora de pecho, mientras Bonadonna había regresado justamente de Estados Unidos, demostró por primera vez que una quimioterapia con tres citostáticos (conocidos mundialmente bajo las siglas CMF) podía mejorar aún los resultados, esto naturalmente en un estudio randomizado de fase III. Después, la más famosa revista de medicina, *New England Journal of Medicine*, celebró el resultado en un editorial muy expresivo que se titulaba: “Ahora Milán no solo puede estar orgullosa de la Escala”. Gianni Bonadonna estaba eufórico y como oncólogo entrenado en Estados Unidos, me dijo triunfante, “ahora solo cuenta la quimioterapia”, el tratamiento hormonal del cáncer “pertenece ahora a la historia de la medicina”. Yo no le creí del todo. De regreso a Berna, diseñé, con mi profesor Kurt Brunner, un estudio nacional suizo que comparaba la quimioterapia y el tratamiento hormonal de cáncer de mama en metastatización. Pero pudimos demostrar, que por lo menos en las pacientes después de la menopausia, en la inmensa mayoría de los casos el tratamiento hormonal superaba a la quimioterapia inmediata. Además de mostrar que excepto en pacientes con un cáncer de mama muy agresivo, una quimioterapia suave era tan buena como una mucho

más agresiva. Entonces esta filosofía de tratamiento fue afinada aún más por el *International Breast Cancer Study Group* (IBCSG) mediante otros estudios. El IBCSG, un grupo internacional de investigaciones, con sede en Suiza, que comprende instituciones en tres continentes y que desde siempre ha sido dirigida por el profesor Aaron Goldhirsch, formado primeramente en Tesino y después en Berna. Gracias a estos estudios que incluyeron a miles de pacientes, sabemos ahora que en muchos casos la terapia hormonal es suficiente y se puede prescindir de una quimioterapia. Entretanto la postura de los oncólogos americanos ha cambiado ligeramente: así, hace algunos años leí incluso en un editorial en el periódico *New York Times* en el que se reconocía que los europeos, en relación con el tratamiento de este tipo de cáncer, habían tenido más razón. En Estados Unidos el cáncer de mama ha sido siempre un gran tema, desde que muchas organizaciones de mujeres afectadas de cáncer de mama y antiguas pacientes lograron convencer al Congreso que una parte de los medios que normalmente se le asigna al Ministerio de Defensa se dediquen a la investigación del cáncer de mama.

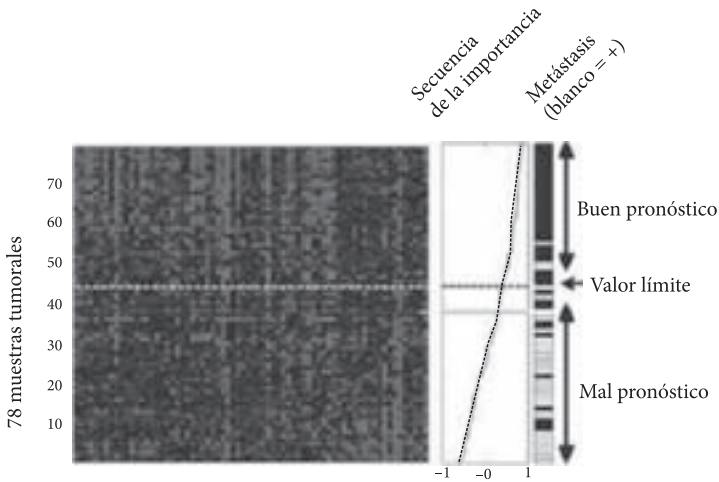
¿Qué más se puede hacer adicionalmente para combatir este tipo de tumor? En primer lugar, esperar que el cáncer de mama pueda ser siempre diagnosticado oportunamente y que nuevas técnicas radiográficas nos permitan detectar pequenísimos focos tumorales, quizás con ayuda de anticuerpos monoclonales unidos a tintes o sustancias resplandecientes para que estos “alumbren”.

Por otro lado, alrededor de un quinto de las pacientes aún padecen de una forma de tumor muy agresiva, los llamados *tumores triple-negativos*, para los que todavía no hay tratamientos suficientes. En vista de los progresos alcanzados en los últimos 30 años, me siento optimista de que siempre dispondremos de mejores medicamentos y mejor dirigidos, y que podremos alcanzar la misma tasa de curación a la que nos acercamos en el cáncer de testículo y en el linfoma Hodgkin, o sea, un éxito en más del 90 % de los casos.

La otra gran esperanza consiste en la individualización del tratamiento de cada paciente. Gracias a la tecnología de *Microarray* podemos diferenciar hoy todos los genes de cada tumor. Se trata de una tecnología extremadamente complicada, que estará a disposición de los hospitales dentro de 5 a 10 años. Por ejemplo, ya existen indicaciones de que los tumores de mama con una determinada muestra de defectos genéticos,

reaccionan mejor a un tipo determinado de tratamiento. Por este motivo, actualmente en Europa, en un estudio randomizado de fase III, financiado por Estados Unidos, se investiga, prospectivamente, si los resultados mejoran a largo plazo, cuando la terapia es seleccionada sobre la base de esta muestra de defectos genéticos. Así, por ejemplo, pudiera ser posible en el futuro determinar para cada tipo de cáncer el tratamiento apropiado. Lo mismo sucede, por ejemplo, en las infecciones: gracias a pruebas de laboratorio podemos determinar exactamente el antibiótico que necesita un paciente.

La figura 10.1 muestra el ejemplo de una visualización de genes de cáncer de mama, con ayuda de la tecnología *Microarray*. En algunos años nos podremos atener para la forma de tratamiento, cuáles genes están en *on* y cuáles en *off*.



Ejemplo del resultado de Microarray

Fig. 10.1. Setenta genes significativos para el pronóstico del cáncer de mama.

Cáncer de próstata

La próstata es una glándula en forma de nuez en el hombre, que se encuentra debajo de la vejiga y rodea la uretra. Más de la mitad de los hombres por encima de 50 años padecen de una próstata dilatada, llamada *hiperplasia de próstata benigna*. Con el aumento de la edad esta molestia es más frecuente, a menudo dificulta la orina y obliga a los

hombres de edad avanzada a tener que levantarse por la noche una o más veces para ir al baño. Lamentablemente, los síntomas del cáncer de próstata son bastante parecidos a la hiperplasia benigna de la próstata. Hasta hace algunos años el tumor era diagnosticado siempre por un urólogo que practicaba un tacto rectal. Actualmente la mayoría de los diagnósticos se realizan a pacientes que no padecen de ningún síntoma, y esto es por medio de un análisis de sangre, en el que se mide la concentración de una glicoproteína producida por la próstata, el llamado *antígeno prostático específico* (PSA). Como ya hemos visto en un capítulo anterior, en relación con el tema de los marcadores tumorales, puede haber otras razones para un valor elevado del valor de PSA, por ejemplo, una inflamación crónica de la próstata. En tales casos el valor elevado no tiene nada que ver con un tumor. Para tener la certeza se debe realizar en la mayoría de los casos una biopsia. Pero si la concentración de PSA en sangre es muy alta, se trata casi con seguridad de un tumor. Con la introducción de la prueba de PSA se produjo un aumento vertiginoso de los diagnósticos de cáncer de próstata: en Estados Unidos, entre 1990 y el 2000, casi se multiplicaron por diez los casos en comparación con la década de los 80; en Europa el aumento fue más moderado (de dos a tres veces más).

Después del cáncer de pulmón, el cáncer de próstata es el tipo de tumor más frecuente en los hombres. A pesar del dramático aumento del número de casos diagnosticados, la mortalidad en los últimos 50 años se ha mantenido más o menos estable: en aquel entonces, como ahora, este tumor es responsable de alrededor de 3 % de los casos de muerte en los hombres. Esta aparente contradicción entre el número de los casos diagnosticados y una mortalidad constante, relativamente baja, muestra claramente que este tumor nunca se ha desarrollado muy a menudo (o sea, ha permanecido *in situ*) o, en todo caso, nunca ha representado un verdadero peligro para la vida del paciente. Nosotros sabemos que esta enfermedad en muchos casos muy probablemente no hubiera provocado ningún problema. Autopsias realizadas en hombres que habían muerto por otras razones dieron por resultado que como mínimo en un tercio de los casos con más de 50 años se detectaron células cancerosas. Este número aumenta proporcionalmente con la edad y asciende casi al 90 % en hombres con más de 90 años.

Se puede partir de la base que el diagnóstico del tumor, gracias a la introducción de las pruebas de PSA, fue adelantado en alrededor de

10 años, pero en cuántos casos esto es realmente útil, no lo sabemos. Hace 3 años fueron publicados los resultados de un amplio estudio europeo, realizado en 160 000 hombres entre 55 y 69 años.¹ Recientemente estos resultados fueron datados: después de un largo tiempo de observación casi no ha habido cambios.²

Los participantes en el estudio fueron divididos en dos grupos de 80 000 hombres, un grupo tenía que someterse a una prueba de PSA cada 4 años. Si este mostraba un resultado elevado, se realizaba una biopsia y según los resultados se aplicaba el tratamiento correspondiente. En este grupo murieron 299 hombres de cáncer de próstata, mientras que en el grupo de control, sin prueba del PSA, fueron 462. Por un lado se puede decir que gracias a esta prueba, la mortalidad a causa del cáncer de próstata se puede reducir en un 20 %. Pero también se puede interpretar en sentido contrario: para salvar a un solo enfermo de cáncer se tiene que realizar la prueba del PSA a casi 1 500 hombres. De estos, muchos tendrán erróneamente un resultado positivo, otros serán operados innecesariamente, pero con consecuencias desagradables como veremos inmediatamente. Si se calculan todos los gastos ocasionados con esto, se llega, así lo calculan distintos economistas de la salud, a la casi increíble suma de aproximadamente 5 millones de francos, que es necesario para evitar un único caso de muerte por cáncer de próstata. Los resultados de este y otros estudios suscitaron un intenso debate sobre la utilidad de un *screening* masivo de PSA. Muchos expertos opinan que una disminución de la mortalidad en un 20 % justifica una investigación sistemática de todos los hombres de más de 55 años. Otros temen, por el contrario, que se tendrían que someter demasiados pacientes a una operación inútil, solo debido a un valor de PSA elevado, sin padecer de un tumor que ponga su vida verdaderamente en peligro. El debate se agudizó desde que recientemente en Estados Unidos la *US Preventive Services Task Force* desaconsejó un *screening* masivo de PSA.³ Hace poco, la escasamente conocida *Swiss Medical Board*, un gremio independiente de expertos, llegó a la conclusión de que no se justificaba el chequeo preventivo, propuesto desde hace décadas en hombres sanos sin factores de riesgo.⁴ También se calculó que con ello se podrían ahorrar gastos en el orden de 160 millones de francos, si se incluyeran los gastos de investigaciones siguientes y tratamientos. Sobre todo, el gremio de expertos hizo fuertes críticas a los urólogos suizos, lo que condujo a diferentes opiniones en el *Schweizerischen Ärztezeitung*.⁵

La controversia continúa también de forma bastante intensiva en los medios de comunicación, no solo porque los hombres más tarde o más temprano apenas pasan al tema “cáncer de próstata”. Bajo la presión de esta discusión el *Swiss Medical Board* finalmente precisó más su posición: la prueba del PSA no sería recomendada más de forma general, pero un hombre informado sobre sus ventajas y desventajas podría decidirse absolutamente por un chequeo preventivo.⁶ Actualmente lo único seguro es que en los próximos años podremos leer y escuchar todavía mucho más acerca de este tema.

La inseguridad actual se debe a que nos encontramos ante dos preguntas no resueltas, que en parte se influyen mutuamente. Por un lado la cuestión del beneficio de un *screening* masivo y por el otro lado la pregunta más atormentadora, de si realmente es necesario someter a tratamiento un tumor maligno de próstata, tan pronto como este sea diagnosticado, y en caso que sí, cómo. Antes de pasar a responder estas importantes preguntas debo exponer algunas cosas sobre las diferentes posibilidades de tratamiento. Después de un diagnóstico de cáncer de próstata por biopsia se debe aclarar (por medio de CT o escintigrafía del esqueleto), si ya existen metástasis, especialmente en los ganglios linfáticos de la pelvis o en los huesos. En casi un tercio de los pacientes, en el momento del diagnóstico ya se encuentran metástasis. En caso que aún no exista, el tumor primario puede ser operado con llamada *prostatectomía radical* o ser tratado con una radioterapia. Esta última es forzosamente necesaria si el tumor ya se ha extendido demasiado para ser operado, o si el paciente es demasiado viejo. En muchos hospitales actualmente se practica la prostatectomía radical con la ayuda de robots. Se trata, como anteriormente, de una intervención quirúrgica grande, aunque las técnicas de operación hayan mejorado notablemente en los últimos años y la mortalidad posoperatoria haya disminuido grandemente. Sin embargo, la operación trae consigo, a menudo, incontinencia y casi siempre una impotencia sexual marcada, en la que los medicamentos como la viagra pueden ayudar a mitigarla. Las mismas alteraciones aparecen algunas veces también, quizás con menor frecuencia, después de una radioterapia. Tampoco se puede excluir una inflamación crónica de la vejiga o del recto. La decisión entre los dos tratamientos –intervención quirúrgica local o radioterapia– es difícil, y a menudo, en última instancia debe tomarla el paciente.

Si el tumor presenta metástasis, normalmente el paciente es tratado con una terapia hormonal. El tumor de próstata casi puede verse un poco en correspondencia con el cáncer de mama en la mujer. En las mujeres los estrógenos son una de las causas fundamentales para el crecimiento neoplásico; en los hombres son las hormonas masculinas, los andrógenos. En las mujeres se determina el estado de los receptores de estrógenos y progesterona; en el tumor de próstata los receptores de andrógenos desempeñan un papel fundamental. Por este motivo anteriormente se les administraba a estos enfermos hormonas femeninas, para así neutralizar el efecto de los andrógenos. En la actualidad disponemos de medicamentos específicos que detienen la producción de hormonas masculinas o bloquean los receptores de andrógenos. También en gran parte, debido a eso se abandonó la práctica de la castración quirúrgica según el estándar antiguo, pues los mismos resultados pueden obtenerse también de forma diferente y sin las consecuencias psicológicas de una castración. A menudo, gracias a estas terapias hormonales se producen remisiones demasiado largas, y también es posible, incluso en metástasis, detener el progreso de la enfermedad por muchos años. En este tipo de tumor, por el contrario, la quimioterapia clásica desempeña hasta el momento solo un papel subordinado y por lo general solo se recurre a ella cuando los pacientes se han hecho resistentes a las terapias hormonales.

De regreso a una de las preguntas decisivas anteriores: ¿tiene necesariamente un paciente, al que se le diagnosticó un pequeño tumor de próstata, que ser sometido inmediatamente a un tratamiento con una de las terapias descritas? Como ya hemos visto, con ayuda de la prueba del PSA el diagnóstico puede ser desplazado hacia adelante en más o menos 10 años, sin que esto influya realmente en la tasa de mortalidad. Es casi seguro que en la actualidad muchos hombres se someten a una prostatectomía radical –con todas las consecuencias–, que absolutamente no habría sido necesaria. Lamentablemente, en la mayoría de los pacientes no podemos decir aún con suficiente seguridad en qué casos se tiene que proceder inmediatamente y en qué casos se pudiera esperar. Existen diferentes catálogos de criterios de organizaciones oncológicas y urológicas, pero son todavía demasiado inexactas y hay muchas excepciones, como si en la mayoría de los casos estas fueran realmente de utilidad. El problema es que se sabe muy poco de la biología del cáncer de próstata: la situación es más o menos como hace 50 años con el cáncer

de mama, cuando apenas se conocía su biología, se mutilaba a las mujeres mediante la mastectomía de Halsted. Durante años se invirtieron grandes sumas de dinero en la investigación. Lo mismo sucede ahora con el tumor de próstata, y yo parto de la base que dentro de algunos años conoceremos mejor el funcionamiento de esta forma de cáncer y entonces, desde el punto de vista terapéutico, probablemente podremos reaccionar de manera más adecuada. También las terapias hormonales, que a largo plazo tienen considerables efectos secundarios como debilidad, pérdida muscular y depresiones recidivantes, podrán ser mejor reguladas. Por lo tanto, necesitamos mejores preparados hormonales y debemos descubrir si solo es posible un tratamiento por fases, en lugar de uno de forma continuada, como ahora usualmente es el caso.

Cáncer de intestino

En Suiza se registran anualmente alrededor de 4 000 nuevos casos de cáncer de intestino grueso y unos 1 500 casos de muerte. Al igual que en otros países ricos, en nuestro país este tumor se presenta también más a menudo en los hombres. Según estadísticas europeas el número de casos en los últimos años ha aumentado en alrededor de 1 %, mientras que la mortalidad disminuyó en aproximadamente 1 %. Los resultados en este tipo de tumor han mejorado notablemente.

En el capítulo sobre la prevención del cáncer ya he hablado acerca del surgimiento del cáncer de intestino, especialmente acerca del papel decisivo de las fibras vegetales, del contenido de grasa de nuestra alimentación o, dicho de forma general, la obesidad. En este tipo de tumor las fibras vegetales son importantes, principalmente para la prevención, ya que aumentan el peso de nuestra evacuación, acelerando así el recorrido por el intestino, con lo que se reduce el tiempo de contacto de eventuales sustancias cancerígenas con la mucosa intestinal. También hemos visto que la herencia en este tipo de tumor desempeña un papel importante y el riesgo es muy alto en personas que padecen de poliposis adenomatosa familiar.

En sus directivas sobre el diagnóstico precoz, la *American Cancer Society* prevé un análisis de sangre en heces y una endoscopia intestinal cada 5 años. Estas medidas de precaución son aplicables a partir de los 50 años de edad y especialmente para hombres con familiares allegados, enfermos de cáncer de intestino grueso. Como casi la mitad de los

tumores de intestino son diagnosticados cuando aún no se han presentado los síntomas, algunas organizaciones profesionales recomiendan también, sin predisposición familiar, someterse a estas pruebas de rutinas. En un estudio publicado recientemente⁷ se supone que el empleo óptimo de la endoscopia intestinal pudiera reducir la mortalidad en 50 %. Lo interesante en esto es que al contrario de la mamografía o el frotis vaginal, esta prueba en la mayoría de las personas no es necesario repetirla en intervalos regulares. Si en la primera prueba la endoscopia intestinal resulta normal, no son necesarios otros controles. Estos solo necesitan ser repetidos más tarde en los casos donde la primera vez se detectó por lo menos un pólipo.

En el caso de un tumor operable se efectúa naturalmente una intervención quirúrgica. La radioterapia en este tipo de órgano es menos apropiada, porque este tiene movimiento y la radiación pudiera repercutir en todo el resto del intestino. El pronóstico después de la intervención quirúrgica depende de si el tejido maligno se ha extendido en las diferentes capas de la pared del intestino y si los ganglios linfáticos regionales han sido invadidos. Si este no es el caso y el tejido enfermo se limita a la parte más interior del intestino, el pronóstico actual resulta muy bueno.

La radioterapia, por el contrario, desempeña un papel importante en el tratamiento del cáncer colorrectal: aquí se emplea a menudo antes de una operación, generalmente en combinación con una quimioterapia. De esta forma pueden evitarse en la mayoría de los casos intervenciones quirúrgicas mutilantes.

Por lo menos en un tercio de los casos, en el momento del diagnóstico, ya existen lamentablemente metástasis, y esto es mayormente en el hígado. Estos tumores, naturalmente no son más operables y solo pueden combatirse con quimioterapia. No obstante, incluso en esta posición de partida particularmente desfavorable, puede percibirse que en los últimos años se han logrado grandes avances en la quimioterapia. Gracias a la quimioterapia, actualmente se logra en la mayoría de los casos la regresión de las metástasis y algunas veces son reducidas tan grandemente que después con una intervención quirúrgica pueden eliminarse las últimas pequeñas metástasis aún restantes. Gracias al efecto combinado de la quimioterapia y la cirugía se calcula que por lo menos de 10 a 15 % de estos pacientes pueden incluso curarse, a pesar de que al emitirse el diagnóstico ya existían metástasis.

Estos avances, que hace 20 años atrás parecían utópicos, se deben también a una serie de estudios randomizados a escala internacional. Los resultados animaron también al empleo de la quimioterapia como terapia adyuvante, o sea, después de la intervención quirúrgica. En la actualidad este medio terapéutico se emplea en todos los pacientes en los que se comprobó durante la operación que los ganglios linfáticos regionales habían sido invadidos o que el tumor había crecido en todas las capas de la pared del intestino. Actualmente se comprueba hasta qué punto los resultados de la terapia adyuvante pueden ser mejorados, si la quimioterapia se combina con medicamentos antiangiogénicos. Gracias a esta combinación se ha elevado la tasa de supervivencia de pacientes con cáncer de intestino metastatizado.

En resumen se puede decir que la tasa de curación en el cáncer de intestino se ha duplicado en los últimos 15 años, y esto es, sobre todo, gracias a los avances en la terapia farmacológica. Así se explica que la cantidad de casos de muerte por carcinoma colorrectal, como fue mencionado al principio, a pesar del número creciente de casos diagnosticados, se encuentre en descenso. Como en el cáncer de mama, aquí también las mejoras no solo se deben a los avances terapéuticos, sino también a los diagnósticos realizados cada vez de forma más temprana, aun cuando no se haya organizado un verdadero *screening* masivo. Los resultados terapéuticos en este tipo de cáncer se aproximan cada vez más a los obtenidos en el cáncer de mama. Sin embargo, estos avances se refieren solo a los países ricos: ningún otro ejemplo ilustra tan bien esto como los tumores colorrectales, con cuyos problemas nos enfrentamos en los países en vías de desarrollo. Los costos de las terapias adyuvantes en este tipo de cáncer, en los últimos 15 a 20 años, han aumentado en 40 hasta 50 veces y en la actualidad pueden costar por paciente de 8 000 hasta 10 000 dólares en el mes. A estos aspectos sociopolíticos del desafío global del cáncer me referiré de nuevo en el capítulo final.

Enfermedades hematológicas cancerosas

El concepto de tumores hematológicos comprende los tumores de las células sanguíneas, de la linfa y de los órganos linfáticos (ganglios linfáticos, bazo y timo, por ejemplo). A menudo la oncología se subdivide en dos ramas: la hematooncología, que se ocupa de las formas hematológi-

cas de cáncer, y la oncología, que trata los llamados tumores sólidos, o sea, cáncer de mama, de próstata, de intestino, entre otros. La hematología tiene una especial importancia en la investigación del cáncer, sobre todo en el desarrollo de terapias farmacológicas.

El primer intento de una quimioterapia fue realizado en 1942, en el hospital norteamericano Yale-New Haven Hospital, en un paciente con un linfoma no Hodgkin, que debido al secreto militar no fue revelado hasta 1946. El gas mostaza empleado fue desarrollado dentro del marco de la investigación militar para la fabricación de gases tóxicos como, por ejemplo, neurotoxinas. Después de un accidente con este gas se comprobó en los soldados afectados que los valores de hemoglobina, glóbulos blancos y plaquetas habían descendido grandemente. Así fue que se llegó al empleo de tales sustancias para el tratamiento de tumores hematológicos. Por lo tanto, la quimioterapia es en lo fundamental un subproducto de la investigación militar: otra razón por lo que en la lucha contra el cáncer se emplea el vocabulario militar, “guerra contra el cáncer”, por ejemplo, mucho más a menudo que en otras enfermedades.

Algunos años después el pediatra y patólogo americano Sidney Farber (1903-1973) trató algunos casos de leucemia linfoblástica con Methotrexat, un medicamento citostático que destruye el ácido fólico esencial para la proliferación de células hematológicas.

Los tumores hematológicos no sirvieron solo como modelos para el desarrollo de los tratamientos, sino que condujeron también a importantes descubrimientos en el campo de la biología del tumor. En efecto, es mucho más fácil medir lo que sucede en la sangre, que hacer una extracción en órganos de difícil acceso como los pulmones, el páncreas o el hígado. También se demostró por primera vez la superioridad de la poliquimioterapia en comparación con sustancias individuales en tumores hematológicos. Igualmente en la hematología se obtuvieron las primeras curaciones sobre la base de quimioterapias. La mayoría de los métodos biológicos moleculares que se usan actualmente para el estudio de numerosas formas de cáncer han sido también desarrollados en pacientes con neoplasias hematológicas.

La hematología comprende estas enfermedades:

- Leucemias.
- Linfomas.
- Mieloma múltiple.

Leucemias

Textualmente leucemia significa “sangre blanca”, debido a la cantidad excesivamente elevada de leucocitos o glóbulos blancos la sangre es más clara.

La enfermedad se subdivide en aguda y crónica, así como en leucemias mieloide y linfática. La diferenciación entre mieloide y linfática viene de los dos tipos principales de glóbulos blancos: los granulocitos, que provienen de la mielopoyesis y constituyen el arma más importante contra infecciones bacterianas, y los linfocitos, que combaten las infecciones virales y son las células más importantes de la resistencia inmunológica.

Las leucemias se caracterizan por una rápida proliferación de células hematopoyéticas degeneradas, es decir, de aquel tejido donde son producidas nuestras células sanguíneas. Si la concentración de tales células alcanza aquí un cierto nivel, pasan a la sangre y de allí al organismo completo. Para las leucemias agudas es típico que las células degeneradas, o sea, las células tumorales, parecen muy jóvenes, casi como células troncales que son llamadas *blastos*. Nosotros diferenciamos entre leucemias agudas, linfáticas y linfoblásticas, que resultan de los linfocitos y a menudo aparecen en niños y las leucemias mieloides agudas o mieloblásticas, que a menudo se presentan en adultos y tienen su origen en las células del sistema mielopoyético. Según la subespecie, la tasa de curación en la actualidad puede alcanzar en niños hasta el 90 %, mientras que los resultados en adultos son menos espectaculares, en estos la tasa de curación no depende solamente de si se trata de una leucemia linfática o una mieloide, sino quizás, en mayor medida, de la edad y de las características genéticas y moleculares de la enfermedad. En jóvenes la tasa de curación puede alcanzar hasta más del 50 %, si se trata de una leucemia mieloide con características moleculares favorables. A partir de los 50 años la tasa de curación generalmente es más baja, sobre todo porque estas leucemias usualmente tienen características biológicas desfavorables. Las leucemias agudas son tratadas en la actualidad con quimioterapias de corto plazo, pero muy intensivas, estas destruyen tanto las células sanguíneas enfermas como las sanas. El objetivo de estas terapias es que las células sanas puedan regenerarse después, sin ser superadas por las leucémicas, que son las que deben sufrir los mayores daños. Este proceso de regeneración dura de dos a tres semanas y durante este tiempo los pacientes deben permanecer en el hospital,

ya que prácticamente no tienen más glóbulos blancos ni plaquetas y necesitan tratamientos de apoyo para no ser víctimas de una infección o una hemorragia.

A menudo estas terapias intensivas no son suficientes para destruir totalmente las células leucémicas. En estos casos se recurre al trasplante, cuyo objetivo principal es que gracias a él son posibles tratamientos extremadamente agresivos, que de lo contrario el paciente no lo soportaría. En la actualidad, según la situación se efectúa un trasplante autólogo o un trasplante alogénico, en el segundo caso las células trasplantadas provienen de un donante. Hasta hace poco se tomaban las células de la médula ósea, ahora se toman por lo general de células troncales de la sangre. Como esta normalmente contiene pocas de ellas, primeramente se hace proliferar la médula ósea con ayuda de factores de crecimiento, con lo que el número de células troncales “explota” y pasan a la sangre. En este momento el o la donante se conecta a través de una vena con un aparato especial que en un proceso continuo, durante varias horas, toma las células troncales de la sangre. A continuación las células, que serán utilizadas después de algunos días o meses, son congeladas a muy bajas temperaturas y conservadas en contenedores especiales, solo pocas horas antes de ser utilizadas estas son “despertadas”.

En el trasplante autólogo se utilizan las células troncales del propio paciente, siguiendo el principio de que el efecto antitumoral será mayor mientras más elevada sea la dosis; al enfermo se le administra en este tratamiento una quimioterapia de muy elevada dosificación. Como la dosis es mortal para todas las células troncales, después al paciente se le tiene que suministrar de nuevo las células troncales tomadas anteriormente, para evitar que muera por falta de regeneración de la sangre.

El mismo principio también es aplicable para el trasplante alogénico. Pero aquí se añade otro efecto: si la médula ósea del donante logra sustituir la destruida del paciente, quizás ocurra una reacción de defensa que se deba a que la médula ósea es diferente a todas las demás células en el cuerpo del enfermo, y por lo tanto también diferente a su tumor. Este efecto se designa como *reacción-receptor-contrainjerto* o *reacción-receptor-trasplante*. A menudo este conduce también a que las células tumorales restantes sean eliminadas.

Típico de las leucemias crónicas es una proliferación anormal de células de la línea de granulocitos o de la línea de linfocitos. Diferente a como lo es en las formas de leucemias agudas, estas células son diferen-

ciadas y maduras, o sea, menos agresivas y peligrosas. Sin embargo, el desarrollo de la leucemia mieloide crónica nos muestra que estas células degeneradas después de tres o cuatro años, por lo general cambian y se vuelven menos diferenciadas y mucho más jóvenes. De esta manera una leucemia crónica se convierte en una aguda, y esta leucemia “transformada” es mucho más difícil de tratar que las leucemias agudas anteriormente descritas.

Tal transformación ocurre solo en menos del 10 % de los casos de leucemia linfática crónica. Esta es a menudo muy lenta: casi la mitad de los pacientes no requerirán nunca un tratamiento especial y la enfermedad no es mucho más que un simple diagnóstico de laboratorio. En la otra mitad se desarrolla la enfermedad después de algunos años, de modo que será necesario un tratamiento. La terapia empleada con más frecuencia se compone de una combinación de dos citostáticos y un anticuerpo monoclonal (R-FC).

En el caso de una leucemia mieloide crónica, la situación en los últimos años ha cambiado mucho. Anteriormente el trasplante alogénico era el medio más extendido y eficiente para el tratamiento de estas leucemias. Desde que se dispone de Glivec que bloquea específicamente el BCR-ABL –el oncogén en el origen de estas formas de leucemia– puede prolongarse notablemente el tiempo de supervivencia de estos pacientes sin trasplante.

Es aún demasiado temprano para decir si gracias a Glivec solo se gana algunos años en el curso de la enfermedad o si algunos pacientes también se curan de forma definitiva. El futuro se encargará de demostrar si este tratamiento farmacológico es suficiente o si en algunos casos aún se tiene que realizar un trasplante alogénico.

Linfomas

Los linfomas son tumores malignos del sistema linfático y se subdividen en dos grandes categorías: linfomas Hodgkin y linfomas no Hodgkin. Hasta hace alrededor de 30 años los linfomas no Hodgkin eran tres veces más frecuentes que los linfomas Hodgkin. Actualmente, por lo menos en los países desarrollados, la relación es de uno a siete o realmente de uno a ocho. La frecuencia de los linfomas Hodgkin ha permanecido constante, mientras que el número de casos de linfomas no Hodgkin se ha incrementado anualmente en un 4 %, de modo que en los últimos

25 años prácticamente se ha duplicado. Por eso los linfomas ocupan el quinto lugar en la lista de clasificación de los tumores malignos más frecuentes, aun cuando la frecuencia parece estabilizarse ahora. El incremento probablemente se deba a toda una serie de causas. Una de ellas es seguramente la extensión del VIH, antes de la introducción de la triple terapia, que gracias a ella se logró evitar la conversión de la infección en una enfermedad manifiesta de sida, se desarrolló un linfoma en muchos afectados. Seguramente en el incremento de los casos también intervienen otros virus, por ejemplo, el virus de la hepatitis C. Probablemente también entran en juego toda una serie de sustancias tóxicas. En muchos estudios se comprobó que este tumor aparecía con mayor frecuencia en mujeres que anteriormente habían utilizado un determinado tinte de pelo (actualmente estos ya no están más a la venta). Algo semejante se comprobó también con agricultores que habían estado en contacto con abonos químicos. Como nuestro sistema linfático nos protege en primera línea de ataques del exterior, rápidamente resulta evidente por qué nuevos virus y el aumento continuo de sustancias tóxicas activas en el entorno se encuentran en el origen de este incremento, ya casi en forma de epidemia, de linfomas no Hodgkin.

Desde el punto de vista molecular, morfológico y antigénico, el concepto no Hodgkin resume una serie de enfermedades altamente heterogéneas, en la nueva clasificación de la OMS se reconocen por lo menos 30 subespecies. Algunas se desarrollan muy lentamente y por eso son llamadas *indolentes*, pues los pacientes afectados viven a menudo largo tiempo y ni siquiera necesitan un tratamiento especial o solo terapias relativamente sencillas y poco agresivas. Al contrario, otras subespecies son mucho más agresivas y si no son tratadas de forma inmediata y correctamente, la enfermedad los puede llevar a la muerte en un corto tiempo. Este es, por ejemplo, el caso del linfoma de células B grandes difuso, que representa más de un tercio de todos los linfomas no Hodgkin (Fig. 10.2).

En la actualidad estas formas agresivas pueden curarse en un alto porcentaje de los casos, sobre todo en pacientes jóvenes. Mencionar un porcentaje exacto resulta difícil porque las diferentes subespecies varían su frecuencia de aparición de país en país. Así, por ejemplo, en nuestro país son raros los linfomas que proceden de linfocitos T, o sea, una de ambas poblaciones de linfocitos (los otros son linfocitos B). Por el contrario, en el Lejano Oriente las neoplasias linfáticas que proceden de linfocitos T están mucho más extendidas y a veces, incluso es la forma más frecuente.

- Forma más frecuente (> 30 %)
- Histología agresiva
- Comportamiento clínico agresivo: sin tratamiento adecuado estos linfomas conducen rápidamente a la muerte

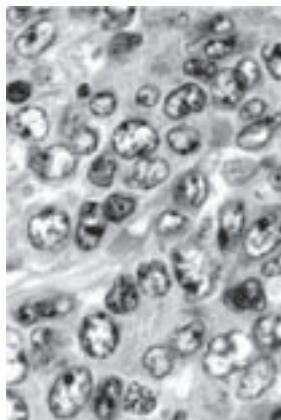


Fig. 10.2. Linfoma de células B grandes difuso (DLBCL).

En cuanto a los linfomas no Hodgkin, en los países occidentales industrializados, calculado a *grosso modo*, pueden curarse más o menos la mitad de los pacientes. Esto se logra en la mayoría de los casos gracias a la combinación de un anticuerpo monoclonal con una quimioterapia de moderada intensidad. Solo en los casos más resistentes es necesario recurrir a una quimioterapia de alta dosificación, seguida de un trasplante de células troncales producidas por el propio cuerpo, según el método descrito anteriormente.

En nuestro país, por el contrario, la tasa de curación de los linfomas de Hodgkin es mucho más alta y alcanza entre 90 y 95 %. El primero que identificó esta enfermedad fue Sir Thomas Hodgkin, en 1832, quien describió en Londres una extraña hinchazón del bazo y los ganglios linfáticos. Medio siglo después la enfermedad fue bautizada como enfermedad Morbus Hodgkin y así fue llamada hasta hace más o menos 15 años. No se le adicionó inmediatamente el nombre “linfoma”, porque no se sabía con seguridad si se trataba de un verdadero tumor maligno o una enfermedad infecciosa. Durante largo tiempo los médicos consideraron la enfermedad como una forma especial de tuberculosis.

Eso es comprensible si se piensa en la estructura especial de este linfoma. En casi todos los otros tumores observamos bajo el microscopio casi exclusivamente células tumorales. En el linfoma de Hodgkin, por el contrario, es difícil encontrar células de Reed-Sternberg (según el nombre de ambos patólogos que la describieron). Aquí las células tumorales

representan menos de 1 % de las células visibles bajo el microscopio, mientras que predominan infiltraciones celulares que recuerdan la situación microscópica en enfermedades infecciosas.

Actualmente sabemos que las células de Reed-Sternberg son realmente células cancerosas y que proceden de los linfocitos B. La prueba de ello fue presentada por primera vez en el Congreso Mundial de Linfomas, que desde 1981 tiene lugar cada tres años en Lugano. En este desempeñaron el papel decisivo, sobre todo, los investigadores alemanes Küppers y Rajewski. También la mayor parte de los avances terapéuticos que han sido logrados en esta enfermedad se lo agradecemos a los estudios del grupo Hodgkin junto al oncólogo de Köln, Volkert Diehl. Sin embargo, el padre de la moderna terapia de Hodgkin fue Kaplan, que en 1933 escapó de la Alemania nazi a través de Suiza hacia Stanford, considerada largo tiempo como la meca de la investigación de Hodgkin y donde fueron formados todos los investigadores mencionados. Por eso cada vez tiene mayor vigencia la “Conferencia de Kaplan”, como el punto culminante en el Congreso Mundial de Linfoma, de Lugano. En su fuga en 1933, Kaplan permaneció alrededor de tres meses en la ciudad de Tesino; también con su ayuda fue elegida Lugano como sede de esta conferencia. Muy probablemente el linfoma Hodgkin es una enfermedad intermedia entre infección, inflamación crónica y tumor. Precisamente por eso esta enfermedad es tan interesante desde el punto de vista biológico. Se sabe que el linfoma Hodgkin aparece más bien en personas que anteriormente han estado enfermas de la fiebre ganglionar de Pfeiffer.

Muchos investigadores tienen la opinión que este linfoma es una reacción exagerada del sistema inmunológico ante un supuesto ataque viral externo. Los estudios han demostrado también que la enfermedad aparece, a menudo, en personas que durante su niñez tuvieron poco contacto con otros niños y por eso han desarrollado menos anticuerpos contra los virus normales. Probablemente su sistema inmunológico reacciona más tarde de forma anormal al contacto con sustancias activas externas.

Existen aún muchas interrogantes en relación con la biología de este linfoma. Recientemente se descubrió que en esta enfermedad tiene lugar una disfunción de un factor de transcripción nombrado NF-kB (factor nuclear kappa-B). Este factor desempeña un papel decisivo en procesos de inflamación crónica. El hecho de que esta también tenga

un papel decisivo en casi en todos los casos de síntomas de Hodgkin, subraya también de nuevo, que se trata de una enfermedad en una encrucijada entre infección, inflamación y cáncer.

Mieloma múltiple

El mieloma múltiple de la médula ósea, también conocido por enfermedad de Kahler o más comúnmente llamado *cáncer de hueso*, surge de células plasmáticas o plasmocitos que constituyen una pequeña parte de la médula ósea. Si estas células están degeneradas interactúan con los osteoclastos, células grandes del tejido óseo, cuya tarea es destruir el tejido óseo en el marco de los procesos normales de transformación y resorción de los huesos. Esta interacción entre osteoclastos y células plasmáticas degeneradas proliferadas conduce a las fracturas de huesos, típicas de la enfermedad. También es importante saber que las células plasmáticas producen los anticuerpos (inmunoglobulinas) que nuestro organismo necesita para combatir las infecciones. Un mieloma múltiple usualmente se diagnostica por medio de una radiografía o un control sanguíneo. Como el mieloma tiene su origen en la proliferación de una población única de células plasmáticas, en la sangre tiene lugar un inusual incremento de un solo tipo de inmunoglobulinas, mientras que las otras son normalmente reducidas.

Hasta hace unos años el mieloma múltiple se consideraba incurable. Gracias a nuevas quimioterapias y nuevos inmunomoduladores, pero también a los trasplantes autólogos, los resultados actualmente han mejorado de manera notable. Presumiblemente cierto porcentaje de los casos han curado definitivamente, pero para decirlo con seguridad tiene que pasar todavía algún tiempo. Lo seguro es que en los últimos años no solo se ha logrado prolongar significativamente la vida de estos pacientes, sino también mejorar la calidad de vida. También en el caso del mieloma hemos vivido una de estas paradojas, de las que está llena la historia de la medicina. Una importante contribución prestó la talidomida para el mejoramiento de los resultados, un medicamento que en 30 años de utilización había adquirido muy mala fama, debido a que su toma durante el embarazo había provocado que nacieran niños con malformaciones.

Cuando su eficacia en el tratamiento del mieloma fue descubierta, casi de forma casual, pudimos adquirirlo durante un tiempo, debido a este motivo, casi de forma gratuita.

Este descubrimiento animó de inmediato el afán de lucro, entre ellos los farmacéuticos encontraron medios y vías para elevar el precio a ¡miles de francos por mes! Una historia ejemplar que demuestra que el precio de venta de estos medicamentos caros no corresponde casi nunca a los costos de producción, sino más bien a la posición monopolista. Más acerca de este tema en el próximo capítulo.

Para finalizar quisiera pasar a un fenómeno interesante. Hemos visto que el mieloma puede ser diagnosticado gracias a la acumulación en sangre de una inmunoglobulina monoclonal. En menor escala se encuentra con frecuencia también tal acumulación en personas de más edad, más a menudo, mientras más edad tenga la persona, sin embargo, solo una pequeña parte desarrolla con el tiempo un verdadero mieloma. Algo semejante ocurre en la leucemia linfática crónica. Aquí también encontramos en casi un 10 % de personas de edad avanzada, una pequeña población de células linfáticas monoclonales, o sea, una elevada proliferación de un único tronco de linfocitos, no obstante, también en este caso aparece solo en pocas personas, con los años, una verdadera leucemia linfática crónica. ¿Qué significa esto? He citado este ejemplo para retornar a la pregunta inicial de este libro, o sea, qué es realmente el cáncer. Hemos visto que esta enfermedad está relacionada con muchos factores y uno no puede definirla como una única enfermedad, y también que el cáncer, sobre todo en la vejez y con el incremento de la edad, aparece cada vez con más frecuencia. Ambos ejemplos anteriores nos demuestran que en ancianos a menudo aparecen células *casi* tumorales que en pocos casos escapan de los mecanismos de control biológico de nuestro organismo y se transforman en un tumor maligno.

Algunas observaciones finales y conclusiones

Hace algunos años atrás el pueblo suizo se expresó en un referéndum sobre la fijación legal de varios artículos de ley que debían prohibir una serie de métodos científicos en el campo de la ingeniería genética. El debate resultó en extremo animado y por primera vez muchos científicos bajaron de su torre de marfil. Al fin y al cabo la mayoría de la opinión pública les depositó su confianza y rechazó estas solicitudes bastante rígidas.

Motivado por el mismo hecho apareció en un editorial de *Nature*, una de las revistas científicas más influyentes del mundo, de que era absurdo –lo que correspondía con la opinión de la mayor parte de los científicos suizos– someter estas preguntas a la población.

Por mi parte defendí en una carta abierta, que igualmente fue publicada en *Nature* y que fue motivo de algunas reacciones indignadas entre mis colegas, el derecho soberano del pueblo de expresar su opinión, ya que la investigación es un tema de interés público y las personas deben poder decir lo que piensan al respecto, sobre todo en un país como Suiza, con una democracia directa. Yo enfatiqué que una buena parte de la resistencia contra estas nuevas técnicas, según mi opinión, no era expresión de una corriente general anticientífica, sino reflejaban un profundo malestar.

Este malestar se basa según mi opinión –así escribí en aquel momento y aún lo creo así– en dos razones fundamentales: por un lado, las promesas exageradas por parte de numerosos investigadores, que así de un modo fácil quieren alcanzar publicidad o buscar patrocinadores, y por el otro lado, el papel cada vez más débil del Estado en el campo de la investigación médica, que actualmente y en su mayoría es dictado por los intereses bursátiles de los consorcios farmacéuticos, que por su parte, en la población, son cada vez más impopulares.

Muchos enemigos de la ingeniería genética confundieron el punto del blanco: en realidad querían acertar los monopolios farmacéuticos, pero en realidad estaban en contra de la investigación pura.

Durante mis 12 años en el Parlamento luché a menudo contra estos errores y con ello también en más de una ocasión traté con brusquedad a diputados, que políticamente estaban unidos a mí, pero ciegos ante estos temas, y reaccionaban de forma irracional o influenciada por bastantes corrientes ecológicas sectarias.

En el presente quizás cambie la situación. La situación económica actual del fracaso de la política neoliberal y la correspondiente nueva valoración del papel del Estado (que ha salvado el mundo de las finanzas y banqueros con miles de miles de millones) pudiera influenciar también en la investigación. En lugar de poner a esta en peligro, sería más provechoso pensar qué se puede hacer para adaptar la actuación de los monopolios farmacéuticos a las necesidades de la población y no a los de la bolsa.

Yo insisto al final del libro sobre estos aspectos porque quisiera definir claramente los dos problemas fundamentales a los que nos enfrentamos actualmente en la lucha contra el cáncer. No podemos olvidar que la investigación de laboratorio y la investigación terapéutica no son *a priori* parte de estos problemas.

Ahora vamos a ver cuáles son estos dos problemas: distinto a lo que pudiera pensarse, no es la investigación lo que sobre todo me inquieta. Tanto en la investigación de laboratorio como también en la investigación clínica se logran avances continuamente. Naturalmente todos deseamos avances más rápidos, eso quizás sería posible si se dispusiera de más medios públicos. Sin embargo, tampoco entonces podríamos esperar milagros y, sin dudas, a pesar de todo no sería posible predecir para cuándo habremos ganado definitivamente la batalla contra el cáncer, pues como ya habíamos mencionado, el cáncer es un rompecabezas altamente complejo y estrechamente ligado a los más ocultos secretos del comportamiento de la materia viva. Con otras palabras: cuando ya en el futuro sepamos todo sobre el cáncer, es muy probable que la biología de la materia viva no tenga más secretos para nosotros. Eso significa también que los avances en la investigación sobre el cáncer solo pueden efectuarse de forma paralela a nuestros conocimientos crecientes sobre la biología humana en general. Lamentablemente, no disponemos, por un lado, de una varita mágica; por otra parte, los avances constantes y regulares en la comprensión científica y médica del rompecabezas del cáncer en las últimas décadas, nos demuestran claramente que nos encontramos en el camino correcto. Esta es la razón por la que, según mi

opinión, la investigación no es el problema principal en el marco de la lucha contra el cáncer lo que tenemos que acometer hoy.

Existen otros dos problemas completamente distintos que tienen que ser abordados rápida y radicalmente. Pienso sobre todo en la explosión tumoral en el tercer mundo. Si no ocurren cambios fundamentales en estos países, millones de personas están sentenciados a muerte, por la falta de medios de prevención, de diagnóstico precoz y de terapia. Como hemos visto en los capítulos anteriores, este problema solo puede ser resuelto si a nivel global se toma conciencia ahora en que aún nos encontramos bastante alejado de ello. También porque el G-8, el G-20 y el Banco Mundial no quieren reconocer que sin estructuras de salud de acceso general mínimas y funcionales, el problema del cáncer no puede ser acometido exitosamente.

Este problema está en parte vinculado con el segundo: el aumento vertiginoso de los costos de los medicamentos contra el cáncer, pues la lucha contra el cáncer en el futuro descansará más sobre la base de la utilización de estos medicamentos.

Mientras que en los últimos 15 años los costos de todos los nuevos medicamentos han subido de precio de forma considerable, el encarecimiento de los medicamentos contra el cáncer ha sido exponencial y se ha elevado como promedio en 10 veces, ¡en algunos casos incluso 40 hasta 50 veces! Por eso también los analistas en los periódicos bursátiles profetizan que la oncología en los próximos 5 a 10 años llegará a ser en valores absolutos el mercado farmacéutico más importante, sobrepasando el mercado de los antibióticos y medicamentos para enfermedades cardiacas y la hipertensión arterial. Este desproporcionado y completamente insensato encarecimiento, es una de las razones principales de las dificultades de financiamiento que confrontan todos los sistemas de salud de los países ricos. Nos podemos imaginar fácilmente lo que esto significa para los países pobres, donde los gastos de salud oscilan entre 25 y 50 dólares por habitante por año. A modo de comparación: en Suiza es más de 7 000 francos por persona. El aumento extraordinario de los precios de los nuevos medicamentos seguramente no se justifica con los costos de producción (véase el ejemplo esclarecedor de la talidomida en el capítulo anterior), la causa radica en la situación monopolista y sobre todo el gran poder del *lobby* farmacéutico. No es por casualidad que la industria farmacéutica es la única que produce beneficios anuales en total de 20 % de su balance anual. Y no por casua-

lidad quien quiere ir a lo seguro invierte normalmente en la industria farmacéutica.

Según mi opinión, el quid de la cuestión está en Estados Unidos, donde los diferentes presidentes republicanos –cuyas campañas electorales fueron patrocinadas por las grandes empresas farmacéuticas– de hecho derogaron todas las leyes que regulaban los precios en este sector. Con esto le dejaron las manos libres a estas empresas para fijar los precios a su propia discreción. Como el mercado estadounidense en los medicamentos contra el cáncer, por ejemplo, representa alrededor de 60 % del mercado mundial, es evidente que los precios americanos también determinan los precios en los otros países. Si un Estado rechaza –ejemplos hay muchos– estos precios, las multinacionales farmacéuticas pueden renunciar a venderle este producto, pues todos estos Estados en comparación con Estados Unidos son mercados insignificantes.

Por lo tanto, no resulta difícil de entender por qué ambos consorcios multinacionales suizos Roche y Novartis en los últimos 5 años pagaron alrededor de 100 millones de dólares a una agencia de *lobby* que tenía el encargo de influenciar a los miembros del Congreso americano.

Durante su campaña electoral Barack Obama había prometido poner fin a esta situación e introducir de nuevo un control sobre los precios de los medicamentos. Esto debía haber sido uno de los elementos más importantes de la reforma de la salud del nuevo presidente. Pero lamentablemente el decir y hacer son dos cosas diferentes.

Barack Obama se enfrentó a una fuerte oposición de los círculos conservadores. En un editorial del *Wall Street Journal*, del 19 de junio de 2009 se decía, por ejemplo, que en vista del endeudamiento del Estado (que como es conocido fue asumido para salvar a los bancos, pero que naturalmente no existía) sería un suicidio pensar en una reforma radical de la salud. Solo después de muchas, probablemente demasiadas concesiones, Barack Obama logró finalmente que el Congreso americano aprobara una reforma de salud que por lo menos garantice a casi todos los ciudadanos un seguro de enfermedad, lo que según mi opinión es lo mínimo para un Estado que se considere civilizado. Muchas de las infinitas modificaciones planificadas por Obama en la reforma de salud quedaron frustradas, limitaban considerablemente el poder del Estado americano en relación con el control sobre los precios de los medicamentos. Visto de esa manera, la montaña parió el clásico ratón y es de temer que por lo menos en relación con los precios de los medicamen-

tos en el futuro siempre los intereses de *Wall Street* tendrán prioridad sobre los intereses de los ciudadanos y sobre todo de los enfermos. *That is bad news* (esto es una mala noticia), como dicen los americanos, sobre todo para la población del tercer mundo.

Para finales de octubre de 2012 estoy organizando en Lugano, con motivo del 30 aniversario de la *European School of Oncology* (ESO), una discusión de dos días sobre “Are we winning the battle on cancer?” (“¿Estamos ganando la batalla contra el cáncer?”). Cientos de expertos, políticos, representantes de la rama farmacéutica y organizaciones de pacientes discutirán sobre este tema a puertas cerradas. La apreciada revista de medicina *Lancet* publicará entonces en pocas semanas el resultado de estas discusiones: su jefe de redacción, Sir Richard Horton, dirigirá la discusión final del panel que debe conducir a la formulación de la respuesta. Una hipótesis actual a la que siempre me he remitido en estas conclusiones es que por un lado nosotros estamos ganando científicamente la “guerra contra el cáncer”, por otro lado la perderemos muy probablemente de forma global, si no se realizan pronto cambios radicales y a escala mundial en la asignación de los recursos disponibles. Yo estaría contento de equivocarme, porque tampoco casi tengo esperanza de que tales cambios radicales puedan convertirse en realidad en un breve tiempo. Pero ¿cambiarán quizás los movimientos “Occupy Wall Street” y “Somos el 99 %” la situación antes de lo que pienso?

Referencias bibliográficas

Capítulo 2

Reseña histórica del cáncer

- 1 Cita según Melvyn Greaves: *Krebs – der blinde Passagier der Evolution*. Berlín, 2003.
- 2 Véase Giorgio Cosmacini y Vittorio A. Sironi: *Il male del secolo. Per una storia del cancro*. Roma, 2002.
- 3 Véase Maria Roselli: *Die Asbestlüge*, Zürich, 2007.
- 4 *NZZ am Sonntag*, 5 de febrero de 2012.
- 5 Véase Franco Cavalli: “Krebs ist nicht Krebs”. En: *NZZ am Sonntag*, 21 de febrero de 2010.
- 6 *The Lancet*, 7 de enero de 2012.
- 7 Véase Franco Cavalli: “Cancer in the developing world: can we avoid the disaster?” En: *Nature Clinical Practice*, 3/2006, p. 582 f.

Capítulo 3

Causas del cáncer

- 1 Véase *Schweizer Krebsbulletin* 4/2008, pp. 264-266 y 4/2009, pp. 299-301.
- 2 Véase Susan Boos: “Kein höheres Krebsrisiko – stimmt das wirklich?” En: *WOZ*, 14 de julio de 2011.
- 3 *Le Monde*, 29 de agosto de 2009.
- 4 Véase S. Darby *et al.*: “Radon: A likely carcinogen at all exposures”. En: *Annals of Oncology*, 12/2001, pp. 1341-1351.
- 5 David Michaels: *Doubt is Their Product*. Nueva York, 2008.
- 6 Véase “La mécanique des métastases”. En: *Le Monde*, 11 y 12 de enero de 2009.
- 7 Véase “Les vaisseaux, un arbre de vie”. En: *Le Monde*, 20 de junio de 2009.
- 8 Véase “La mécanique des métastases”. En: *Le Monde*, 11 y 12 de enero de 2009.
- 9 Véase Siddhartha Mukherjee: *Der König aller Krankheiten. Krebs – eine Biografie*, Köln, 2012.

Capítulo 4

Epidemiología y prevención del cáncer en los países industrializados

- 1 Véase “Die Wende im Kampf gegen Krebs”. En: *Die Zeit*, 12 de julio de 2007.
- 2 Véase “Länger leben mit Krebs”. En: *NZZ am Sonntag*, 8 de mayo de 2011.
- 3 Véase Paolo Vineis y Roberto Satolli: *I due dogmi – Oggettività della scienza e integralismo ético*. Feltrinelli, Milán, 2009, p. 67.
- 4 Véase “Tabac et cancer”. En: *Le Monde*, 8 de marzo de 2009.
- 5 Véase “Les microbes et l’obésité”. En: *Le Monde*, 14 de noviembre de 2009.
- 6 Véase “Die Länger-leben-Diät”. En: *NZZ am Sonntag*, 18 de diciembre de 2011.
- 7 “Weltkrebsdeklaration”. Ginebra, 30 de abril de 2008. Disponible en <http://www.uicc.org/system/files/private/wcdfinal-allemandoglow.pdf>
- 8 Véase “Le polveri fini favoriscono l’infarto?”. Entrevista con Marco Pons, en *Corriere del Ticino*, 22 de enero de 2010.
- 9 Véase “Améliorer l’environnement pour lutter contre le cancer”. En: *Le Monde*, 3 de julio de 2009.
- 10 *Le Monde*, 12 de febrero de 2012.

Capítulo 5

¿Cómo se puede combatir el cáncer?

- 1 Véase *Schweizer Krebsbulletin*, 1/2011, p. 42 f.
- 2 “Dem Geld, aber nicht den Patienten zuliebe”. En: *NZZ am Sonntag*, 29 de enero de 2012.
- 3 *NZZ am Sonntag*, 22 de enero de 2012.

Capítulo 6

Lentitud de la investigación terapéutica

- 1 Véase “Des cellules souches au cancer”. En: *Le Monde*, 16 y 17 de noviembre de 2008.

- 2 Véase “Une arme pour affamer les tumeurs”. En: *Le Monde*, 20 de junio del 2009.
- 3 “Das grosse Versprechen”. En: *Der Spiegel*, 8 de agosto de 2011.

Capítulo 8

El cáncer en países en vías de desarrollo: un desastre anunciado

- 1 S. Tannenberger, F. Cavallik y F. Pannuti: *Cancer in the developing countries*. Gemering, 2004.
- 2 Véase *The Lancet Oncology*, febrero de 2010, pp. 165-173.
- 3 En otra parte discutí detalladamente este estado de cosas: Franco Cavalli: “Pharmaindustrie und Dritte Welt”. En: *Widerspruch*, 58, pp. 151-163.
- 4 Véase Franco Cavalli: “Cancer in the developing world: can we avoid the disaster?”. En: *Nature Clinical Practice Oncology*, 11/2006, p. 582.
- 5 Véase, por ejemplo, *The Lancet*, octubre de 1992, p. 1541.
- 6 Véase Franco Cavalli: “Pharmaindustrie und Dritte Welt”. En: *Widerspruch* 58, pp. 151-163.
- 7 Véase “TradeTRIPS and Pharmaceuticals”. En: *The Lancet*, 21 de febrero de 2009, pp. 684-691.
- 8 Véase “Crucial test for low-cost drugs”. En: *International Herald Tribune*, 7 de marzo de 2012.

Capítulo 10

Algunos de los tipos de tumores más frecuentes

- 1 Véase *New England Journal of Medicine*, 360/2009, p.1320.
- 2 Véase *New England Journal of Medicine*, 366/2012, p. 981.
- 3 Véase *New England Journal of Medicine*, 365/2011, p. 1949.
- 4 Véase *Schweizerische Ärztezeitung*, 92/2011, p. 1857.
- 5 Véase, por ejemplo, edición del 18 de enero de 2012.
- 6 Véase *Neue Zürcher Zeitung*, 15 de marzo de 2012.
- 7 Véase *New England Journal of Medicine*, 366/2012, p. 687.

Cáncer El gran desafío

De cáncer se habla mucho y no siempre se trata. Este libro busca contestar las preguntas que todos hacen: ¿es verdad que los casos de tumores malignos continúan en aumento? Y si es así, ¿por qué?

En este caso, ¿qué se puede hacer para prevenir la enfermedad, diagnosticarla lo antes posible, y lo que sea necesario para curarse? ¿Es verdad que el cáncer es una enfermedad sobre todo de los países ricos? ¿O estamos tal vez, actualmente, asistiendo a una explosión de casos en los países en desarrollo? ¿Qué puede significar esto para las políticas sanitarias a nivel mundial?

A estas y a otras preguntas, el autor busca de contestar de manera exhaustiva, pero con un lenguaje comprensible para todos. Después de presentar brevemente las nociones fundamentales de la biología de los tumores, el libro se concentra, sobre todo, en lo que se puede hacer para enfrentar este gran desafío en el sector de la investigación, pero también en la vida diaria.

En la última parte del libro se tratan las temáticas más sensibles: la asistencia al suicidio, la eutanasia, el precio de los medicamentos y de los tratamientos, y el triste destino de los enfermos de cáncer en los países pobres.

Al final, el lector comprenderá porqué podría pasar, que mientras se está ganando el desafío contra el cáncer desde un punto de vista científico, podríamos perderlo desde un punto de vista sociopolítico global.



Franco Cavalli, nació en 1942, en Locarno, es Médico Jefe de Oncología en Bellinzona y profesor en las universidades de Berna y Varese.

Es fundador y Director del Instituto Oncológico de la Suiza de habla italiana (IOSI) en Bellinzona y fue Presidente de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y de la Liga Contra el Cáncer de Suiza.

En Nicaragua, El Salvador, Guatemala, Cuba y México ha iniciado varios proyectos médicos.

Además, está activo políticamente, fue Presidente del Grupo Parlamentario del Partido Socialista de Suiza en el Parlamento de la Confederación en Berna.

ISBN 978-959-212-809-5



9 789592 128095



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

**Agencia Suiza para el Desarrollo
y la Cooperación COSUDE**



Ministerio
de Salud Pública



ecimed
EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

www.ecimed.sld.cu