

Tierra y mar contra el cáncer ginecológico y mamario

José Antonio Lejárcegui Fort



Reial Acadèmia Europea de Doctors
Real Academia Europea de Doctores
Royal European Academy of Doctors

BARCELONA - 1914



JOSÉ ANTONIO LEJÁRCEGUI FORT.

Licenciado en Medicina y Cirugía en la Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, 1965. Especialista en Obstetricia y Ginecología (1970) y Doctor en Medicina y Cirugía, con tesis calificada excelente cum laude (1975). Trayectoria puestos docentes: Profesor Ayudante (1970-1974), Profesor Encargado de curso (1974-1975), Profesor Adjunto de Universidad (1975-1985) y Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología (1985-2011).

Coordinador de Docencia del Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Perinatología y Tutor Médicos Residentes (1990-1996). Actuación como profesor invitado: Curso Iberoamericano de Ginecología, Montevideo; Master Senología (2000-2007) y Master Salud Sexual (2019-2022). Formación en oncología ginecológica: Universidad de Santo Tomás de Manila, Filipinas (1967-1976) y Texas Cancer Institute M.D. Anderson Hospital de Houston, Texas (1979-1989, períodos mensuales por año).

Labor asistencial: Consultor del Área de Oncología Ginecológica, Hospital Clínic de Barcelona y Institut Mèdic Oncologia Radioteràpia (IMOR), Barcelona. Participación en Congresos y Simposiums Nacionales y Extranjeros: 349.

Líneas de investigación y desarrollo: Fisiopatología del cuello uterino, fisiopatología del endometrio, patología de la vulva, enfermedad trofoblástica, infusión quimioterápica intraarterial, marcadores tumorales, cirugía conservadora e irradiación en cáncer de mama.

Publicaciones en revistas internacionales, nacionales y capítulos en libros, en referencia a las líneas de investigación: 114. Premios y menciones honoríficas, más destacadas: Premio Excelencia Profesional (Colegio Médicos de Catalunya, 2008), Socio de Honor de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO, 2016); Socio de Honor ACM de Catalunya y Baleares; Premio Mediterráneo de Excelencia (2018).

Miembro de Sociedades y Actividades no Académicas: Vocal SEGO, y Academia Ciencias Médicas Catalunya, Presidente Sección Oncología Ginecológica ACM; Numerario Club Carcinologie Marsella, Wordl Associatiion for Gynecological Cancer y representante español en la European Organization for Treatment of Trophoblastic Diseases (EOTTD Group).

Tierra y mar contra el cáncer ginecológico y mamario

Excmo. Sr. Dr. José Antonio Lejárcegui Fort

Tierra y mar contra el cáncer ginecológico y mamario

Discurso de ingreso en la Real Academia Europea de Doctores,
como Académico Numerario, en el acto de su recepción
el 14 de septiembre de 2023

por

Excmo. Sr. Dr. José Antonio Lejárcegui Fort
Doctor en Medicina y Cirugía

y contestación del Académico Supernumerario

Excmo. Sr. Dr. Camil Andreu Castelo-Branco i Flores
Doctor en Medicina y Cirugía

COLECCIÓN REAL ACADEMIA EUROPEA DE DOCTORES



Reial Acadèmia Europea de Doctors
Real Academia Europea de Doctores
Royal European Academy of Doctors
BARCELONA · 1914

www.raed.academy

© José Antonio Lejárcegui Fort
© Real Academia Europea de Doctores

La Real Academia Europea de Doctores, respetando como criterio de autor las opiniones expuestas en sus publicaciones, no se hace ni responsable ni solidaria.

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del “Copyright”, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático y la distribución de ejemplares de ella mediante cualquier medio o préstamo público.

Producción Gráfica: Ediciones Gráficas Rey, S.L.

Impreso en papel offset blanco Superior por la Real Academia Europea de Doctores.

ISBN: 978-84-09-48635-9

D.L: B-16055-2023

Impreso en España –Printed in Spain- Barcelona

Fecha de publicación: septiembre 2023

⊗ PRESENTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS

Excelentísimo Señor Presidente,
autoridades,
académicos y amigos

La Real Academia Europea de Doctores tiene entre sus objetivos la investigación y la difusión de los conocimientos, en el contexto de un amplio espectro que abarca múltiples disciplinas, como el desarrollo cultural, científico, económico y social. Es pues una entidad que acoge en su seno a diversas especialidades, representadas y desarrolladas por académicos de una valoración excelente, que conjuntamente y en una misma dirección, integran múltiples disciplinas que forman un pilar sólido, en donde se sostienen las ciencias y su conocimiento.

Me he preguntado a lo largo de mi carrera profesional donde podría estar el espacio donde pudiera expresar mis inquietudes, tanto en el aspecto cultural, científico y porqué no en el ámbito de las humanidades. ¿Donde estaba?. Impregnado de este pensamiento lo he encontrado. Ser acogido en esta Institución es para mi un gran honor, quizás sea una expresión muy corriente recitada en los discursos, pero necesaria para poder expresar mi gratitud a todos los que han hecho posible este evento. Mi agradecimiento al Excelentísimo Señor Doctor Alfredo Rocafort Nicolau y los Señores Académicos que aceptaron mi ingreso, así que también lo hago extensivo a los

académicos Profesores Camil Castelo-Branco, Albert Biete y Mariano Monzó, que promovieron mi ingreso. Debo destacar en este contexto el soporte y estímulo del Excelentísimo Doctor Xavier Iglesias Guiu, que en esta y otras muchas ocasiones de mi vida profesional me ha proporcionado una orientación adecuada cuando los acontecimientos me eran adversos, como expondré más adelante.

Licenciado en Medicina y Cirugía en el año 1965, comencé a desarrollar mi actividad en el área de la Obstetricia y Ginecología en el Hospital Clinic de Barcelona en la calidad de médico asistente, por un período, que la Ley determinaba como mínimo de dos años, requisito necesario para poder solicitar el título de especialista, no existiendo en aquel entonces la especialización por la vía MIR. En un momento dado, superado este período, me encontraba en una encrucijada en mi orientación hacia la dirección más adecuada que debería tomar el ejercicio de mi especialidad recién conquistada, sin apoyos ni consejos, surgió en mi soledad una luz y una voz que de forma profética me dijo "ven y sígueme", encontrando desde entonces una trayectoria que me conquistó hacia el camino de la oncología ginecológica y de la docencia universitaria. ¡Muchas gracias Xavier, profesor Iglesias!. Siguió mi camino ascendente con la ayuda inestimable y bajo la dirección del Profesor Jesús González-Merlo, Catedrático y Director del Departamento de Obstetricia y Ginecología, al que siempre tendré en mi memoria como el impulsor de mi carrera docente y asistencial. A su persona vaya también dirigido mi agradecimiento, así como también a todos aquellos compañeros del área asistencial y docente de mi entorno que me ayudaron en la trayectoria para conseguir los fines que me había propuesto.

Mi desarrollo vocacional hacia la actividad asistencial e investigadora en la oncología experimenta una fuerte sacudida favo-

nable durante mi estancia en el M.D. Anderson de Houston, Texas, bajo el apoyo incondicional como maestro y promotor del Dr. Luis Delclós, al que debo toda mi formación en braquiterapia, fuera del contexto de mi especialidad, aunque fundamental en el tratamiento del cáncer femenino, mostrándome como el ginecólogo dedicado a la oncología femenina puede colaborar de forma activa con el especialista en radioterapia. ¡ Amigó Luis siempre recordaré tus enseñanzas y gracias sobre todo por ser amigo mío!. No sería justo en este apartado que no tuviera unas palabras de agradecimiento para el Prof. Abert Biete que siempre entendió y me animó a ser un buen colaborador, aunque ginecólogo, en esta área del tratamiento.

Y así transcurre mi ascenso profesional como consultor en oncología ginecológica del Hospital Clinic de Barcelona y como Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología, llegando a ser nombrado coordinador durante muchos años de la misma hasta mi jubilación, entrando entonces en escena el Prof. Camil Castelo-Branco, al que también debo mostrar mi más profundo agradecimiento por colaborar en el mantenimiento de mi ilusión docente, haciéndome participe como profesor de su master sobre Salud Sexual y la oportunidad como ponente en todas las Jornadas sobre Controversias Ginecológicas organizadas bajo su dirección, hasta la actualidad.

De forma paralela y después de mi estancia en Houston hasta el año 2020, durante cuarenta años desarrollo mi actividad asistencial como colaborador en el tratamiento del cáncer ginecológico en la fundación IMOR (Institut Mèdic Oncologia i Radioteràpia), bajo la dirección del Prof. Dr. Benjamin Guix, experto en el tratamiento radioterápico y pionero en el tratamiento conservador del cáncer de mama. Mi agradecimiento, Benjamin, en primer lugar por ser amigo mio y por el cariño en que siempre me trató tu familia , y también por dejarme

participar en el desarrollo de la Fundación. Recuerdo con nostalgia y cariño, a los que hago extensivo mi agradecimiento, a todos los colaboradores asistenciales de esta Fundación, que me ayudaron, y sé de cierto que me tuvieron en gran estima.

En el capítulo de los agradecimientos debo hacer referencia a los familiares más directos que han tenido también una influencia decisiva en el desarrollo de mi carrera profesional, por su apoyo, sacrificio y amor incondicional. Gracias José y Joaquina, mis padres, por entender y hacerme entender que es necesario soportar y superar todas las adversidades que se presenten para conseguir el fin que deseamos. Como no mi agradecimiento a mi abnegada hermana Nuri, motor infatigable de toda nuestra familia y con una generosidad sin límites, dispuesta a cualquier sacrificio, y promotora incondicional de mi desarrollo humano e intelectual, que celebra con todo su amor y cariño que yo pueda llegar a formar parte hoy de esta Academia.

También, de forma especial mi agradecimiento a mis seres queridos más cercanos, que me han mostrado en todo momento su apoyo y cariño en mis decisiones profesionales. A mi esposa Mercedes, ejemplo de paciencia y amor, conoedora como nadie de lo que representa la oncología y su padecimiento, así como la superación, vaya mi admiración y gracias doy al cielo de tenerte a mi lado. Como no, mi agradecimiento en el sentido más amplio de la palabra a mis hijos Eva, Mercedes y Albert, nietos Iván, Martí y Clara y a toda mi familia cercana, que aunque no haga una referencia nominativa, os tengo a todos en mi pensamiento, a todos transmito un sentimiento de orgullo y de satisfacción por formar parte de mi familia tan querida.

Me permito una licencia al incluir en este apartado una figura muy querida, el Dr. Aurelio Oslé Font, que siempre estuvo muy cercano a mí, con sus consejos, enseñanzas en la terapia

quirúrgica, ya desde la época de estudiante y con una relación muy parecida a la de un padre hacia su hijo. Gracias don Aurelio.

Pero no querría finalizar, ni podría, sin hacer una referencia muy importante a lo que significó para mi el poder valorar la capacidad de superación de mis pacientes frente a la adversidad de su padecimiento y su triste mirada cuando en su silencio suplicaban la ayuda del profesional que muchas veces estaba ausente emocionalmente. Recuerdo a modo de ejemplo , cuando pregunté a un compañero, cuando regresaba de Houston a Barcelona, como se encontraba Lupe-una paciente muy joven tratada de un carcinoma avanzado del cuello uterino- pues hacia tiempo no la trataba por ser trasladado a otra sección. Mi compañero respondió: " Lupe falleció hace una semana. Me preguntó donde estaba su querido doctor que siempre la trató con cariño y comprensión, y con una lágrima en sus ojos y una mirada perdida, expresaba su lamento cuando decía que: " ahora en el momento más decisivo de su vida no estaba a su lado". Aún recuerdo con emoción sus palabras, en mis momentos de silencio. Sí, agradezco profundamente a todas las Lupes lo que ha supuesto para mi y toda la oncología en general el tener conocimiento de la coexistencia que debe de haber entre la ciencia y la estima para nuestras pacientes, esto es humanizar una medicina en ocasiones olvidada.



ÍNDICE

PRESENTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS.....	7
DISCURSO DE INGRESO	15
Compuestos procedentes de árboles en el tratamiento del cáncer ginecológico y mamario.....	15
El tejo: símbolo de la vida y de la muerte.....	16
Del árbol mitológico a los preparados farmacéuticos del taxol y docetaxel	20
Ornamentación floral y quimioterapia.....	22
La tierra contra el cáncer. Las bacterias del suelo: la quimioterapia a nuestros a nuestros pies	25
De la pechblenda al tratamiento del cáncer ginecológico con radium	37
El mar como fuente de fármacos. La farmacia bajo el mar	41
CONCLUSIÓN	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
PUBLICACIONES EN REVISTAS Y CAPÍTULOS DE LIBROS DEL AUTOR RELACIONADOS CON EL TEMA	67
DISCURSO DE CONTESTACIÓN	73
Publicaciones de la Real Academia Europea de Doctores.....	81



❖ TIERRA Y MAR CONTRA EL CÁNCER GINECOLÓGICO Y MAMARIO

Compuestos procedentes de árboles en el tratamiento del cáncer ginecológico y mamario

La naturaleza nos brinda la oportunidad de obtener productos naturales contra el cáncer, si bien, algunos compuestos aislados no se han empleado en la clínica, ya sea por problemas de solubilidad, toxicidad severa o porque no logran la remisión del tumor. No obstante han servido como molécula de base, logrando con modificaciones químicas, la obtención de compuestos menos tóxicos y más potentes. Estos medicamentos se han clasificado como: productos de origen natural, productos semisintéticos derivados de un producto natural o fármacos sintéticos que han empleado el modelo de origen natural. Se consideran productos naturales a los procedentes de árboles y plantas, bacterias del suelo, minerales y organismos marinos.

Dos de los protagonistas paradigmáticos que nos brinda la naturaleza son el *taxus baccata* y el *taxus brevifolia*. A partir del *taxus brevifolia* se obtiene el paclitaxel indicado para el tratamiento del cáncer de ovario y mama; del *taxus baccata* también se obtiene paclitaxel y docetaxel, este último empleado en el tratamiento del cáncer de mama (Tabla 1)

Vamos a continuación a conocer las características de estos arbustos, su descubrimiento, la cronología seguida en la investi-

gación, su modo de acción antitumoral y las posibilidades de su aplicación en el tratamiento del cáncer ginecológico y mamario.

ÁRBOLES CON INDICACIONES EN ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA Y MAMARIA (De uso más frecuente)		
Árbol	Producto	Indicación
Taxus baccata	Paclitaxel/Docetaxel	Cáncer de mama
Taxus brevifolia.	Paclitaxel	Cáncer de ovario/mama

Tabla 1

El tejo: símbolo de la vida y de la muerte

El tejo, taxus baccata, es el "árbol de la vida y de la muerte". Bajo su apariencia triste se esconde uno de los árboles que más ha influido en la historia de Occidente. El árbol de la vida por su extraordinaria longevidad, de la muerte, por su elevada toxicidad. En Escocia se encuentra el "tejo de Fortingall", el más antiguo de Europa. El tejo de Bermiego está considerado el tejo más antiguo de España y fue declarado Monumento Natural el 27 de abril de 1995. Existen en España agrupaciones importantes de tejos, como es la Tejera de Tosande (Palencia), en donde existen aproximadamente cerca de 800 ejemplares (algunos milenarios) que alcanzan el metro o metro y medio de diámetro y los 15 metros de altura.

El taxus baccata también tiene su representación en Cataluña y encontramos ejemplares debajo de la Capilla Santa Agueda, en la avenida Diagonal, en los jardines de la Universidad Central, todos ellos en Barcelona, y también pueden encontrarse en Sant Joan de las Abadesas y en San Benet de Bages, Bagá, Refugi del Teix y del Torrent de l'Orri, en la Garrotxa y el Teixos de Marturi de Roquetas, Tarragona.

El *taxus baccata* es un árbol propio de las zonas montañosas y casi todas las partes del árbol son ricas en alcaloides tóxicos, algunos de ellos pueden conducir a la muerte en pocos minutos. Tienen una pequeña flor de color verde que dará lugar a un fruto rojo, la única parte del árbol que no es venenosa y está libre de toxinas, aunque la semilla que contiene si es tóxica.

Su madera es muy apreciada en la ebanistería, sobre todo por su dureza y elasticidad, lo que fue en otro tiempo muy solicitado para la fabricación de utensilios decorativos y mobiliario, así como de arcos y ballestas. Mary Rose, el barco preferido del rey Enrique VIII, hundido en 1545, llevaba en su interior 167 arcos hechos con madera de tejo.

Al hablar del tejo no podemos dejar de referirnos a su carácter sagrado. El tejo fue un árbol sagrado para los antiguos cántabros, astures y galaicos. Un árbol tótem, mágico-religioso, que siempre se asoció a la vida, la muerte y la eternidad. En tiempos remotos formaba parte de las creencias, valores, cultura y territorio de estos pueblos, cobijando bajo su sombra asambleas, concejos y fiestas. Su enorme longevidad y su capacidad de regeneración a partir de ramas que tocan al suelo o incluso raíces aéreas que descienden en ocasiones por su viejo tronco hueco dan fe de su connotación de inmortal y eterno. Respecto a la mitología nórdica hay razones para pensar que el Yggdrasil, árbol cósmico de la vida, podría ser un tejo.

Lo fue para el pueblo Celta cuyos druidas con sus ramas hacían bastones mágicos y con palillos de su madera adivinaban el futuro. Paradójicamente era venenoso pero también curaba. Se decía: "De sus bayas tome pasadas por fuego, mujer que su mal padezca; lo que dentro guardaba afuera echará por la fuerza y poder que él tiene".

El cristianismo lo adoptó y lo incorporó a su doctrina como símbolo de la vida y de la muerte y por su longevidad, símbolo también de la eternidad. Por eso es frecuente encontrarlo al lado de muchas iglesias, ermitas y cementerios, sobre todo en Asturias.

Son muchas las leyendas acerca de este árbol, como el suicidio mediante la ingestión de restos de tejo de los cántabros refugiados en el Monte Medullis antes de ser esclavizados por Roma. También galaicos, vettones o astures eligieron suicidarse con tejo.

El tejo también es el protagonista de la leyenda de la historia de los dos amantes desdichados: El Romance de Naoise y Deirdre. El Romance de Naoise y Deirdre cuenta la historia de dos amantes desdichados. Hasta la muerte quisieron mantenerlos separados y clavaron sus cadáveres con estacas de tejo. Pero las estacas arraigaron y los dos árboles espléndidos pudieron abrazarse al fin para siempre sobre la catedral de Armagh (1)

Hoy en día si podemos ya contestar a la pregunta que se hace Alejandro Santiago González ¿Que tienen de común el arco de Robin Hood, unas castañuelas y la quimioterapia?: el tejo (2).

En el continente americano el representante del tejo es, el *taxus brevifolia*, ligado a la historia del paclitaxel. La historia del paclitaxel comienza en 1958 en un estudio del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos que encargó a botánicos del Departamento de Agricultura de EUA recolectar muestras de más de 30.000 plantas y comprobar sus propiedades anticancerígenas. Arthur S. Barclay, uno de los botánicos, recogió 15 libras de ramas, agujas y corteza del tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*) en un bosque cercano al Monte Saint Helens.

En 1963, Monroe E. Wall descubrió que las extracciones realizadas de la corteza poseían cualidades antitumorales, comenzando a revelar los tesoros escondidos del árbol. Poco después, Wall y su colega Mansukh C. Wani aislaron y purificaron los componentes para pruebas anticáncer en el Research Triangle Institute, Carolina del Norte. En 1967 el equipo consiguió aislar el principio activo y anunció su descubrimiento en la reunión de la Sociedad Química Americana en Miami Beach, Florida, EUA. Wall y Wani publicaron los resultados incluyendo la estructura química, en un número de 1971 de la revista *Journal of the American Chemical Society* (3, 4)

A finales de los 70, Susan B. Horwitz, una farmacéutica molecular de la Escuela de Medicina Albert Einstein de Nueva York, descubrió el misterio del funcionamiento del paclitaxel. Realizado un enorme esfuerzo de investigación en instalaciones gubernamentales y en laboratorios comerciales, convirtió al paclitaxel en un fármaco altamente exitoso.

Paclitaxel bloquea las células en la fase G₂/M del ciclo celular y dichas células no pueden formar un aparato mitótico normal, al inhibir el paclitaxel las estructuras microtubulares. El paclitaxel estabiliza el microtúbulo polimerizado y lo protege de su despolimerización. Por lo tanto los cromosomas no podrán alcanzar la configuración necesaria para la mitosis (5, 6, 7, 8)

Robert A. Holton estudiante postdoctoral de síntesis de productos naturales de la Universidad de Stanford, hizo notar que un tejo de 13 metros de altura y con 200 años de edad solo proporcionaría medio gramo de paclitaxel. El grupo de Holton perfeccionó un método para convertir en paclitaxel el 10-deacetylbaecatin, procedente de las agujas del tejo europeo, lo que dejaría de depender de la corteza del tejo del Pacífico a finales de 1995.

Un grupo de investigadores liderados por Robert Holton, de la Universidad Estatal de Florida lograron la síntesis de taxol. En una manta grabaron, como recuerdo, la fórmula y la fecha del 9 de diciembre de 1993 como epílogo se su investigación (9).

El paclitaxel es por consiguiente un producto complejo de origen natural que se extrae, como hemos observado, de la corteza del tejo americano (*Taxus Brevifolia*), mientras el docetaxel se aisló originalmente en una forma precursora de las agujas del tejo europeo (*Taxus baccata*).

Desde entonces los taxanos (Taxol, Docetaxel y Cabazitaxel) han sido una herramienta muy eficaz para los médicos que tratan pacientes con cáncer de pulmón, ovario, mama y formas avanzadas del sarcoma de Kaposi (10). Pasamos, por consiguiente:

Del árbol mitológico a los preparados farmacéuticos del taxol y docetaxel.

En referencia al cáncer de ovario se utiliza el paclitaxel en combinación con carboplatino como terapia sistémica adyuvante (11, 12). El taxol también se ha utilizado en la quimioterapia intraperitoneal en el cáncer de ovario con diseminación peritoneal (13).

Se han llevado a cabo tratamientos con taxanos para la terapia adyuvante en el cáncer de mama precoz (14, 15).

El docetaxel, es un agente activo en el tratamiento del cáncer de mama. Tres grandes ensayos aleatorizados que incluyeron tratamientos para el cáncer de mama metastásico encontraron que los regímenes de docetaxel más doxorrubicina y de docetaxel (Taxotere), doxorrubicina (Adriamicina) y ciclo-

fosfamida (TAC) tienen una actividad antitumoral mayor que otras combinaciones en donde no estaba el docetaxel (16).

Existe en la actualidad una formulación del paclitaxel unida a la albúmina en el tratamiento del cáncer de mama, el Abraxane (ABI-007), que nos permite mediante la nanotecnología actuar de forma más selectiva sobre el tumor mamario. Abraxane consiste en nanopartículas de tamaño en torno a 130 nm con paclitaxel en su interior y estabilizadas con albúmina humana.

Representa, por lo tanto, una de las estrategias adoptadas para superar los problemas relacionados con los disolventes del paclitaxel y está aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EEUU (17, 18).

La angiogénesis tumoral tiene un papel fundamental en el crecimiento, progresión y metástasis del cáncer. Esta vascularización del tejido tumoral suele estar formando una estructura desorganizada, presentando una serie de defectos cuyo tamaño varía de 100 a 600 nm de diámetro, diferenciándose de la angiogénesis normal de los tejidos sanos. Además, las células endoteliales de un tejido tumoral no se suelen encontrar correctamente alineadas, presentando frecuentemente membranas basales anormales o incluso ausentes. Estas condiciones dan lugar a la formación de canales que permiten el paso de materiales de tamaño nanométrico (normalmente, menos de 200 nm) en la región del tumor. Este fenómeno se llama “Efecto del incremento de la permeabilidad y retención” (EPR). La orientación pasiva consiste en el transporte de nanopartículas mediante convección a través de poros hacia el intersticio tumoral, donde se acumula el fármaco aprovechando el efecto EPR de la angiogénesis tumoral.

Las nanopartículas unidas a la albúmina no solo se acumulan en los tumores por el efecto EPR, sino también por la unión al receptor de glicoproteína 60 que facilita la endocitosis. En el espacio intersticial tumoral, los complejos de albúmina-paclitaxel se unen a la proteína secretada ácida y rica en cisteína (SPARC), que está sobreexpresada en la mayoría de los tumores aumentando la captación del complejo en las células tumorales por endocitosis (19).

El metaanálisis llevado a cabo por Liu M y cols. (2012) sugiere que, en comparación con los taxanos convencionales, el nab-paclitaxel (Abraxane) neoadyuvante podría mejorar la tasa de PCR (Respuesta patológica completa) y la EFS (Supervivencia libre de eventos) en el cáncer de mama no metastásico y podría ser especialmente beneficioso en la enfermedad de alto riesgo y HER2-negativa-HR-positiva. Además, la sustitución de taxanos solubles por nab-paclitaxel está asociada con toxicidades razonables (20).

Ornamentación floral y quimioterapia

Entre las plantas con indicaciones en oncología ginecológica y mamaria tenemos que destacar; *Catharanthus roseus*, productoras de: a) vincristina, indicada en el tratamiento del cáncer de cuello uterino, mamario y coriocarcinoma, b) Vinblastina, utilizada en el cáncer de ovario y c) Vinorelbina también indicada en el cáncer avanzado de ovario; *Podophyllum peltatum*, productor de podofilotoxina, indicada en el tratamiento de los condilomas acuminados y la *Camptotheca acuminata*, relacionada con Topotecán para el tratamiento del cáncer de ovario recurrente (Tabla 2).

PLANTAS CON INDICACIONES EN ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA Y MAMARIA		
Planta	Producto	Indicación
Catharanthus roseus	Vincristina	Cáncer cuello uterino/mama /coriocarcinoma
	Vinblastina	Cáncer de ovario
	Vinorelbina	Cáncer avanzado de ovario
Podophyllum peltatum	Podofilotoxina	Condilomas acuminados
Camptotheca acuminata.	Topotecán	Cáncer de ovario recurrente

Tabla 2

Los alcaloides de la vinca proceden del *Catharanthus Roseus*, planta originaria de Madagascar, actualmente está naturalizada en casi todas las regiones tropicales del globo (pantropical). Muy popular como planta de interior, pero también se cultiva industrialmente para obtener alcaloides anticancerígenos para la industria farmacéutica.

Los alcaloides de la vinca (Vincristina, vinblastina, vinorelbina) son drogas de tipo citotóxico al inhibir la capacidad de las células cancerosas de dividirse: actúan a nivel de la tubulina, lo cual previene que se formen los microtúbulos necesarios para generar el huso mitótico, vital en la división celular (21) Los alcaloides de la vinca se producen sintéticamente en la actualidad y se utilizan como drogas quimioterapéuticas en el tratamiento contra el cáncer además de la terapia inmunosupresora (22).

Heling Zhang (2021) aplicaron la vincristina y el cisplatino combinados con la radiación de intensidad modulada para el tratamiento de las pacientes con cáncer cervical avanzado, comprobando que la tasa de supervivencia global a los tres años de este grupo experimental fue más significativa que la del grupo control (23).

La vincristina en combinación con otras drogas también fue utilizada en el tratamiento del cáncer de mama avanzado (24).

Los tumores de alto riesgo en la enfermedad trofoblástica gestacional, como el coriocarcinoma, se tratan con quimioterapia en combinación (EMA-CO: Etopósido, metotrexato, actinomicina D, ciclofosfamida y vincristina) en donde participa la vincristina (25).

La podofilina es un material citotóxico extraído de la planta de *Podophyllum peltatum* (de América del Norte), *Podophyllum hexandrum* (de las regiones del Himalaya del continente asiático) (26). Los nativos americanos usaban la podofilina como antihelmíntico, purgante y laxante, como poción suicida y para tratar la sordera y las mordeduras de serpientes. Los indios lo introdujeron a los británicos para su uso como catártico, antihelmíntico y su mal uso como veneno letal (27)

John King descubrió la resina de la podofilina en 1835 (28). Kaplan había informado sobre el uso exitoso de podofilina tópica al 25 % en el tratamiento de las verrugas venéreas en 1942 (29).

La podofilotoxina es el lignano más abundante en la podofilina y tiene potentes propiedades anticancerígenas. La podofilotoxina está presente en concentraciones más altas en *P. hexandrum* (40 %) en comparación con *P. peltatum* (20 %)(30).

Se ha usado la resina de podofilina, como hemos mencionado anteriormente, con éxito, para el tratamiento tópico de las verrugas anogenitales. Sin embargo, solo el gel Podofilox al 0,5 % ha recibido la aprobación de la FDA para su uso en el tratamiento de las verrugas anogenitales (31)

La podofilotoxina inhibe la formación de microtúbulos. *In vitro*, se une reversiblemente a los dímeros de tubulina dando lugar a complejos de podofilotoxina-tubulina que detienen la formación de microtúbulos en un extremo pero no detienen el desensamblaje en el otro extremo, interrumpiendo así el equilibrio dinámico entre el ensamblaje y el desensamblaje de los microtúbulos, y conduce a la degradación de los microtúbulos (32, 33)

El modo de acción de la podofilotoxina es comparable a la colchicina, el paclitaxel y los alcaloides similares a la vincristina y, por su modo de acción, permiten que las células entren en la mitosis, pero los cromosomas duplicados no se separan, las células no pueden duplicarse y el crecimiento se detiene (34). Los derivados de la podofilotoxina como el etopósido, el tenipósido y el etopofos tienen un modo de acción completamente diferente y son Inhibidores de la ADN topoisomerasa II (35).

El topotecán es un derivado sintético de la camptotecina, procedente de *Camptotheca Acuminata* o Xi Shu, el árbol de la alegría, natural de China Central y el Tibet. El topotecán actúa produciendo la inhibición de la enzima topoisomerasa-I que está implicada en el desenrollamiento del ADN, el proceso previo a su replicación, dificultando de esta manera la división y multiplicación de las células. Se ha utilizado en el tratamiento del cáncer epitelial de ovario recurrente platino resistente (36).

La tierra contra el cáncer. Las bacterias del suelo: la quimioterapia a nuestros a nuestros pies

Entre las sustancias obtenidas de gérmenes del suelo con aplicación en el cáncer ginecológico y mamario, las mencionaremos estableciendo el género de la bacteria, la sustancia que producen y su indicación oncológica: *Streptomyces peuceticus*, productor de doxorubicina con indicaciones para el cáncer de mama y

ovario; *Streptomyces hygroscopicus*, productor de rapamicina, cuyo derivado everolimus se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama; *Streptomyces párvulos*, produce actinomicina D, utilizada en la neoplasia trofoblástica gestacional; *Streptomyces caespitosus*, secretor de mitomicin C, es útil para el cáncer de cuello avanzado; *Clostridium sporógenes*, cuyas esporas C. Novyi.NT se utilizan en combinación con la quimioterapia; *Sorangium cellulosum*, produce ixabepilona, indicada en el cáncer de mama metastásico y el *Sptreptomyces verticillus*, productor de bleomicina que se emplea para tratar el cáncer de cuello y endometrio (Tabla 3).

LAS BACTERIAS DEL SUELO Y SUS INDICACIONES ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA Y MAMARIA		
Género bacteriano	Producto	Indicación
<i>Streptomyces peuceticus</i>	Doxorubicina	Cáncer mama/ovario
<i>Streptomyces hygroscopicus</i>	Rapamicina (Everolimus)	Cáncer de mama
<i>Streptomyces parvulus</i>	Actinomicina D	Neoplasia Trofoblástica Gestacional
<i>Streptomyces caespitosus</i>	Mitomicina C	Cáncer cuello uterino avanzado
<i>Clostridium sporogenes</i>	Esporas C Novyi-NT	Combinada con QT (COBALT)
<i>Sorangium cellulosum</i>	Ixabepilona	Carcinoma mama metastásico
<i>Streptomyces verticillus</i>	Bleomicina	Carcinoma cuello y endometrio

Tabla 3

Se puede rastrear la historia de la doxorubicina (Adriamicina) hasta los años 1950, cuando una compañía de investigación italiana, Farmitalia Research Laboratories, comenzó un esfuerzo organizado para encontrar compuestos anticancerosos en microbios del suelo. Se aisló una muestra de suelo de los alrededores de Castel del Monte, una fortaleza del siglo XIII. Se aisló una nueva cepa de *Streptomyces peuceticus* que producía un pigmento de color rojo brillante. Se trataba de un antibiótico que mostraba una buena actividad contra tumores murinos. Un grupo de investigadores franceses descu-

brió el mismo compuesto aproximadamente a la vez, ambos equipos llamaron al compuesto daunorrubicina, combinando el nombre *Daunos*, una tribu prerromana que habitaba el área donde el compuesto fue aislado, con la palabra francesa para rubí, *rubis*, en alusión al color. Los ensayos clínicos comenzaron en los años 1960, encontrándose que el fármaco trataba con éxito la leucemia aguda y algunos linfomas. No obstante, en 1967 se observó que la daunorrubicina podría producir efectos cardiotóxicos fatales.

La doxorrubicina es una versión 14-hidroxilada de la daunorrubicina, su precursor inmediato en la ruta de biosíntesis. La daunorrubicina es más abundante como producto natural, ya que la producen varias cepas silvestres de *streptomyces*. En contraste con ello, sólo se encontró inicialmente una cepa no silvestre que produzca doxorrubicina, el *streptomyces peuceticus* subespecie *caesius*. Esta cepa fue creada por Arcamone y cols. en 1969 mediante mutación de una cepa productora de daunorrubicina, aunque no de doxorrubicina, al menos en cantidades detectables (37, 38).

El mecanismo de acción de la doxorrubicina es complejo y aún no está plenamente esclarecido, aunque se piensa que actúa mediante intercalación en el ADN. Se sabe que al intercalarse inhibe la biosíntesis de ácidos nucleicos, pues dificulta el avance de la enzima topoisomerasa II, que desenrolla el ADN en la transcripción, deteniendo así el proceso de replicación (39, 40, 41).

Ensayos randomizados también han demostrado que las combinaciones que contienen adriamicina fueron más efectivas que las combinaciones sin antraciclinas en el cáncer de mama (42).

La doxorrubicina liposomal pegilada brinda eficacia dirigida al tumor sin muchas de las toxicidades asociadas, de forma pa-

recida con esta misma formulación lo hace el paclitaxel como se ha descrito anteriormente. La toxicidad de la doxorubicina convencional incluye mielosupresión, alopecia, náuseas y vómitos y, lo que es más importante, toxicidad cardíaca. Como un solo agente, la doxorubicina liposomal pegilada ha demostrado una eficacia similar a la de la doxorubicina convencional en pacientes con cáncer de mama metastásico. También ha demostrado eficacia en combinación con otros agentes o modalidades, incluidos ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, vinorelbina y con yondelis en el cáncer de ovario recurrente (43).

Las tasas de respuesta en pacientes con cáncer de mama metastásico que reciben doxorubicina liposomal pegilada, ya sea sola o en regímenes combinados, oscilan entre 27 % y 83 %, con una mediana de supervivencia estimada en 7 a 20 meses. Los resultados preliminares sugieren que la doxorubicina liposomal pegilada se puede administrar de manera segura en combinación con docetaxel y trastuzumab en pacientes con enfermedad HER2 positiva (44).

El descubrimiento de la rapamicina (sirolimus) como agente terapéutico se remonta al año 1965, cuando una expedición médica canadiense aisló el principio activo en la arena de la Isla de Pascua, a partir del microorganismo *Streptomyces hygroscopicus*, y describió sus propiedades antibióticas. La misión la llevó a cabo el microbiólogo Georges Nogrády, uno de los 40 médicos y científicos que habían llegado de Canadá en diciembre de 1964 para estudiar la cultura, medio ambiente y enfermedades de ese excepcional lugar, dividiendo la isla en 67 parcelas y tomando muestras del suelo de cada una de ellas. Los frascos con las muestras de la tierra pascuense llegaron a manos de los científicos de la firma farmacéutica Ayerst, en 1969.

El microbiólogo Surendra Nath Sehgal, y sus colegas aislaron microorganismos de la tierra de Isla de Pascua, y luego analizaron las sustancias que producían. Uno de ellos, la bacteria *Streptomyces hygroscopicus*, produjo un compuesto, un producto natural aislado en 1972 al que llamaron rapamicina, en honor a Rapa Nui, nombre que le dieron a la Isla de Pascua sus indígenas. Descubrieron que era muy bueno inhibiendo el crecimiento de hongos, pero había un problema, también era inmunosupresor dejando al cuerpo tratado sin defensas (45).

Sin embargo, Sehgal intuyó su valor. “Él sabía que tenía una actividad inmunosupresora muy agresiva, y también, que era una droga muy segura pues no se podía encontrar el nivel tóxico. En el caso de la rapamicina nunca encontraron el nivel tóxico pues los ratones del experimento nunca morían, al contrario de los inmunodepresores del momento que todos ellos eran altamente tóxicos.

Aunque pareciera contradictorio, que algo que pudiera evitar una defensa contra los tumores pudiera ser un fármaco probable anticanceroso. El Dr. Sehgal observó que este compuesto parecía poseer propiedades novedosas pues podía impedir que las células se multiplicaran. Sospechando que algo así pudiera ser beneficioso para la oncología, Sehgal envió una muestra del compuesto al Instituto Nacional del Cáncer (CIN) de EE.UU. donde notaron que tenía una “actividad fantástica” contra los tumores sólidos.

El trabajo en esa dirección estaba arrojando resultados prometedores cuando se suspendió abruptamente. En 1982 Ayerst decidió cerrar su laboratorio de investigación de Montreal, y trasladar a unos pocos de sus científicos a sus instalaciones en Princeton, Nueva Jersey, Estados Unidos.

El doctor Sehgal era uno de ellos, pero la rapamicina no corrió con la misma suerte. Era, sencillamente, un asunto de negocios. La compañía no vislumbraba un futuro lucrativo para ella como fármaco así que decidió ponerle fin al proyecto.

La orden era deshacerlo todo, archivarlo y olvidarlo. Sehgal, hizo todo lo contrario. Conociendo que el cierre de las instalaciones de Montreal significaba que no tendría acceso a fermentadores a gran escala necesarios para producir rapamicina, el doctor Sehgal preparó un lote para llevárselo a Princeton: “Lo metió en pequeños frascos de vidrio, se los llevó a la casa y los puso en el congelador, marcados con una etiqueta que decía: **NO COMER**, pues parecía un helado”.

Ajai, el hijo de Seghal, se enteró de la travesura de su padre cuando fue a ayudar para la mudanza a Princeton y le fue encargada la tarea de asegurarse de que su preciosa (y clandestina) carga llegara sin problemas al nuevo hogar, y nos dice Ajai: “Metí todo en un contenedor de helado, compré hielo seco pues teníamos que desconectar el congelador, para meterlo en el camión de trasteo, sellé todo con cinta aislante y le hice huecos porque cuando el hielo seco se derrite crea dióxido de carbono, y no quería que se convirtiera en una bomba, y así fue”. El plan dio resultado. “El congelador llegó al sótano de su nueva casa en Princeton, sin explotar y con todas las muestras intactas, y ahí se quedaron durante unos 5 años”.

A finales de la década de 1980, los transplantes de órganos ya estaban dejando de ser ciencia ficción. Pero el gran obstáculo seguía siendo el sistema inmunológico, que se activaba y atacaba al órgano transplantado al cuerpo, poniendo en riesgo la vida de los pacientes por rechazo.

Era necesario encontrar un inmunosupresor, pues hasta entonces los existentes eran peligrosos y poco eficaces. Para ese entonces, la empresa para la que trabajaba Sehgal había cambiado y él le llevó a los nuevos gerentes de la fusionada Wyeth-Ayerst la idea de explorar si la rapamicina podía ser la solución (46).

Desde el punto de vista de la farmacéutica, había llegado la hora de resucitar el proyecto: "Pero -le dijeron- ¿Cómo va a continuar su trabajo si todas las muestras fueron destruidas?". Quizás no les respondió.

En ese momento él no tenía idea si las muestras que estaban en el congelador seguían vivas, si podía producir más rapamicina a partir de ellas. En el laboratorio comprobó que habían sobrevivido. A partir de este momento se crearon nuevos lotes para hacer los estudios. Después de tantos años de creer pero no poder, en 1987 Sehgal tuvo los medios para volver a sacar a la luz lo que había sido desenterrado en Isla de Pascua.

En 1998, se le diagnosticó cáncer de colon metastásico en estadio IV después de una colonoscopia de rutina. "Tras el primer año de quimioterapia que no podía tolerar -lo estaba matando- decidió suspenderla y empezar a tomar rapamicina.

El testimonio de su hijo nos dice : "Él sabía que suprimía tumores; el tumor es una célula rebelde que crece sin control y la rapamicina se lo impide. Estaba experimentando en sí mismo pero le habían dado sólo seis meses de vida, así que no podía empeorar mucho más la situación". Se mejoró. De hecho, vivió una vida buena durante 4 años, pudo conocer a sus nietos y ellos a él. Y un día, en un viaje a India para dar conferencias, le dijo a mi madre: "Me siento bien, pero nunca sabré si es la rapamicina lo que me está manteniendo vivo a menos de que deje de tomarla". Y eso hizo.

“En cuestión de 6 meses, el cáncer invadió todo su cuerpo y eso fue todo, se acabó”. En su lecho de muerte me dijo: ‘lo más estúpido que hice fue dejar de tomar mi medicina’. Pero esa era su naturaleza. Era un científico y necesitaba saber.

“Además, estaba tratando de convencer a otros de que iniciaran los ensayos clínicos para el cáncer, y estaba emocionado pues, básicamente por lo que hizo, porque él lo documentó todo, así fue”.

“Trabajó hasta el final y puso su cuerpo al servicio de la ciencia”. El día antes de morir, estaba escribiendo un artículo en la cama abogando por las propiedades antitumorales de la rapamicina. El doctor Seghal murió el 21 de enero de 2003. Los usos de la rapamicina se siguen multiplicando, como inmunosupresor y en diferentes tipos de cáncer y otras enfermedades.

La rapamicina actúa inhibiendo la vía de señalización mTOR, que está implicada en la transformación celular, el crecimiento, estado de supervivencia, encontrándose activada en la mayoría de los cánceres. Los efectos celulares de la activación de mTOR incluyen facilitar la transición G1-S durante el ciclo celular y la inhibición de la apoptosis a través de la interacción de moléculas claves en el control del ciclo celular y la apoptosis. Estos procesos se revierten por el tratamiento con inhibidores de mTOR (47). mTOR es un sensor que detecta si hay nutrientes y le dice a la célula que crezca o no crezca. Es por consiguiente, un indicador fundamental, dado que si la célula empieza sin los niveles óptimos de aminoácidos, glucosa, insulina, leptina y oxígeno para alimentar el proceso de multiplicación, esta muere.

En oncología ginecológica, se han llevado a cabo ensayos y estudios clínicos con los derivados de la rapamicina, en el cáncer

del endometrio, del cuello uterino y el ovario, como everolimus, temserolimus y ridaforolimus (48, 49).

Gabriel Hortobagoy M.D. del M.D. Anderson Texas destaca que el everolimus (análogo rapamicina) es el primer agente terapéutico que incrementa de forma significativa el efecto de la terapia endocrina en pacientes con receptores hormonales positivos y HER-2 negativos en el cáncer avanzado de mama (50).

La Actinomicina D fue el primer antibiótico, aislado del streptomyces parvulus, que demostró tener actividad anticancerígena. Fue aislado por primera vez por Selman Waksman y su compañero de trabajo H. Boyd Woodruff en 1940. Fue aprobado por la administración de drogas y Alimentos de los EE.UU. (FDA) el 10 de diciembre de 1964 y lanzado por Merk Sharp y Dohme bajo el nombre de Cosmogen.

La actinomicina D es un medicamento que se obtiene a partir de la bacteria streptomyces parvulus y se utiliza sola o con otros medicamentos para tratar los tumores de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional (51, 52).

Los tumores trofoblásticos gestacionales aparecen después de cualquier suceso gestacional: abortos, embarazos ectópicos, embarazo a término. El término neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) comprende: la mola invasora, el coriocarcinoma, el tumor del lecho placentario y el tumor trofoblástico epitelioide, y el más frecuente el representado por la secreción persistente y elevada de beta-hcg (53, 54).

La Act-D es una alternativa aceptable de tratamiento al Methotrexate en la terapia primaria de la NTG de bajo riesgo. No obstante, la Act-D es a menudo utilizada como terapia secundaria cuando hay resistencia al Methotrexate (55, 56).

En el tratamiento primario en la NTG de alto riesgo y en el coriocarcinoma se utiliza el esquema EMA-CO, una combinación de quimioterápicos en donde participa la Act-D (Etopósido, Methotrexato, Actinomicina-D, Ciclofosfamida y Vincristina) (57, 58). Es la lucha del *catharanthus roseus*, *streptomyces parvulus* y *podophyllum peltatum* contra el coriocarcinoma.

Streptomyces caespitosus es una actinobacteria que produce la droga quimioterápica mitomicina C. La mitomicina C es activada en los tejidos formando un agente alquilante que produce rotura parcial del ADN en las células cancerosas e inhibe la división de estas células al interferir en la biosíntesis del ADN (59).

La mitomicina C es un agente citostático eficaz utilizado en el tratamiento de pacientes con neoplasias malignas ginecológicas (Cáncer de cuello uterino y vulva) y carcinoma de mama (60).

La mitomicina C en combinación con otros quimioterápicos como bleomicina y cis-platinum se utilizan en el tratamiento del cáncer del cuello uterino avanzado. Lejárcegui JA, X. Cot y Iglesias X (1988) llevaron a cabo la infusión intraarterial como tratamiento primario en el cáncer del cuello uterino en estadio avanzado limitado a la pelvis, observando en el estudio histológico islotes de tejidos desvitalizados con infiltrado inflamatorio y una reducción del tamaño tumoral, después de la quimioterapia, lo que permitió en muchas ocasiones llevar a cabo el tratamiento quirúrgico (61).

La European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Gynecological Cancer Group Study llevaron a cabo un estudio en fase II de la combinación de mitomicina C y cis-platino en el cáncer de cuello uterino diseminado, demostrando la actividad antitumoral de este tratamiento en este tipo de cáncer (62).

Osvopat I y cols. (2009) demostraron que la combinación de mitomicina C y vinblastina era un régimen activo en las pacientes tratadas previamente por cáncer de mama (63).

Una nueva aportación de las plantas como es la curcumina puede mejorar el tratamiento con mitomicina C en el cáncer de mama. La curcumina es un compuesto natural derivado del rizoma *Curcuma Longa*, con una actividad demostrada biológica anticancerígena y que tiene la capacidad de reducir la quimioresistencia a través de la regulación de la apoptosis mediada por Bcl-2 en células similares a las células madre del cáncer de mama (64).

Dentro de los distintos tipos de tumores, los sólidos con zonas de hipoxia presentan los mayores inconvenientes para su resolución. Debido a estas circunstancias, muchos científicos apuestan por el uso de bacterias y por sus formas de resistencia, los esporos. El efecto antitumoral, hoy en día, de estas bacterias pueden modificarse genéticamente para expresar agentes inmunoterapéuticos, al infiltrar la región tumoral hipóxica y necrótica (65).

Entre las bacterias utilizadas para esta finalidad está el *Clostridium sporogenes*, una bacteria anaeróbica con forma de bastoncillo que produce endosporas y se encuentra en el suelo.

Diferentes investigadores han comprobado las ventajas del empleo de esporas bacterianas (*Clostridium Novyi-NT*), por alcanzar zonas en condiciones de hipoxia, en donde el efecto antitumoral se basa en la producción de enzimas hidrolíticos (proteasas, nucleasas y lipasas) y, en competición entre la bacteria y la célula neoplásica por los nutrientes (66). Actualmente mediante modificaciones del genoma, se han podido suprimir los genes perjudiciales e insertar diversos genes y plasmidos terapéuticos de acción selectiva en el tumor, y por último pueden

combinarse con otros tratamientos (COBALT, Combination Bacteriolytic Therapy). El uso combinado de esporos con radioterapia y quimioterapia permite, en primer lugar, disminuir la dosis de radiación, ya que no es necesario que la radiación destruya las células hipóxicas, que serían atacadas por el clostridium. Las células menos activas mitóticamente son destruidas por el clostridium y las más activas lo serían por la quimioterapia. Abedi-Jafari y cols (2022) llevaron a cabo un estudio en donde se demostró en la experimentación animal (ratones) la actividad oncolítica de las esporas Novyi-NT intratumorales en el cáncer de mama (67).

El sorangium cellulosum es una mixobacteria que se encuentra en suelos, heces de animales y corteza de los árboles. Son productoras de epotilonas, descubiertas por Hofle y colaboradores en 1993 (68).

La ixabepilona es un análogo semisintético de la epotilona B, un compuesto químico natural producido por sorangium cellulosum (69).

Al igual que Taxol, Ixabepilona actúa para estabilizar los microtúbulos (70, 71). Es muy potente, capaz de dañar las células cancerosas en concentraciones muy bajas y retiene la actividad en los casos en que las células tumorales son insensibles a los fármacos tipo taxanos.

El 16 de octubre de 2007, la FDA de los EE.UU. aprobó la ixabepilona para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico agresivo que no responde a las quimioterapias disponibles en la actualidad.

Ixabepilona, en combinación con capecitabina, ha demostrado eficacia en el tratamiento de cáncer de mama metastásico o

localmente avanzado en pacientes después del fracaso de una antraciclina y un taxano (72).

La bleomicina es un agente antitumoral, antibiótico y antivírico aislado por Umezawa y cols. por primera vez en 1962 a partir del *Streptomyces verticillus* (73). Este compuesto actúa produciendo roturas en la doble hélice del DNA, lo que da lugar a que la célula detenga su ciclo celular y muera por apoptosis (74).

La bleomicina se utiliza en combinación con etopósido y cisplatino para el tratamiento del cáncer de ovario en la variedad de células de la granulosa (75). Así mismo, la combinación de bleomicina con cisplatino y vinblastina se utiliza en el cáncer de ovario variedad endodermal sinus tumor (76). En referencia al tratamiento del cáncer de cuello uterino avanzado y recurrente se ha utilizado la combinación de bleomicina e ifosfamida (77).

La bleomicina en combinación con otros quimioterápicos como mitomicina C y cis-platinum se ha utilizado, como hemos mencionado anteriormente en el tratamiento del cáncer del cuello uterino avanzado (61).

De la pechblenda al tratamiento del cáncer ginecológico con radium

La pechblenda es un mineral de composición compleja, con la presencia de varios metales raros como el uranio y el radio. Marie Curie descubrió el radio y el polonio a partir de la pechblenda de Joachimstahl, en la República Checa. También existen otros yacimientos importantes como el del Gran Lago del Oso en los territorios del Noroeste del Canadá, en donde se encuentra la pechblenda en grandes cantidades asociadas a la plata. María Curie comenzó a trabajar en el tema de su investiga-

ción de su tesis doctoral, basada en los trabajos del físico Henri Becquerel, que había descubierto en 1886 las propiedades del mineral para emitir radiaciones propias del uranio (78). Este tema despertó la curiosidad del matrimonio Curie, y ambos decidieron que era un excelente tema para una tesis. Marie se preguntaba si habían otras sustancias capaces de emitir rayos Becquerel y basó su tesis en la respuesta a esta hipótesis. Para ello, incluyó en su análisis dos materiales con alta proporción de uranio, como era la pechblenda y la calconita, planificando nuevos experimentos midiendo la cantidad de electricidad del aire ionizado por el uranio.

Se utilizó para ello el electrometro inventado por Pierre que medía estas corrientes eléctricas en el aire bombardeado por las radiaciones de uranio. Demostró que la pechblenda presentaba una actividad cuatro veces superior a la del uranio y dedujo que en este material deberían encontrarse otras sustancias radioactivas diferentes y de mayor actividad que el uranio. Y no se equivocaba...

Existían grandes dificultades a superar. La cantidad de pechblenda necesaria era enorme y muy cara. El principal centro de extracción se encontraba en Bohemia y la pechblenda era considerada un desecho que se apilaba en las cercanías de las minas de uranio. De alguna manera pudieron negociar la compra de varias toneladas del mineral y que pudiera ser enviada a la Facultad Municipal de Química y Física Industrial de París.

La primera fase del proceso consistía en separar 20 kg. de desechos de pechblenda, lavarlos, eliminar las impurezas visibles, triturarlos, disolverlos, purificarlos, cristalizarlos, volviendo a repetir el proceso y repetir la cristalización. El resultado fue que los residuos eran más radioactivos que la pechblenda inicial. Su

radioactividad era cuatro veces más intensa que la que surgía de su contenido en uranio (79)

A finales de 1898 Marie logra aislar después de exhaustos métodos de purificación y cristalización, otra sustancia, con una actividad de un millón de veces superior a la del uranio, a la cual denominó radio.

A esta altura de las experimentaciones, Marie y Pierre empezaron a sufrir el efecto de las radiaciones a las cuales se habían expuesto. La fatiga y los dolores se atribuían al reumatismo, pero el dolor más intenso se presentaba en la punta de los dedos.

Pierre y Marie, llegaron con su trabajo a descubrir que las intensidades de las radiaciones emitidas por el radio podían medirse por la corriente eléctrica cuya valoración estaba relacionada con la intensidad de la radiación, proporcional a la cantidad en la muestra estudiada. A partir de este momento, Marie acuñó la palabra "radioactividad" (80).

Deciden presentar estos resultados en la Academia de Ciencias Francesa, pero, como no eran miembros de ella, el primer comunicado fue leído por Gabriel Lippmann, en 1898. Este trabajo se tituló "rayos emitidos por los compuestos de uranio y torio". Poco tiempo después Marie descubre una sustancia a la que llamó "polonio", en honor a su tierra natal. En esta ocasión el informe sobre su descubrimiento lo presentó en la Academia Henry Becquerel.

En 1902 el radio fue aislado por Marie Curie y André Debierne como metal puro mediante la electrolisis de una solución de cloruro de radio usando un cátodo de mercurio, en una atmósfera de hidrógeno (81).

El cirujano estadounidense Robert Abbe (1851–1928) fue el primero en utilizar radio en el tratamiento del carcinoma cervical (1910). Gösta Forsell (1876–1950) en Estocolmo aplicó radio en casos inoperables de carcinoma de cuello uterino (1912) y notificó la curación clínica en varios casos. Forsell presentó el método de Estocolmo para el tratamiento del carcinoma de cuello uterino en 1914. Pronto se dio cuenta de la necesidad de cooperar con cirujanos capacitados en operaciones ginecológicas y centralizar el tratamiento en unos pocos hospitales. Se le pidió a James Heyman (1882–1956) que cooperara y, junto con Forsell, desarrollaron aún más el método de tratamiento de Estocolmo. Este fue el comienzo de Radiumhemmet. Después de un discurso de James Heyman en Gotemburgo (1927), se decidió que todos los casos de carcinoma del cuello uterino en Suecia, independientemente de la edad o la operatividad, deberían ser remitidos para irradiación primaria (82).

Gilbert Flecher y Luis Delclos diseñaron aplicadores para la aplicación del radium en el cáncer del cuello uterino con la finalidad de mantener de forma estable la relación del radium con las zonas a irradiar, con una mejor distribución de la dosis y una mejor protección para la vejiga y el recto (83).

En 1920 el radium fue utilizado por primera vez en el tratamiento conservador del cáncer de mama por el cirujano Geoffrey Keynes del St. Bartholomew's, London, consiguiendo una supervivencia equivalente a la mastectomía radical de Halsted, introducida en 1896. Keynes comparó esta técnica con el Halsted, cuando escribe "son innecesarias las operaciones drásticas debiendo ser eliminadas, y el hecho que muchas mujeres puedan conservar su pecho, produce una gran mejoría en el proceso psicológico de su enfermedad (84).

Inicialmente este tratamiento se aplicaba de forma manual, se colocaba la fuente utilizando las manos, con la guía del tacto y los ojos. Un paso importante fue la aparición en los años cincuenta, como hemos mencionado anteriormente, de los equipos de carga diferida remota que permite la colocación del material radioactivo de manera automática y controlada, evitando la exposición a las radiaciones del personal médico (85, 86).

En conclusión, el tratamiento de tumores ginecológicos con braquiterapia se centra en los cánceres de cuello uterino, vagina y endometrio (87).

El mar como fuente de fármacos. La farmacia bajo el mar

Muchos organismos marinos son un arsenal de productos químicos que emplean para fines defensivos o sociales. Debido a esto, las formas de vida de estos organismos marinos constituyen una forma importante de compuestos bioactivos, que están implicados actualmente en el descubrimiento de nuevas drogas para tratar diversas enfermedades. Se han descubierto miles de compuestos, muchos de los cuales están siendo evaluados en diversos ensayos biológicos en el campo de la oncología. Los avances tecnológicos han permitido determinar la estructura molecular y llevar a cabo la síntesis de algunos de ellos, como el Haloven y Yondelis, los cuales ya forman parte del mercado farmacológico. Por todo ello resulta prioritario el conocimiento de la diversidad marina y su conservación, para que de esta forma se puedan proteger moléculas de posible interés en el futuro (88).

Los tunicados del Caribe y las esponjas de Madagascar son algunos de los organismos marinos en los que se han inspirado

los investigadores de PharmaMar para lograr potentes medicamentos contra el cáncer. Esta firma española, con más de 30 años de existencia entre sus objetivos tiene el lograr financiación para obtener nuevas moléculas contra cáncer de pulmón, ovario, mieloma múltiple y sacar adelante las que aún están en fase preclínica.

Los equipos de buceo de PharmaMar se sumergen hasta 100 mts. de profundidad buscando organismos invertebrados como: tunicados, esponjas, moluscos y equinodermos, de los que luego se obtendrán fármacos oncológicos. Estos equipos realizan de 7 a 8 expediciones al año y recogen muestras a mano, casi todas en el denominado triángulo de la biodiversidad, entre los océanos Pacífico e Índico. No obstante, en su colección de organismos los hay de todos los mares del mundo.

Por todo lo cual, el medio marino produce el principal recurso para encontrar muchos productos naturales con diversos mecanismos de acción (89).

Los estudios preclínicos sobre citotoxicidad llevados a cabo en el Instituto Nacional del Cáncer de EEUU indicaron que aproximadamente un 1% de las muestras marinas testadas mostraron potencial antitumoral frente al 0,1% de las muestras terrestres (90).

FÁRMACOS MARINOS CONTRA EL CÁNCER GINECOLÓGICO Y DE MAMA	
Trabectedina (ET-743): Yondelis	Carcinoma de ovario recurrente
Mesilato de eribulina: Halaven	Cáncer de mama avanzado Her-2 (-)
Joruna funebris: Zalypsis	Cáncer cuello uterino y endometrio M1
Conus magus: Ziconotide	Analgésico mayor potencia morfina

Tabla 4

El interés por los productos naturales marinos apareció más tarde que en el caso de los terrestres, debido en parte a la necesidad de nuevos descubrimientos y avances en la tecnología, como es el buceo científico, que son necesarios para poder adentrarse en el mundo marino y recolectar organismos (91).

En las últimas décadas los estudios sobre los productos naturales marinos se han centrado principalmente en microorganismos, esponjas, corales y otros invertebrados marinos. Sin embargo, a pesar de la existencia de un gran número de nuevas entidades químicas aisladas, muchas de ellos, a pesar de tener una actividad biológica pronunciada, la mayor parte no superaron los ensayos preclínicos y sólo muy pocos han sido comercializados como productos farmacéuticos (92).

Dentro de nuestra área de interés debemos de destacar dos de los medicamentos marinos que tienen una actividad anticancerígena ginecológica y mamaria como son la Trabectedina (Yondelis) y la Eribulina (Haloven).

Hay que destacar que Trabectedina (Yondelis) es un medicamento que no presenta ninguna modificación respecto a la molécula natural original, mientras que otras sufren alguna optimización en diferentes etapas de su desarrollo.

Trabectedina (Yondelis, ET-743) es un alcaloide aislado del tunicado marino caribeño *Ecteinascidia turbinata*. Es el primer anticancerígeno marino que ganó la aprobación de la Unión Europea para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos (STB) y el cáncer de ovario recurrente, siendo aprobado por la FDA en octubre de 2015 (93).

Respecto al hábitat y distribución de *E. Turbinata*, hay que decir que se extiende a lo largo de las aguas cálidas y poco pro-

fundas del Golfo de México, la Costa Este de Florida, las islas Bermudas y el Caribe, los arrecifes frente a las Islas Carolinas y en el Mediterráneo (94).

En 1996 se llevó a cabo una síntesis total del compuesto, sin embargo la cantidad de material obtenido no fue suficiente para suplir las necesidades del desarrollo clínico. Por este motivo en 1997, Pharmamar se decantó por el desarrollo de la acuicultura de la *E. Turbinata* como el principal suministro de trabectedina para llevar a cabo los estudios preclínicos y clínicos. En tan solo un año se produjeron aproximadamente 80 toneladas métricas de biomasa (95).

El trabectedin se une al ADN en el surco menor. Esta unión al ADN cambia la conformación natural provocando una flexión del mismo hacia el surco mayor, por lo cual las hebras de ADN son incapaces de replicarse causando la muerte celular (96). Además existe una interacción con proteínas nucleares adyacentes que interfieren con varios factores de transcripción y vías de reparación del ADN (97). Además, combina también su actividad citotóxica directa con una capacidad de modificar el microambiente tumoral, con efectos inmunomoduladores potentes, siendo selectivamente citotóxico frente a monocitos y macrófagos asociados a tumores. Inhibe también la producción de mediadores proinflamatorios y angiogénicos, lo que induce cambios en el microambiente tumoral que contribuyen a la actividad antitumoral. Esta oportunidad de combinar la actividad citotóxica directa con una capacidad de modificar el microambiente tumoral es especialmente atractiva terapéuticamente para un amplio espectro de tumores (98).

Trabectedina ejerce una actividad antiproliferativa *in vitro* e *in vivo* contra una variedad de células tumorales incluyendo el sarcoma de partes blandas, de cáncer de mama, pulmón,

ovario y melanoma. Los ensayos clínicos en fase III realizados en 672 pacientes con cáncer de ovario recurrente previamente tratados, mostraron beneficios estadísticamente significativos y clínicamente relevantes para el tratamiento combinado de trabectedina con doxorubicina liposomal pegilada (DLP) (99, 100, 101). La comercialización de trabectedina (Yondelis) fue aprobada en Europa en 2009 para pacientes con cáncer de ovario recurrente y sensibles al cisplatino.

A mediados de la década de los ochenta fueron descubiertas las propiedades antitumorales de un organismo de los mares del Japón, la *Halichondria Okadai*, modelo a partir de la cual se sintetizó la eribulina (Haloven), por el laboratorio japonés Eisai, participando en su síntesis Melvin Yu, Wanjun Zheng y Boris M. Seletsky (102).

El principio activo de Haloven, la eribulina es similar a una sustancia anticancerosa llamada halicondrina B que se encuentra en la esponja marina *Halichondria Okadai* (103).

En su mecanismo de acción la eribulina se une a una proteína de las células llamada "tubulina", impidiendo la división y la propagación de las de las células cancerosas. Provoca por lo tanto un bloqueo de la mitosis, inhibiendo la fase de crecimiento de los microtúbulos, produciendo el secuestro de la tubulina (Bloqueo del ciclo celular G2/M por disrupción de los husos mitóticos y en última instancia da lugar a la apoptosis celular después del bloqueo mitótico prolongado) (104).

Eribulina, es por lo tanto un novedoso agente antitubulina utilizado en pacientes con cáncer de mama avanzado Her-2 negativo. Es el tratamiento de preferencia para las pacientes resistentes a tratamientos previos con terapia basada en antraciclinas y/ o taxanos, según el resultado del estudio EMBRACE (105, 106).

Zalypsis es un alcaloide relacionado con un compuesto natural marino jorumycina aislada del *Jorunna Funnebris*. Su mecanismo de acción es debido a la rotura del ADN cuando se intercala en él y el ciclo celular se detiene en fase S y promueve la apoptosis de las células tumorales (107).

Zalypsis fue evaluado en un ensayo clínico fase II, llevado a cabo en EEUU, en pacientes con cáncer metastásico o avanzado del cuello uterino y endometrio que habían sido tratados previamente con quimioterapia (108).

En el campo de la analgesia para pacientes oncológicos aparece en la escena el caracol del mar asesino, *Conus Magus*. Ziconotide es el equivalente sintético de un conopeptido hidrófilo venenoso que produce el *Conus Magus*, caracol marino que vive en el Pacífico y que consigue la paralización de sus víctimas al inyectarles el veneno a través de un conducto a modo de arpón. Ziconotide se trata por lo tanto de la forma sintética del omega-conopeptido del *Conus Magus*, cuya acción consiste en el impedir la liberación de neurotransmisores, lo que produce una inhibición de la transmisión del impulso nociceptivo en el asta posterior medular, lo que lo convierte en un potente y efectivo medicamento contra el dolor (mil veces más potente que la morfina); además posee la ventaja de que no provoca conductas adictivas (109).



❧ CONCLUSIÓN

Árboles mágicos, plantas ornamentales, bacterias de nuestro suelo, minerales radioactivos y esponjas marinas de vivos colores, nos ofrecen la oportunidad de poder tratar con mejores resultados a nuestras pacientes femeninas sufrientes de su proceso oncológico.

En la mayoría de ocasiones no disponemos de forma directa para su aplicación del fármaco procedente de todos estos elementos, pero si podemos utilizar los derivados de los procesos de semisíntesis a partir de los mismos e incluso los sintetizados en el laboratorio gracias a disponer de su fórmula estructural.

La unión de los amantes del tejo al pie de la catedral, debe ser el emblema de nuestro estandarte, en la lucha contra el cáncer, en donde estén representados la enfermedad y su tratamiento, en un abrazo simbólico, que conlleva la esperanza y confianza en la curación.



❖ REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diaz TE. Tejos y tejadas: un patrimonio natural y cultural que debemos conservar y proteger. Peña Santa. Revista del Grupo de Montaña Peña Santa 2010; 6: 72-82
2. Santiago González A y Santiago González B. Botánica: Curiosidades, Historias y Leyendas. Ed. Jardín Botánico de Castilla La Mancha 2013; 1: 13
3. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant Antitumor agents. VI. The isolation and structure of Taxol®, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc.* 1971; 93:2325–2327.
4. Wani M. C and Horwitz S. B. Nature as a Remarkable Chemist: A personal Story in the Discovery and Development of Taxol. *Anticancer Drugs* 2014; 25(5): 482-487
5. Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly in vitro by Taxol. *Nature.* 1979;277 (5698):665–7.
6. Horwitz SB. Taxol (paclitaxel): mechanism of action. *Annals of Oncology : Official journal of the European Society for Medical Oncology* 1994, 5 Suppl 6:53-6
7. Xiao H, Verdier-Pinard P, Fernandez-Fuentes N, Burd B, Angeletti R, Fiser A, Horwitz SB, Orr GA. Insights into the Mechanism of Microtubule Stabilization by Taxol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:10166–10173.
8. Lim T L, Goh B H, Lee W-L. Taxol: Mechanisms of action against cancer, an update with current research. *Chemistry, Anticancer Actions and Current Biotechnology* 2022; 47-71

9. Holton R.A, Somoza C, Kim H, B, Liang F, Biediger J, Boatman P. D, Shindo M, Smith C.S, Kim S. First total synthesis of taxol.1. Functionalization of the B ring. *J. Am. Chem. Soc.* 1994; 116(4): 1597-1598
10. Schwab C L, English D. P, Roque D. M. and Santin A. D. Taxanes: Their impact on Gynecologic Malignancy. *Anticancer Drug* 2014; 25(5): 522-535
11. McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB, Grumbine FC, Ettinger DS, Armstrong DK, Donehower RC. Taxol: A Unique Antineoplastic Agent with Significant Activity in Advanced Ovarian Epithelial Neoplasms. *Ann Intern Med.* 1989;111(4):273-9.
12. Kampan N. C., Madondo M.T, McNally O.M., Quinn M. and Plebansky M. Paclitaxel and Its Evolving Role in the Managemet of Ovarian Cancer. *Biomed Res Int* 2015; 2015:413076
13. Bree E, Rosing H, Michalakis J, et al. Intraperitoneal chemotherapy with taxanes for ovarian cancer with peritoneal dissemination. *EJSO European J of Surgical Oncology* 2006; 32(6): 666-670
14. Willson M L, Burke L, Ferguson T, Ghersi D, Nowak A, Wilcken. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 2019(9): CD004421
15. Nabholtz J M, Gligorov J. The role of taxanes in the treatment of breast cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2005; 6(7): 1073-94
16. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastello J-P, Weaver C, Tomiak E, Al-Tweigen T, Chap L, Juhos E et al. Adjuvant Docetaxel for Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2302-2313

17. Lui M, Liu S, Yang L & Wang S. Comparison between-paclitaxel and solvent-based taxanes as neoadjuvant therapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2021; 21:118
18. Miele E, Spinelli G P, Miele E, Tomao F, Tomao S. Albumin-bound formulation of paclitaxel (Abraxane ABI-007) in the treatment of breast cancer. *Int J Nanomedicine* 2009; 4:99-105)
19. Pérez-Herrero E. y Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015; 93: 52-79.
20. Liu M, Liu S, Yang L. Comparison between nab-paclitaxel and solvent-based taxanes as neoadjuvant therapy in breast cancer. A systematic review and meta-analysis . *BMC Cancer* 2021; 21(118): 1-13
21. Skubnik J, Svobodová V, Rumi T and Rimpelová S. Vincristine in Combination Therapy of Cancer: Emerging Trends in Clinics. *Biology (Basel)* 2021; 10(9): 849
22. Dhyani P, Quispe C, Sharma E et al. Anticancer potential of alkaloides: a key emphasis to colchicine, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine and vincamine. *Cancer Cell International* 2022; 22(206)
23. Zhang H and Zhang Y. Application of vincristine and cisplatin combined with intensity-modulated radiation therapy in the treatment of patients with advanced cervical cancer. *Am J Transl Res* 2021; 13(12): 13894-13901
24. Green JA, Slater AJ, Campbell IR and Kelly V. Advanced breast cancer: A randomized study of doxorubicin or mitoxantrone in combination with cyclophosphamide and vincristine. *Breast Cancer Research and Treatment* 1996; 39: 155-163

25. Deng L, Zhang J, Wu T, Lawrie TA. Combination chemotherapy for primary treatment of high-risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 31(1): CD005196
26. Newman DJ, Crogg GM, Snader KM. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. *J Nat Prod* 2003; 66: 1022-37
27. Zakon S. Discovery of podophyllum resin. *Arch Dermatol Syphilol* 1952; 65: 620-2
28. Maatouk I. History of podophyllin. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 1105
29. Kaplan IW. Condylomata acuminata. *New Orl Med Surg J.* 1942; 94: 388-95
30. Von Krogh G. Condyloma acuminata 1983; an update review. *Sem Dermatol* 1983; 2:109-29
31. Von Krogh G. Podophyllotoxin for condyloma acuminatum eradication. *Acta Derm Venereol Suppl* 1981; 98: 1-48
32. Guerram M, Jiang ZZ, Zhang LY. Podophyllotoxin a medicinal agent of plant origin: Past, present and future. *Chin J Nat Med* 2012; 10: 161-9
33. Lejárcegui JA. Historia natural de la infección por papilomavirus y verrugas genitales. En: *Papilomas anogenitales. Condilomas acuminados y patología benigna.* Ed: Pere Fusté i Brull. *Euromedice Vivactis*, Badalona 2016; cap 3: 41-54
34. MacRea W, Towers GHN. Biological activities of Lignans. *Phytochemistry* 1984; 23: 1207-20
35. Hande KR, Etoposide. Four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1514-21
36. Le T, Hopkins L, Baines KA, Rambout L and Fung-Kee-Fung M. Prospective evaluation of weekly topotecan in recu-

- urrent platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *International J of Gynecological Cancer* 2008; 18(3): 428-431
37. Arcamone F, Cossinelli G, Fantini G et al. Adriamycin, 14-hidroxydaunomycin. A New Antitumor Antibiotic from *S. peuceetius* var. *caesius*. *Biotechnol Bioeng* 1969; 11: 1101-1110
 38. Di Marco A, Gaetani G, Scorpinato B. Adriamycin (WSC-123,127): A New Antibiotic with Antitumor Activity. *Cancer Chemotherapy Reports* 1969; 53: 33-37
 39. Mamparler RL, Karon M, Siegel SE, Avila F, Effect of Adriamycin on DN, RNA and Protein Synthesis in Cell-Free Systems and intact cells. *Cancer Research* 1976; 36: 2891-2895
 40. Frederick CA, William LD, Ughetto G, van der Morel GA, Boom JH, Rich A, Wang HA. Structural comparison of Anticancer Drug-DNA complexes: Adriamycin and Daunomycin. *Biochemistry* 1990; 2538-2549
 41. Pigram WS, Fuller W, Hamilton LD. Stereochemistry of intercalation: Interactivation of Daunomycin with DNA. *Nature New Biology* 1972; 235: 17-19
 42. Hortobagyi GN, Developments in Chemotherapy of Breast Cancer. *Cancer* 2000; 88(12 suppl.): 3073-9
 43. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(19): 3107-14
 44. O'Shaughnessy J. A. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2003; 4(5): 318-328
 45. Samantha D. Surendra Nath Sehgal. A pioneer in rapamycin discovery. *Indian Journal of Cancer* 2017; 54(4): 697-698

46. Hobby G, Clark R, Woywodt A. A treasure a barren island: the discovery of rapamycin. *Cinical Kidney Journal* 2022; 15(1): 1971-1972
47. Murugan A K. Review mTOR: Role in cancer, metastasis and drug resistance. *Seminars in Cancer Biology* 2019; 59: 92-111
48. Melo A C, Paulino E, Garces A H I. A Review of mTOR Pathway in Gynecologic Cancer. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 4809751
49. Husseinzadeh N, Husseinzadeh H D. mTOR inhibitors and their clinical application in cervical, endometrial and ovarian cancers: a critical review. *Gynecol Oncol* 2014; 133(2): 375-81
50. Hortobagy G. N. Everolimus Plus Exemestane for the Treatment of Advanced Breast Cancer: A Review of Subanalyses from BOLERO-2. *Neoplasia* 2015; 17(3): 279-288
51. Lejárcegui J.A. Enfermedad Trofoblástica. En: González Merlo y cols. *Oncología Ginecológica*. Ed. Salvat 1991; 309-378
52. Lejárcegui J.A. Enfermedad Trofoblástica Gestacional. En: González-Merlo J. *Obstetricia* ed. 6ª, Elsevier Masson, Barcelona 2013; 5: 346-61
53. Lejárcegui J.A. Neoplasia Trofoblástica Gestacional. En: *Cursos Clinic de Formación Continuada en Obstetricia y Ginecología*. Ginecología Oncológica, Barcelona 2014; 403-422
54. Aura C, Landofi S, Lejárcegui Fort J. A, Molina R, Ordi J. Tumor trofoblástico epiteliode de presentación en la posmenopausia. *Prog Obstet Ginecol* 2007; 50(2): 116-20
55. Lurain J.R. Gestational trophoblastic disease II: Classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(1): 11-8

56. May T, Goldstein D.P, Berkowitz R. S, Current Chemotherapeutic Management of Patients with Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Chem Res Pract.* 2011; 1-12
57. Rodriguez N, Goldstein D. P, Berkowitz R.S. Treating gestational trophoblastic disease. *Exp Op Pharmacother.* 2010; 1-1358.
58. Turan T, Karakay O, Tulunay G., Boron N., Koc S., Bozok S., Kose M. Results with EMA-CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(3): 1432-8
59. Sugawara R, Hata T. Mitomycin, a new antibiotic from *Streptomyces*.II. Description of the strain. *J Antibiot (Tokyo) Ser. A.* 1956; 9: 147-151
60. Kathman L, Beyer U, Melhorn G, Thiel FC, Strnad V, Fasching PA, Lux MP. Mitomycin C in patients with gynecological malignancies. *Onkologie* 2010; 33(10): 547-57
61. Lejárcegui JA, Cot X, Lailla JM, Tarrats A, Davi E, Ausin J, Marquez M, Jou P, Guix B, González Merlo J and Iglesias X. Intraarterial infusion as a primary treatment in cancer of uterine cervix limited to the pelvis. *Eur J Gynaecol Oncol* 1988; 9(5): 403-409
62. Wagenaar HC, Pecorelli S, Mangioni C, van der Burg ME, Rotmensz N, Anastasopoulou A, Zola P, Veenhof CH, Laccave AJ, Neijt JP, van Oosteron AT, Eihorn N, Vermoken JB. Phase II study of mitomycin C and cisplatin in disseminated, squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Gynecological Cancer Group Study. *Eur J Cancer* 2001; 37(13): 1624-8

63. Ospovat I, Siegelmann-Danieli N, Grenade T, Hubert A, Hamburger T, Peretz T. Mitomycin C and Vinblastina: an active regimen in previously treated breast cancer patients. *Tumori* 2009; 95(6): 683-6
64. Zhou QY, Lu YY, Sun Y, Lu YY, Zhang H, Chen QL, Su SB. Curcumin reduces mitomycin resistance in breast cancer stem cell by regulating Bcl-2 family-mediated apoptosis. *Cancer Cell Int* 2017; 17:84
65. Rodriguez González B, Ruiz Lencioni E, Romero Jimenez L y Cutuli de Simón T. Esporos bacetrianos para el tratamiento del cáncer. *Revista Complutense de ciencias Veterinarias* 2012; 6(2): 81-104
66. Kizaka-Kondoh S, Inoue M, Harada H, Hiraoka M. Tumor hypoxia: A target for selective cancer therapy. *Cancer Sci* 2003; 94(12): 1021-1028
67. Abedi-Jafari F, Abdoli A, Pilehchian R, Soleimani N, Hosseini SM. The oncolytic activity novyi nontoxic spores in breast cancer. *Bioimpact* 2022; 12(5): 405-414
68. Hofle G. The epothilones: an outstanding family of anti-tumor agent. General aspects. *Fortschr Chem Org Naturst* 2009; 90:5-28
69. Goodin S. Ixabepilone a novel microtubule-stablizing agent for the treatment of metastatic breast cancer. *An J Health Syst Pharm* 2008; 65(21): 2017-26
70. Lopus M, Smiyun G, Miller H, Oradjev E, Wilson L, Jordan M.A. Mechanism of action of ixabepilone and its interactions with the betaIII-tubulin isotype. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2015; 76(5): 101-24
71. Deuduluri N, Swain SM, Ixabepilone for treatment of solid tumors : a review of clinical data. *Experet Opin Investig Drugs* 2008; 17(3): 423-35

72. Thomas E, Gomez HL, Li RK. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol* 2007; 25(33): 5210-7
73. Umezawa H, Ishizaka M, Kimura K, Iwanaga J, Takenchi T. Biological studies on individual bleomycine, *J Antibiot (Tokyo)* 1968; 21(10): 592-602
74. Mazzei T. Chemistry and mechanism of action bleomycin. *Chemioterapia* 1984; 3(5): 16-9
75. Pautier P, Gutierrez-Bonnaire M, Rey A, Sillet-Bach I, Chevreau C, Kerbrat P, Morice P, Duvillard P and Lhomné C. Combination of bleomycin , etoposide and cisplatin for treatment of advanced ovarian granulosa cell tumors. *International J Gynecological Cancer* 2008; 18(3): 446-52
76. Davis TE, Loprinzi CL, Buchler DA. Combination chemotherapy with cisplatin, vinblastine and bleomycin for endodermal sinus tumor of the ovary. *Ginecologic Oncology* 1984; 19(1): 46-52
77. Highley MS, Samandas N, Ziras N, Morgan MM, Hill ME, Stein R, Barker S, Coleman RE, Blake PR, Morris D, Slevin ML, Wiltshaw E, Harper PG. A phase II study of ifosfamide and bleomycin advanced or recurrent cervical carcinoma. *International J of Gynecological Cancer* 1996; 6(4): 323-327
78. Becquerel AH. Sur les radiations invisibles **émises** par les corps phosphorescents. *CR Acad Paris* 1896; 122: 501-503
79. Curie P, Curie M, Bémont. Sur una nouvelle substance fortement radioactive contenue dans la pechblende. *CR Acad Paris* 1898; 127:1215-1217
80. Muñoz Páez A. Marie Sklodowska-Curie y la radioactividad. *Educ. Quim.* 2013; 24(2): 224-228
81. Curie M., Debierne A, Sur le radium métallique. *CR Acad Paris* 1910; 151; 523-525

82. Hellman K, Hellström AC and Pettersson BF. Uterine cervix cancer treatment at Radiumhemmet: 90 year's experience. Time trends of age, stage, and histopathology distribution. *Cancer Med* 2014; 3(2): 284-292
83. Delclos L, Fletcher GH, Sampiere V and Grant WH. Can the Fletcher gamma colpostat system be extrapolated to other systems? *Cancer* 1978; 41: 970-79
84. Keynes G. The radium treatment of carcinoma of the breast. *Br J Surg* 1932; 19: 415-80
85. Guix B, Lejárcegui JA, Guix R y cols. Avances en curiterapia ginecológica. *Toko-Ginecología Práctica* 1984; 43: 305-311
86. Guix B, Lejárcegui JA, Guix R y cols. Irradiación intracavitaria con la técnica de carga diferida a control remoto y fuentes de alta actividad. *Radiología* 1988; 30(7): 430-437
87. Lejárcegui JA. Fundamentos del tratamiento oncológico ginecológico. En Iglesias J, Vanrell JA y Cabero L: *Manual de Obstetricia y Ginecología para pregraduados*. Ed Masson-Salvat 1994; 575-581
88. Laborda AJ, San Sebastián MM. Drogas marinas : la fauna marina como fuente de compuestos antitumorales. *Ambio Ciencia* 2015; 34-51
89. Simmons T.L., Adrianasolo E, McPhail K, Flatt P and Gerwick, W.H. Marine natural product as anticancer drugs. *Mol Cancer Ther*, 2005; 4(2): 333-342
90. Munro M.H.G., Blunt J. W., Dumdei E.S., Hicford S. J. H., Lill R.E., Shangxiao L., Batter C.N. and Duckworth A.R. The discovery and development of marine compounds pharmaceutical potential. *J Biotechnol* 1999; 70: 15-25
91. De la Calle F. Fármacos de origen marino. *Treballs de la SCB* 2007; 58: 141-155

92. Gerwick W and Moore B.S. Lessons from the past and charting the future of marine natural products drug discovery and chemical biology. *Chemistry and Biology* 2012; 19(1): 85-98
93. Mayer A.M.S., Glaser K.B., McIntosh J. M., Newman D.J., Potts B.C. and Shuster D.E. The odyssey of marine pharmaceuticals: a current pipeline perspective *Trends in Pharmaceutical Sciences* 2010; 31: 255-265
94. Carballo J.L. Distribución de *Ecteinascidia Turbinata* (Ascidiacea: Perophoridae) en los manglares de la Península del Yucatán, México. *Revista de Biología Tropical* 2000; 48(2-3): 365-369
95. Fajarningsih N.D. An emerging marine biotechnology: Marine drug discovery. *Squalens* 2012; 7(2): 88-98
96. Foyette J, Coquard I.R, Albert L, Ranchère D, Boyle H. and Blay J.Y. ET-743: A novel agent with activity in soft tissue sarcomas. *Oncologist* 2005; 10(10): 827-832
97. Hurley L.H. and Zewail-Foote M. The antitumor agent ecteinascidin 743: Characterization of its covalent DNA adducts and chemical stability. *Adv Exp Med Biol* 2001; 500: 289-299
98. D'Incalci M. Trabectedin mechanism of action: what's new? *Future Oncology* 2013; 9: 5-10
99. Le Cesne A., Youine A., Blay J., Delage S., Mahe R.G., Misset J., Frantelo P., Nieto A. and Jiao J.J. A retrospective pooled analysis of trabectedin safety in 1132 patients with solid tumors treated in phase II clinical trials. *Investigational New Drugs* 2012; 30: 1193-1202
100. Casado A., Callata H.R., Manzano A., Marquina G., Alonso T., Gajete P., Sotelo M., Cabezas S., Fernández C. and Diaz-Rubio E. Trabectedin for reversing platinum resistance

- and resensitization to platinum in patients with recurrent ovarian cancer. *Future Medicine* 2018; vol.15, nº 3
101. Villamuci A, A, Tavella K, Vannini L., Rossi V., Nobil S., Amunni G., Mazzei T., Mini E. Trabectedin in combination with pegylated liposomal doxorubicin in patients with ovarian cancer. *Molecular and Clinical Oncology* 2018; 1729: 635-639
 102. Bauer A. Story of Eribulin Mesylate: Development of the Longest Drug Synthesis. *Synthesis of Heterocycles in Contemporary Medicinal Chemistry. TOPICS* 2016;44:209-270
 103. Melvin J, J. Yu, Zheng W, Seletsky B.M, Littlefield B. A, Kishi Y, Chapter 14-Case History Discovery of Eribulin (Haloven), a Halichondrin B Analogue that Prolongues Overall Survival in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Annual Reports in Medical Chemistry* 2011; vol 46: 227-241
 104. Jordan M.A, Kamath K, Manna T, Okonneva T, Miller H. P, Dovic C, Littlefield B and Wilson L. Synthetic holicandri E7389 is suppression of microtubule growth. *Mol Cancer Ther* 2005; 4(7): 1086-1095
 105. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F et al. 4 th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer. *Ann Oncol* 2018; 29(8): 1634-57
 106. Cortés J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum J L, Vahdot L. T, Petrakove K et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients openlabel randomized study. *The Lancet* 2011; 377(97-69): 914-23
 107. Petek BJ and Jones RL. PM00104 (Zalypsis): A Marine Derived Alkylating Agent. *Molecukes* 2014; 19(8): 12328-12335

108. Martin L., Krasnen C., Rutledge T., Ibañez M., Fernández-García E., Kahatt C., Gómez C., Gomez M., McMeekin S. Phase II study of weekly PM00104 (Zalypsis) in patients with pretreated advanced/metastatic endometrial or cervical cancer. *Med Oncol* 2013; 30:1- 4
109. Calvo-Mosquera G, González-Cal A, Martínez-Nieto GA, Pita-Pardo L, Calvo-Rodríguez D, Primucci CJ, Duarte-Bermudez BP. Un "veneno" para el dolor. El ziconotide. *Farmacéuticos de Atención Primaria (FAP)* 2012; 10(3): 63-67



❖ PUBLICACIONES EN REVISTAS Y CAPÍTULOS DE LIBROS DEL AUTOR RELACIONADOS CON EL TEMA

Tratamiento con quimioterapia alquilante en el carcinoma de ovario. Lailla JM, Lejárcegui JA, Pahisa J y cols. *Toko-Ginecología Práctica* 1983; 42: 503-510

Cisplatino y hexametilmelamina en el tratamiento del cáncer epitelial de ovario. Lailla JM, Lejárcegui JA, Pahisa J y cols. *Acta Ginecológica* 1986; Vol XLIII, 43:27-33

Segunda laparotomía en el cáncer de ovario. Ausin J y Lejárcegui JA. *Acta Ginecológica* 1986; 43: 515-520

Cáncer de ovario. Iglesias J, Davi E, Guix B, Lejárcegui JA y cols. En González-Merlo y cols: *Oncología Ginecológica*. Ed Salvat 1991; 309-378

Quimioterapia con platino asociado a ciclofosfamida y hexametilmelamina en el cáncer de ovario. Canto MJ, Torné A, Pahisa J, Lejárcegui JA y cols. XIX Reunión de Oncología Ginecológica Oncológica y Patología Mamaria. Publicado en Abstracts. Madrid, España 1995

HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. Molina R, Escudero JM, Augé JM, Filella X, Foj L, Torné A, Lejárcegui JA, Pahisa J. *Tumour Biol* 2011; 32(6): 1087-95

Fiabilidad de los métodos complementarios en el diagnóstico de la extensión del cáncer de ovario. Lailla JM, Pahisa J, Lejárcegui JA y cols. *Toko-Ginecología Práctica* 1983; 42: 449-454

Inmunoescintigrafía con el anticuerpo monoclonal OC-125 para la detección y seguimiento de los carcinomas de ovario. Lejárcegui J A, Guix B, Guix R y cols.. *Acta Ginecológica* 1987; Vol XLIV, 290-294

Carcinoma epitelial del ovario. Lejárcegui JA. En: *Casos Clínicos en Obstetricia y Ginecología*. Ed: Balasch J. 1990; 97-103

Predictive value of CA125 and CT scan in the follow-up of ovarian cancer. Canto MJ, Pahisa J, Vives A, Torné A, Garrido J, Lejárcegui JA y cols. 9 th International Meeting of Gynaecological Oncology ESGO 9Publicadso en Abstracts Book, 162, Knokke, Bélgica 1995

Tratamiento con quimioterapia alquilante en el carcinoma de ovario. Lailla JM, Lejárcegui JA y cols. II Reunión Nacional de Oncología Ginecológica. Publicado en Abstracts de la Reunión Madrid, España 1982

La trascendencia de la enfermedad trofoblástica. Lejárcegui J A. *Avances en Ginecología y Obstetricia* 1984; 65-91

Tumor Trofoblático epitelioide de presentación en la posmenopausia. Aura C, Landolfi S, Lejárcegui JA, Molina R, Ordi J. *Progresos en Obstetricia y Ginecología* 2007; 50:116-20

La enfermedad trofoblástica. Lejárcegui J.A. En *González-Merllo: Ginecología*. Ed. Salvat 1977 y 1980

Metástasis vaginal en una enfermedad trofoblástica. Lejárcegui JA. En Balasch: Casos Clínicos en Obstetricia y Ginecología. Ed. Salvat 1990; 326-331

Enfermedad trofoblástica. Lejárcegui JA. En Iglesias J, Vanrell JA y Cabero L: Manual de Obstetricia y Ginecología para pregraduados. Ed Masson-Salvat 1994

Enfermedad trofoblástica gestacional. Lejárcegui JA. En González-Merlo J y cols: Oncología Ginecológica 2ª edición. Ed Masson 2000

Enfermedad Trofoblástica Gestacional. Lejárcegui JA. En: Obstetricia 6ª ed. Ed: González-Merlo J, Lailla Vicens JM, Fabre González y González Bosquet E: Elsevier Masson 2013; cap 25: 346-361

Tratamiento médico de la neoplasia trofoblástica gestacional y embarazo ectópico. Ros C, Castelo-Branco C, Lejárcegui JA. Ginemedicum, publicaciones Permanyer 2010; 49-57

Neoplasia Trofoblástica Gestacional. Lejárcegui JA. En: Cursos CLINIC de Formación Continuada en Obstetricia y Ginecología: Ginecología Oncológica 2014; 403-422

Enfermedad trofoblástica. Lejárcegui JA. En González-Merlo y cols: Oncología Ginecológica. Ed Salvat 1991; 283-294

Is MRI helpful in evaluating the response of cervical cancer to neoadjuvant chemotherapy? Vives A, Castelo-Branco C, Iglesias X, Tomás X, Palombo H, Pahisa J, Lejárcegui JA, Salvador A, Puig-Tintoré L. Acta Obstet Gynecol Scand 1995; 74(6):467-71

Intraarterial infusion as a primary treatment in cancer of uterine cervix limited to the pelvis. Lejárcegui JA, Cot X, Lailla JM, Tarrats A, Davi E, Ausin J, Marquez M, Jou P, Guix B, Gonzalez-Merlo, Iglesias X.. Eur J Gynaecol Oncol 1988; 9(5): 403-9

La infusión quimioterápica intraarterial como tratamiento primario en el cáncer del cuello uterino limitado a la pelvis. Lejárcegui J A, Cots X, Lailla JM y cols. Estudio piloto. Acta ginecológica 1987; 44: 198-202

Inyección intralinfática de quimioterapia en el cáncer ginecológico. Tarrats A, Lailla JM, Lejárcegui J A y cols. Neoplasia Oncológica Multidisciplinaria 1988; 5(2): 55-60

La infusión quimioterápica intraarterial como tratamiento primario en el cáncer del cuello uterino, limitado a la pelvis. Lejárcegui JA, Cots X, Lailla JM, Tarrats A, Davi E, Iglesias X. VII Reunión Anual de la Sección de Oncología Ginecológica de la SEGO. Publicado en Resúmenes Comunicaciones Bilbao, España 1987

Resultados anatomopatológicos de la infusión quimioterápica intralinfática en el carcinoma del cuello uterino. Jou P, Márquez M, Lejárcegui JA, Ausin J, Cot X y cols. VII Reunión Anual de la Sección de Oncología Ginecológica SEGO. Publicado en Resúmenes Comunicaciones. Bilbao, España 1987

La infusión quimioterápica intraarterial como tratamiento primario en el cáncer del cuello uterino, limitado a la pelvis. Lejárcegui JA, Cots X, Lailla JM, Tarrats A, Davi E, Iglesias X. VII Reunión Anual de la Sección de Oncología Ginecológica de la SEGO. Publicado en Resúmenes Comunicaciones Bilbao, España 1987

Resultados anatomopatológicos de la infusión quimioterápica intralinfática en el carcinoma del cuello uterino. Jou P, Márquez M, Lejárcegui JA, Ausin J, Cot X y cols. VII Reunión Anual de la Sección de Oncología Ginecológica SEGO. Publicado en Resúmenes Comunicaciones, Bilbao, España 1987

Intraarterial infusion chemotherapy as a primary treatment in cancer of uterine cervix limited to the pelvis. Iglesias J, Cot X, Lailla JM, Lejárcegui JA y cols. Second International Congress on Neo-Adjuvant Chemotherapy. Publicado en Abstracts del Congreso, Paris, Francia 1988

Intralymphatic Chemotherapy in gynecological cancer. Davi E, Tarrats A, Lailla JM, Lejárcegui JA y cols. Second International Congress on Neo-Adjuvant Chemotherapy. Publicado en Abstracts Book Congress, Paris, Francia, 1988

Intralymphatic chemotherapy in gynaecological cancer. Cot X, Iglesias X, Lejárcegui JA, Lailla JM, Davi E, Ausin J y cols. First International Congress on Neo-adjuvant Chemotherapy, Paris, Francia 1985

Quimioterapia neo-adyuvante en el carcinoma escamoso del cuello uterino. Davi E, Jou P, Lejárcegui JA, y cols IX Reunión Anual de la Sección de Prevención de Cáncer Genital. Publicado en Abstracts. Santiago De Compostela, España 1990

Historia natural de la infección por papilomavirus y verrugas genitales. Lejárcegui JA. En: Papilomas anogenitales. Condilomas acuminados y patología benigna. Ed: Pere Fusté i Brull. Euromedice Vivactis, Badalona 2016; cp 3: 41-54

Avances en curiterapia ginecológica. Guix B, Lejárcegui JA, Guix R y cols. Toko-Ginecología Práctica 1984; 43: 305-311

Irradiación intracavitaria con la técnica de carga radioactiva diferida a control remoto y fuentes de alta actividad. Guix B, Lejárcegui JA, Guix R y cols. Radiología 1988; 30.7:430-437

Recidiva de un carcinoma del cuello uterino. Lejárcegui JA. En Balasch J: Casos Clínicos en Obstetricia y Ginecología. Ed. Salvat 1990; 431-435

Treatment of stages I and II breast cancer by limited surgery and radiation boost to the tumor bed using iridium-192. Experience in 92 patients controlled during 4 years. Guix B, Guix R, Lejárcegui JA, Bule C, Viñas E, Guix JR. Med Clin (Barc) 1987; 88(12): 481-5

Cáncer de mama. Zanón G, Márquez M, Casanova L, Guix B y Lejárcegui JA. En González-Merlo y cols: Oncología Ginecológica. Ed Salvat 1991; 379-542

Fundamentos del tratamiento oncológico ginecológico. Lejárcegui JA. En Iglesias J, Vanrell JA y Cabero L: Manual de Obstetricia y Ginecología para pregraduados. Ed Masson-Salvat 1994; 575-581

Exeresis and brachytherapy as salvage treatment for local recurrence after conservative treatment for breast cancer: results of a ten-year pilot study. Guix B, Lejárcegui JA, Tello JI, Zanón G, Henriquez I, Finestres M, Martínez A, Fernández-Ibiza J, Quinzanos L, Palombo P, Encinas X, Guix I. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 78(3): 804-10

Tratamiento radioquimioterápico combinado en los estadios localmente avanzados del cáncer de mama. Guix B, Lejárcegui JA y cols. IV Reunión de la AERO, Alicante, España 1988; Abstracts de la Reunión,40

Tratamiento conservador del cáncer de mama. Resultados a 20 años con sobreimpresión del lecho tumoral mediante braquiterapia. Guix B, Finestres F, Tello JI, Martínez A, Henríquez I, Lejárcegui JA. XX Reunión Nacional Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Sede de la Reunión Hospital Valle de Hebron Barcelona, Barcelona 2001

Irradiación intraoperatoria. Resultados preliminares. Algara M, Prats M, García I, Álvarez M, Modolell A, Lejárcegui JA, Guix B. 33º Congreso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Vigo, España 2014

Comparisson between boost with VMAT and Targit for Breast Cancer. García I, Algara M, Prats M, Tello JI, Ulla M, Álvarez M, Lejárcegui JA, Rocchi A, Gutierrez D y Guix B. XVIII Congreso SEOR, Valencia, España 2015

Target Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer the experience of Institut IMOR. García I, Algara M, Prats M, Tello JI, Ulla M, Álvarez M, Lejárcegui JA, Rocchi A, Gutierrez D and Guix B. 10º Zeiss IntraBeam System User Meeting. Mannheim, Germany 2016



Discurso de contestación

Excm. Sr. Dr. Camil Andreu Castelo-Branco i Flores

Sr. President, companys acadèmics, familiars del
Dr. José Antonio Lejárcegui, Senyores i Senyors:

És per a mi, no només un honor sinó també un plaer, poder fer aquesta contestació al discurs d'entrada a la nostra Acadèmia del Dr José Antonio Lejárcegui, de fet sempre conegut pels més propers com Lejar, donat que ens uneix una llarga amistat. Tot i això, el nostre, amic Lejar, és un cas ben estrany doncs tot i haver estat companys a l'Hospital Clínic durant forces anys (tot just al 1986 vaig entrar de resident i tu ja hi eres), no va ser fins que vàrem compartir la coordinació de l'assignatura al Departament d'Obstetrícia i Ginecologia a la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona a les mateixes dependències de l'Hospital Clínic del carrer de Casanova allà per 2007 quan va forjar-se una amistat de la qual em puc enorgullir.

El meu discurs tindrà, com s'espera en aquestes ocasions, dues parts: la primera per glossar els mèrits del Dr. Lejárcegui i la segona comentar alguns aspectes de la seva conferència.

El Dr Lejárcegui, actualment tot i gaudir d'una merescuda jubilació és un home inquiet i roman ben actiu en la recerca i l'ensenyament com veurem al llarg d'aquest discurs. Va ser Professor titular d'Obstetrícia i Ginecologia de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona a l'Hospital Clínic on també va ser Consultor d'Oncologia Ginecològica. Va obtenir la llicenciatura al 1965, tot just quan jo començava a anar a l'escola amb 4 anys i pantalons curts, i al 1975 ja era doctor amb tots els honors, es a dir cum laude.

Al llarg de la seva trajectòria va ocupar càrrecs professionals, docents i científics que amplament avalen la seva admissió en aquesta Reial Acadèmia.

Així va passar per diversos graus acadèmics: Professor Ajudant (1970-1974), Professor Encarregat de curs (1974-1975), Professor Adjunt d'Universitat (1975-1985) fins arribar a Professor Titular de Obstetrícia i Ginecologia (1985-2011).

També i continuant la seva vocació docent més enllà dels murs de la facultat va ser Coordinador de Docència del Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia i Tutor de Metges Residents a l'Hospital Clínic (1990-1996).

Però la seva activitat com he comentat a l'inici encara no s'ha aturat i es un col·laborador permanent del Màster de Sexologia Clínica i Salut Sexual des de que vaig ser anomenat director del mateix.

La seva preocupació pels malalts oncològics i desig de millora el va portar a anar a formar-se al millor lloc disponible en el seu entorn assistencial i així durant 10 anys consecutius va destinar un mes a fer estades Texas Cancer Institute del M.D. Anderson Hospital de Houston, Texas (1979-1989)

Sobre la seva participació a Societats científiques cal fer esment a la seva activitat dins de la Societat Espanyola de Ginecologia i Obstetrícia, la SEGO, on va exercir de membre vocal de la seva junta directiva. També a casa nostra, a la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears ha estat implicat en tasques de gestió sent President de la Secció d'Oncologia Ginecològica. A nivell internacional ha estat Numerari del Club Carcinologie Marsella, de la World Association for Gynecological Cancer i

representant de l'estat espanyol a la European Organization for Treatment of Trophoblastic Diseases (EOTTD Group).

En l'àmbit de la recerca: El Dr Lejárcegui amb més de 350 conferències i ponències ha tingut una extensa participació a Congressos i Simposis tant Nacionals com Estrangers. Ha desenvolupat línies de recerca sobre la Fisiopatologia del coll de l'úter, fisiopatologia de l'endometri, patologia de la vulva, malaltia trofoblàstica (de la qual ha estat un referent nacional i internacional, infusió quimioteràpica intraarterial, marcadors tumorals, cirurgia conservadora i irradiació en pacients afectes de càncer de mama. Tot un ample ventall d'interessos dins de l'oncologia ginecològica. I aquesta activitat de recerca s'ha vist reflectida també en una activitat de transferència important amb més de 115 publicacions en revistes Internacionals, nacionals i capítols de llibres.

Finalment no vull oblidar els premis i reconeixements que el Dr Lejárcegui ha rebut al llarg de la seva trajectòria i entre aquests especialment el Premi a l'Excel·lència Professional del Col·legi de Metges de Barcelona(2008), i també el seu reconeixement com Soci d'Honor de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (2016); Soci d'Honor ACM de Catalunya y Balears; i el Premi Mediterráneo de Excelencia (2018). Sense cap mena de dubte un fitxatge imprescindible per a aquesta acadèmia.

Ara, amb el permís del Sr. President, passaré a comentar alguns aspectes de la conferència que ens ha donat sobre productes de la terra i de la mar contra el càncer ginecològic i mamari.

La presentació del Dr Lejárcegui ens ha mostrat com la natura ens ofereix una gran diversitat de productes procedents

del món vegetal, microorganismes del terra, minerals i éssers marins que presenten accions contra el càncer, tot i que alguns d'ells no s'han arribat a fer servir a la pràctica mèdica. Alguns compostos per problemes de tolerància i en d'altres per eficàcia reduïda. Tot i això algunes d'aquestes molècules rebutjades han servit com a base per a aconseguir agents menys tòxics i més potents.

L'actor principal de la dissertació del Professor Lejárcegui i guanyador de l'Òscar al millor producte natural antitumoral és el teix. El teix ens l'ha definit com l' "arbre de la vida i de la mort" i seguint la metàfora cinematogràfica vull recordar una pel·lícula d'un director barceloní, Juan Antonio Bayona " Un monstre em ve a veure" a partir de l'obra original de Patrick Ness. En aquest llargmetratge un vailet de 13 anys que te la seva mare greument malalta d'un càncer de mama és turmentat per un malson on la església a prop de casa seva s'esfondra i ell cau en un forat i un altre persona s'agafa a ell per a no caure també. Una nit es desperta del malson per veure com el gran teix de prop l'església es transforma en un monstre que s'acosta a la seva casa i li parla. El Monstre li explicarà tres històries durant les seves properes reunions, després de la qual cosa el noi ha de contar al Monstre una quarta a canvi.

A la primera història del Monstre, un príncep s'escapa de la seva madrastra, la suposada reina malvada, amb la seva núvia, però després mata la núvia adormida sota un teix i converteix la reina en un boc expiatori perquè la gent plena d'ira la faci fora. A mesura que la condició de la mare empitjora, en noi es muda amb la seva àvia. Després de fer malbé en atac d'ira un valuós rellotge de la seva àvia, el Monstre torna a aparèixer i explica la seva segona història: un rector de cor dur prohibeix a un apotecari extreure remeis d'un vell teix, només autoritzant-lo a fer-ho per tractar els seus fills si emmalalteixen. No obstant això, el

apotecari no pot ajudar-lo, i el Monstre comença a destruir la casa del rector com a càstig. El noi s'uneix amb entusiasme a la destrucció, però arriba a descobrir que ha delmat la sala d'estar de la seva àvia. La seva àvia, encara que amarga, no el castiga.

La salut de la mare empitjora i els metges recorren a un tractament final amb teix. El noi al saber-ho implora el Monstre que guareixi la seva mare però això no és cosa que ell pugui fer. A l'escola, un company que li feia bulling diu que ja no el molestarà més perquè "ja no el veu". El monstre apareix i explica la història d'un home invisible que no ho volia ser. Amb el suport del Monstre, ataca a al fustigador i l'estomaca de valent tant que l'acaba duent a l'hospital. Per a sorpresa d'ell, la directora s'absté de castigar-lo doncs comprèn la situació del noi. Quan queda clar que la seva mare morirà, corre cap el teix, on explica al Monstre el malson, i veu ara que era la seva mare qui penjava amb ell. El noi finalment admet que sempre havia sospitat que la seva mare no sobreviuria i en secret esperava que morís aviat, cosa que l'omple de culpa. El Monstre li diu que realment no volia que la seva mare morís, sinó simplement que acabés amb el seu patiment. Al llarg d'aquesta pel·lícula es tracten totes les fases de com ens enfrontem al dol: negació (això no em pot estar passant a mi), ira (per què a mi), negociació (esperança de posposar el desenllaç en el temps), depressió (per què seguir, lluitar,..si el final és cert) i acceptació (això ha de passar, no puc evitar-ho cal que em prepari per a això).

I com ens ha recordat el Dr Lejárcegui, els taxans (Taxol, Docetaxel y Cabazitaxel) són una eina actual i molt útil en el tractament de diferents càncers com mama, ovari i pulmó.

Del món vegetal també en treiem profit d'altres plantes i flors com la Vinca o Catharanthus roseus, d'on obtenim fàrmacs tan coneguts com la vincristina, vinblastina, i la vinorelbina,

el pomer de maig o ipecacuana de la carolina, conegut científicament com *Podophyllum peltatum*, d'on s'obté la podofilotoxina, i l'arbre de la felicitat, el *Camptotheca acuminata*, d'on obtenim dos quimioteràpics el irinotecan i el Topotecan

Un altre compost vegetal, avui dia de gran ús a la cuina és la curcuma. La curcumina és un compost natural derivado del rizoma *Curcuma Longa*, amb propietats antiinflamatòries i anticancerígenes utilitzada com coadjuvant en el tractament amb mitomicina del càncer de mama i cada cop més protagonista a la cuina i pel·lícules com *Today's Special*.

Però la natura és generosa i també el terra ens ofereix substàncies com s'ha encarregat de recordar-nos el Professor Lejárcegui. Així diferents ceps de bacteris del gènere *Streptomyces*, que podríem anomenar com el gran benefactor, produeixen la adriamicina, la rapamicina, l'actinomicina D, la bleomicina i la mitomicina, fàrmacs tots ells utilitzats en el tractament de diverses neoplàsies ginecològiques encara avui dia. D'aquestes molècules vull destacar la rapamicina, i pels que tinguin accés a una subscripció a la revista *Nature*, recomano la lectura del article de Matt Kaeberlein i Brian Kennedy, «Ageing: A midlife longevity drug?», on demostren que la rapamicina administrada amb el menjar es capaç d'allargar la vida dels rosegadors, obrint pas així a una nova sèrie de fàrmacs antienvelliment. La natura és meravellosa! També el cinema ha fet grans obres sobre Rapa Nui i els seus secrets de com documentals dels que you tube n'és ple o pel·lícules d'acció com *Rapa Nui* dirigida per Kevin Reynolds a 1994.

Entre els bacteris amb un rol en el tractament antitumoral també destaca el *Clostridium sporogenes*, un bacteri anaeròbic. La combinació d'espores amb radioteràpia i quimioteràpia afavoreix disminuir la dosis de radiació i amb això els seus efectes

adversos doncs les cèl·lules hipòxiques son destruïdes pel clos-tridium i les més actives per la quimioteràpia.

Al llarg de la seva xerrada també ens ha parlat de minerals com la pechblendia d'on s'obté el Radi i el Poloni i ens ha explicat, de més a més de la història de Pierre i Marie Curie, com aquestes substàncies han passat a ser part de l'armamentari habitual de l'abordatge terapèutic de moltes neoplàsies. I si en voleu saber més de la vida d'aquests dos pilars de l'origen de la radioteràpia podeu veure la pel·lícula dirigida per Marjane Satrapi al 2019 basada en la biografia de Madam Curie.

I el Dr Lejárcegui ha finalitzat la seva dissertació en el mar, l'origen de la vida,

L'interès pels productes naturals marins va aparèixer més tard que en el cas dels terrestres, degut en part a la necessitat de nous descobriments i avenços en la tecnologia, com és el capbussament científic, que són necessaris per poder endinsar-se al món marí i recol·lectar organismes. En les darreres dècades, els estudis sobre els productes naturals marins s'han centrat principalment en microorganismes, esponges, corals i altres invertebrats marins. Tot i això, malgrat l'existència d'un gran nombre de noves entitats químiques aïllades, moltes d'elles, malgrat tenir una activitat biològica pronunciada, la major part no van superar els assaigs preclínic i només molt pocs han estat comercialitzats com a productes farmacèutics. Però també es força interessant saber que alguns animals marins com els taurons no pateixen aquesta malaltia. I tot i seguint el fil cinematogràfic voldria recomanar-vos la lectura de "Un món de déus i monstres" (<http://www.centropc.com/un-mundo-de-dioses-y-monstruos-cine-y-biotecnologia/>) un article a la web sobre cinema i biotecnologia i la visió de la pel·lícula deep blue see.

Dins la nostra àrea d'interès cal destacar dos dels medicaments marins que tenen una activitat anticancerígena ginecològica i mamària com són la Trabectedina (Yondelis) i l'Eribulina (Haloven) que s'obtenen el primer d'un tunicat marí caribeny *Ecteinascidia turbinata* i el segon de l'esponja marina *Halichondria Okadai* procedent dels mars de Japó utilitzant-se respectivament en el tractament del càncer d'ovari i de mama avançats. Interessant pels cinèfils visionar la pel·lícula de 1953 dirigida per Robert Webb "Duelo en el fondo del mar" on dues famílies de pescadors s'enfronten com mostescos y capuletos per la recol·lecció de preuades esponges marines.

Per finalitzar, vegetals, bacteris, minerals, èssers marins,... les dades presentades en la seva dissertació d'admissió pel Dr Lejárcegui ens obren els ulls a la natura qui ens ofereix eines per a tractar les nostres pacients

He dit.



PUBLICACIONES DE LA REAL ACADEMIA
EUROPEA DE DOCTORES

Publicaciones



Revista RAED Tribuna Plural





CAMIL ANDREU CASTELO-BRANCO i FLORES, MD, MSc, PhD. És Catedràtic de Ginecologia i Obstetrícia i director del Departament de Cirurgia i Especialitats Medicoquirúrgiques. És el responsable de l'Endocrinologia Ginecològica i del Grup de Treball de Sexologia Clínica així com coordinador de docència de l'Hospital Clínic de Barcelona. Es va graduar a la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, llicenciant-se el 1985 i obtenint menció del premi Extraordinari de Llicenciatura. Posteriorment va doctorar-se al 1999 obtenint el premi extraordinari de doctorat. Va realitzar la seva formació com obstetra i ginecòleg a l'Hospital Clínic, on va entrar com metge resident fins a arribar a assolir la màxima categoria de la promoció professional.

El 1988, encara com a resident va fundar la primera unitat de menopausa en un hospital públic català i la segona de tot l'estat espanyol i des de llavors aquesta institució s'ha convertit en un de centres de referència per a la menopausa i l'endocrinologia ginecològica. La unitat progressivament va anar ampliant la seva activitat sent pionera en tècniques quirúrgiques de reconstrucció d'anomalies mullerianes sent actualment un centre de referència on es deriven pacients de tot l'estat per a resoldre anomalies del desenvolupament complexes. Va ser també seguir l'estela en la incorporació de la cirurgia mínimament invasiva a la Cirurgia ginecològica formant part de l'abordatge habitual de molts pacients actualment.

La seva activitat també té a veure amb la sexologia clínica, sent el director del màster de Sexologia Clínica des del 2016 i havent creat un postgrau per a no metges en Sexologia i Educació Sexual aquell mateix any.

Ha escrit més de 450 articles originals i revisions a revistes nacionals i internacionals indexades (70% a revistes del primer i segon quartil, Factor d'Impacte →575 índex h: 42), la majoria al camp de l'endocrinologia ginecològica i la sexologia clínica. Ha estat professor convidat i donat conferències a nacionals i internacionals havent estat anomenat Professor lliure de la Universitat de Buenos Aires. Ha estat receptor de nombroses beques de investigació, tant públiques (dels Ministeris de Educació i Sanitat) com a privades (de la Indústria) i ha donat més de 534 conferències en reunions científiques nacionals i internacionals. És autor o col·laborador de més de 232 obres amb ISBN relacionades amb l'especialitat.

“Mis pacientes no me enseñaron cómo morir, sino como vivir”.

Elisabeth Kübler-Ross (1926-2004)

“Nadie puede construir un mundo mejor sin mejorar a las personas. Cada uno debe trabajar para su propia mejora”.

Marie Curie (1867-1934)

José Antonio Lejárcegui Fort

1914 - 2023

Colecció Reial Acadèmia Europea de Doctors



**Generalitat
de Catalunya**



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE EDUCACIÓN, CULTURA
Y DEPORTE