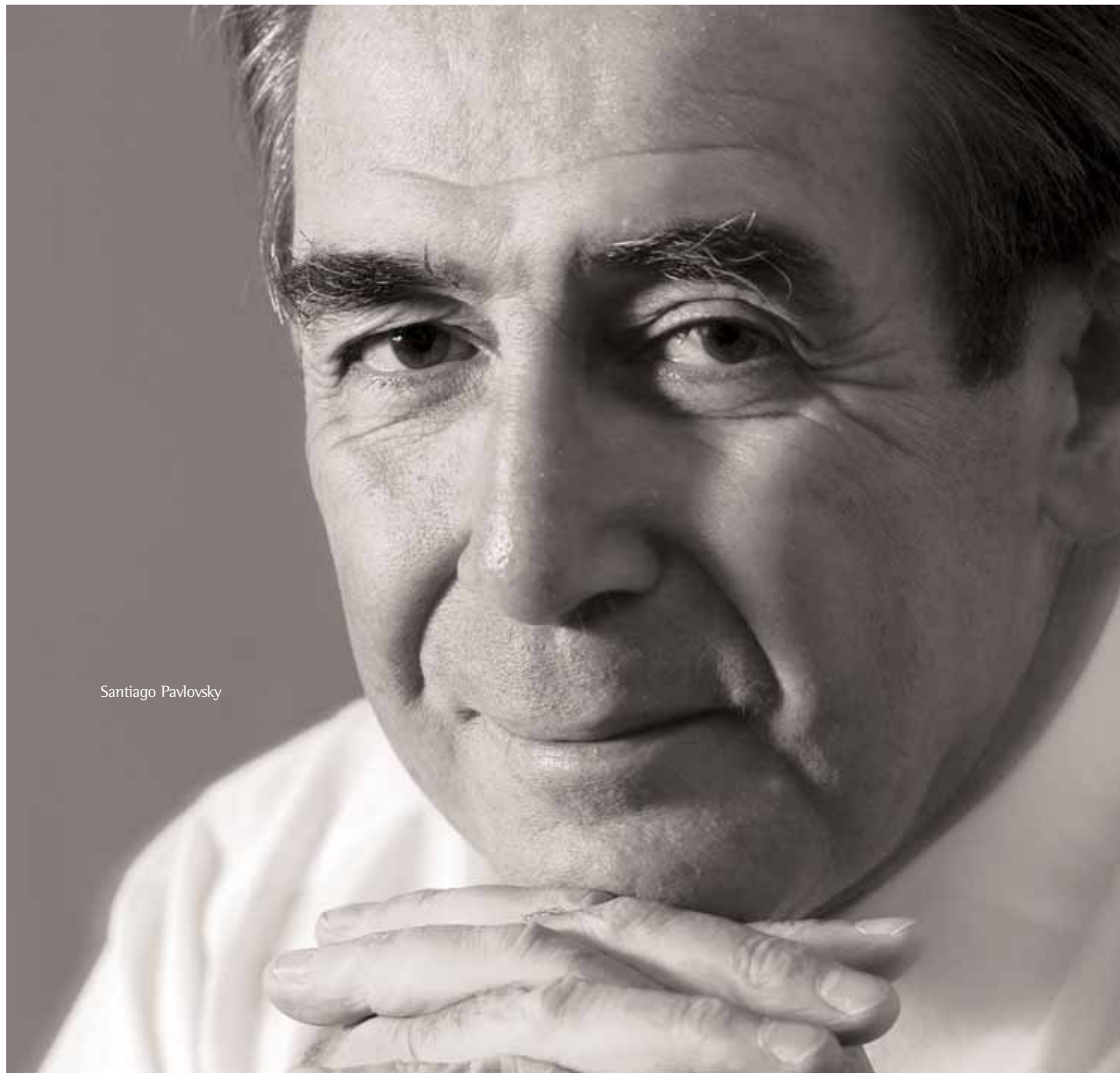


Cancerworld

Education & knowledge through people & facts

SPECIAL ISSUE Noviembre 2005



Santiago Pavlovsky

→ Santiago Pavlovsky: destino, no dinastía → La investigación de drogas contra el cáncer en Latinoamérica → Eduardo Cáceres Graziani: la cirugía del cáncer es una filosofía → Guillermo Chantada: en búsqueda de un lenguaje universal

Santiago Pavlovsky

destino más que dinastía

→ Peter McIntyre

Dr. Santiago Pavlovsky, Director Médico de Fundaleu, y fundador del Grupo Cooperativo en el Tratamiento de Hemopatías Malignas en Latinoamérica, ha visto una mejora espectacular en el futuro de sus pacientes desde sus inicios junto a su padre en el área de enfermedades de la sangre. Cree que su hija Astrid, verá aún mayores progresos durante su carrera oncológica.

Por cierto que Santiago Pavlovsky recuerda al primer adulto que curó de leucemia; los médicos más renombrados siempre recuerdan sus primeros éxitos. Aunque no todos siguen prestando un significativo interés en su primer paciente, 37 años después.

Fue en 1968. A los 27 años de edad, el Dr. Pavlovsky, recientemente llegado de Europa a la Argentina donde había completado una beca, apenas tenía un par de años más que su paciente. Para aquel joven muchacho, de 23 años, que estaba recién casado, el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda debe haber sonado como una sentencia de muerte.

Lo único que le pidió a su paciente fue que evitara que su mujer quedara embarazada durante el tratamiento de quimioterapia, algo que sin embargo, no sucedió. Mientras avanzaba el tratamiento, el Dr. Pavlovsky y la familia esperaban preocupados por ver qué pasaría con el padre y el bebé.

Todo terminó bien y gracias a sucesivos tratamientos la enfermedad remitió por completo.

Además, su esposa tuvo un bebé sano. La pareja tuvo cuatro niños luego de haber completado el tratamiento. Pavlovsky dice: “He seguido su caso durante todos estos años. Lo veo al menos una vez al año. Nunca tuvo una recaída. Es el primer paciente adulto que vi curado.”

Fundaleu (Fundación de Lucha para combatir la Leucemia), de la cual Santiago Pavlovsky es Director Médico en Buenos Aires, fue fundada por su padre, Alfredo. Su idéntico hermano gemelo (Miguel), es también un destacado hematólogo en Argentina, y su hija, Astrid actualmente trabaja a su lado.

Santiago Pavlovsky se estremece ante la idea de una dinastía. El está tan orgulloso de haber disuadido a su hijo (un exitoso economista) de seguirlo en la medicina, como de que su hija haya elegido ese camino. “Dinastía no, probablemente destino”, dice con una sonrisa.

Su fuerte sentido de familia está acompañado de un compromiso con el internacionalismo. Si no se comparte información, ningún centro logrará que un número suficiente de pacientes alcance el mejor tratamiento, asegura.



Dr. Santiago Pavlovsky (sentado a la mesa) con su equipo de doctores, enfermeras, científicos y técnicos en Fundaleu, Buenos Aires. De pie, sobre su hombro izquierdo, su hija Astrid

La cooperación internacional puede quizás reflejar también una historia familiar. Su abuelo, Alejandro Pavlovsky, nació en Rostov, a orillas del Río Don, sobre lo que es actualmente el límite Ruso con Ucrania. A fines del siglo XIX, a la edad de 18 años, Alejandro se reunió con sus hermanos y hermanas en Argentina.

Existe aún una rama francesa de la familia. Algunos de ellos se dedicaron a la producción de vino. Una hermana de su abuelo estudió medicina en París pero pasó un año como estudiante de medicina colaborando en la lucha contra el brote de fiebre amarilla en la Argentina.

Alejandro Pavlovsky trabajó en el sector

público en Buenos Aires y se casó con una mendocina, quien desafortunadamente murió al dar a luz a su décimoprimer hijo.

El padre de Santiago, Alfredo, era el hijo número diez de esos once hermanos, y sufrió el destino de los hijos más chicos en las grandes familias, usando la ropa de sus hermanos durante toda su infancia. El primer traje que tuvo se lo compraron para su graduación como médico.

Su hermano mayor, Alejandro, que ya era un reconocido cirujano, tomó a Alfredo bajo su ala y le costó sus estudios universitarios. Alfredo se graduó en la Universidad de Buenos Aires en 1931, convirtiéndose en un famoso

“Si no se comparte información, no se logrará
que sus pacientes alcancen el mejor tratamiento”



Compitiendo en Argentina con sus dos caballos cruza árabes

pionero en la citología de los ganglios linfáticos. Su tesis de Doctorado en Medicina sobre el tema fue todo un éxito, haciéndolo merecedor de un premio de alta jerarquía en Argentina.

“Su idea fue diferenciar un ganglio linfático por tuberculosis, algo muy común, de un ganglio linfático afectado por una enfermedad maligna. Ambos ganglios eran muy similares, pero tan solo en apariencia externa. En esos tiempos, la especialidad no estaba realmente organizada. Mi padre comparó con un microscopio lo que él veía con lo que decían los patólogos en sus informes, hasta que pudo diferenciarlos basándose en lo que podía ver.”

“Envió su tesis a un prestigioso hematólogo italiano de la época, el Dr. Alfredo Ferrata ‘el padre de la hematología italiana’ quien quedó tan impresionado que le solicitó permiso para incluir un nuevo capítulo dedicado a la punción aspirativa de ganglios linfáticos en su libro de hematología, editado en 1936. Esa fue la razón por la cual mi padre se hizo tan conocido por su trabajo.”

Ese fue un paso muy importante en el diagnóstico, en tiempos en los que el pronóstico para adultos y niños con linfoma era muy precario. Él fue uno de los fundadores de la Sociedad Internacional de Hematología en París, después de la guerra, y en 1954 fue Presidente del Cuarto Congreso Internacional de Hematología en Mar del Plata, Argentina.

Alfredo y su esposa, María, tuvieron cinco hijos. Del segundo embarazo, en 1941, nacieron gemelos idénticos, Santiago y Miguel. Fueron a la escuela juntos, aprendieron a montar a caballo juntos y se han metido en líos juntos. Santiago recuerda que han intercambiado clases engañando a las maestras.

Ambos se graduaron como médicos en la Universidad de Buenos Aires y ambos se especializaron en la hematología. La diferencia relevante en sus carreras fue que Miguel trabajó sobre la coagulación, la trombosis y enfermedades vasculares, mientras que Santiago se especializó en las enfermedades malignas hematológicas.

Una vez graduado, Santiago empezó a trabajar con su padre, que era el Director del Instituto de Investigaciones Hematológicas de la Academia Nacional de Medicina en Argentina. Conoció a Tatiana, con quien luego se casó. Ella era secretaria de una importante compañía internacional. Sus abuelos habían inmigrado de Rusia, dejando su ciudad cerca de Odessa (ahora Ucrania) casi al mismo tiempo que los Pavlovsky. Al poco tiempo de haberse casado, la pareja viajó a París, donde Santiago, que tenía 24 años, iba a realizar su beca. Su esposa, que hablaba fluidamente francés e inglés, fue transferida a la rama francesa de la empresa. Pavlovsky recuerda: “ella fue mi soporte económico, porque me pagaban muy poco por mi beca, y era muy difícil para una persona poder mantenerse, más si se trataba de dos personas. Su salario era tres veces más alto que mi beca.”

Desde el punto de vista profesional, el joven Pavlovsky llegó a la cima, uniéndose al equipo del Hospital St. Louis, París, dirigido por el Profesor Jean Bernard, en ese entonces, el hematólogo de mayor trascendencia en Europa, luego un académico francés, que actualmente vive y está lúcido a los 98 años.

“Tuve dos grandes inspiraciones en mi vida: una fue mi padre, la otra Jean Bernard”. El fue el gran jefe, el gran profesor. Él hizo de todo, dirigió el mejor departamento hematológico en Europa y fue muy reconocido en los Estados Unidos y en todo el mundo.”

“El fue lo suficientemente grande y lo

suficientemente pequeño para despertar interés en sus alumnos. Conocía a cada persona del departamento, sabía de dónde eran, sus intereses, sus problemas. Mi esposa quedó embarazada cuando estábamos en París, y no podíamos hacer largos viajes. Él nos prestó su pequeño *chateau* en el *Valle del Loire* para tomarnos dos semanas de vacaciones en el verano.”

Jean Bernard no tenía rival en Europa, pero igual sintió la necesidad de colaborar. “Jean Bernard se dedicó con gran énfasis a la leucemia y luego a los linfomas. Lo admiro porque comenzó a colaborar en un grupo cooperativo con americanos, probando drogas para la leucemia linfoblástica aguda en niños.”

Esos estudios con el Cáncer y Leucemia Aguda, Grupo B (CALGB) demostraron que las antraciclina (asociadas a vincristina y prednisona) fueron el primer tratamiento efectivo. Pavlovsky asistió a la primera convención internacional sobre Daunorubicina en París, en 1967, que es actualmente, casi 40 años más tarde, el tratamiento de primera línea para la leucemia linfoblástica aguda.

Pavlovsky volvió a Buenos Aires en 1967, para crear el departamento de oncohematología en la Institución de su padre. Otros médicos jóvenes que habían realizado becas en el exterior también volvieron, entre ellos el Doctor Federico Sackmann, al Hospital de Niños de Buenos Aires. Junto con otros colegas crearon el Grupo Argentino del Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA), usando las nuevas drogas para tratar la leucemia infantil y desarrollar nuevos protocolos clínicos que se emplearán en todo el país.

Comenzaron con cuatro instituciones y llegaron a formar veinticinco, imitando el trabajo del Dr. Bernard y de los Americanos, pero rápidamente construyeron su propia experiencia.

“Antes de empezar a trabajar con esas enfermedades, la mayoría de los médicos nunca le decían la verdad a sus pacientes. Fui uno de

los primeros en decírsela, pero podía ofrecerles un montón de esperanzas. Les decía que padecían una enfermedad maligna pero que nosotros teníamos nuevas drogas que podían producir excelentes resultados. No sabíamos en cuánto tiempo iban a dar resultado y si el paciente se iba a curar o no. En ese momento, a fines de los años sesenta, decirle a un paciente que su enfermedad podía ser curada era una blasfemia. En los años setenta empezamos a mencionar la palabra “cura” relacionada a la leucemia linfoblástica aguda en niños”.

Además de tratar pacientes, Pavlovsky dedicó tiempo a reclutar enfermos para realizarles ensayos clínicos, organizando información, y creando un departamento de estadísticas que podía convertir la información en una historia coherente. Como coordinador del GATLA, trabajó sin descanso para recolectar la información de los protocolos de tratamiento empleados a lo largo del país.

“Argentina es un país enorme con largas distancias. Al principio, la mayoría de los pacientes venían a Buenos Aires a atenderse pero después muchos médicos que habían sido preparados en Buenos Aires volvieron a sus provincias y empezaron a tratar a los niños de sus provincias con este nuevo protocolo nacional.”

“Organizábamos dos grandes encuentros al año en Buenos Aires, al cual asistían hematólogos de todo el país. La mayoría de los especialistas eran muy jóvenes en ese momento y tenían un gran entusiasmo para realizar ensayos clínicos. Estábamos aprendiendo juntos.”

A fines de los años sesenta, del 60% al 70% de los niños bajo tratamiento sufrían recaídas y luego morían por la enfermedad. Estas cifras mejoraron de manera dramática a lo largo de los años setenta y para mediados de los ochenta alrededor del 70% de los niños fueron curados. Hoy en día, el porcentaje de cura de la leucemia infantil es de entre el 75% y el 80%.

Para 1973 el equipo estaba lo suficiente-

“Tuve dos grandes inspiraciones en mi vida:
una fue mi padre, la otra Jean Bernard”

GATLA desarrolló protocolos para el Hodgkin, la leucemia infantil, el linfoma y el mieloma múltiple

mente firme para ayudar a organizar en Cuba el primer grupo cooperativo de tratamiento de hemopatías malignas en Latinoamérica. Este encuentro impulsaba a la realización de ensayos clínicos para cubrir una gran variedad de enfermedades. Pavlovsky fue nombrado coordinador del Grupo Latinoamericano de Enfermedades Malignas Hematológicas (GLATHEM) con la colaboración de Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, Cuba, Uruguay y Venezuela, empleando los mismos protocolos de tratamiento y publicando artículos en revistas de investigación internacionales y locales.

En los tiempos que aún no existían las computadoras, faxes, *couriers* y el e-mail, ellos perforaban tarjetas para registrar información, escribían los informes en máquinas de escribir manuales y hacían circular los borradores mediante servicios postales lentos y no del todo confiables.

Pero los hospitales eran buenos y los hematólogos eran entusiastas. El GATLA desarrolló protocolos para la leucemia infantil, la enfermedad de Hodgkin, el linfoma y el mieloma múltiple.

“Todos buscaban cosas nuevas. La idea de hacer ensayos clínicos era nueva. La idea de curar un paciente con cáncer era nueva. Los hematólogos más antiguos tenían muy poco conocimiento sobre la quimioterapia. Para ellos lo más importante era el diagnóstico de la enfermedad ya que no había nada que ellos podían ofrecer como cura. Ellos se alegraron mucho que esta nueva generación se encargara de este trabajo”.

Los especialistas latinoamericanos debían pagar el precio del internacionalismo publicando en inglés. Pavlovsky comenta: “No teníamos fax ni e-mails, pero pudimos publicar muchos manuscritos en importantes revistas de hematología y oncología. Debían publicarse en inglés y uno de nuestros mayores problemas era escribir en el mejor inglés posible. Muchas veces recibíamos críticas por nuestro inglés.”

En 1979, el grupo Argentino se unió a un Programa de Colaboración en la Investigación del Tratamiento del Cáncer (CCTRP) patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América. A los centros de Estados Unidos se los relacionó con Institutos Nacionales de Cáncer en México, Brasil, Perú, Uruguay, Venezuela y Chile. Tres Institutos de Investigación del Cáncer de Buenos Aires se unieron con el Hospital Universitario de Georgetown, Washington DC, para trabajar en enfermedades oncológicas.

En 1983, Pavlovsky fue coordinador del programa de CCTRP y se mudó a Washington, donde también ocupó el puesto de asesor en cáncer en la Organización Panamericana de la Salud (PAHO). Esto amplió su experiencia con respecto al manejo de estudios clínicos en múltiples centros lo cual le dio un lugar más destacado entre los oncólogos especializados en diferentes áreas que la suya.

Cuando su padre, Alfredo Pavlovsky, fue nombrado director del Instituto de Investigaciones Hematológicas en 1956, los fondos del estado no podían afrontar un programa de investigación ambicioso. En 1949 había

Los especialistas latinoamericanos debían pagar el precio del internacionalismo publicando en inglés

fundado la Fundación de la Hemofilia para apoyar su trabajo, y en 1956 fundó la Fundación de Lucha contra la Leucemia (Fundaleu) para juntar fondos y realizar investigación básica y clínica aplicada. Santiago Pavlovsky contribuyó a convertir esta organización en un centro de excelencia.

Su padre, que se había retirado a fines de los años setenta, murió cuando el joven Pavlovsky estaba en Washington. Cuando Santiago volvió a la Argentina, en 1986, los integrantes de su generación se habían convertido en los líderes establecidos de la investigación y tratamiento del cáncer.

Los años ochenta fueron un período difícil, la dictadura militar, una desastrosa guerra contra el Reino Unido y la crisis económica significaban un panorama complicado para juntar dinero. Las políticas económicas de Estados Unidos (efecto Reagan) tuvieron un fuerte impacto en la investigación en cáncer de Latinoamérica y se hizo aún más difícil llevar adelante un trabajo de cooperación.

Pavlovsky fortaleció Fundaleu, incorporando a los mejores médicos que pudo encontrar y juntado dinero de compañías privadas o particulares acaudalados. En julio de 1989 Fundaleu abrió el Centro de Internación e Investigación Clínica “Angélica Ocampo”, un pequeño hospital dedicado a tratamientos de avanzada e investigación para pacientes con leucemia.

En 1991, Fundaleu fue uno de los primeros centros en Latinoamérica que comenzó a realizar trasplantes de células madre para tratar la leucemia, el mieloma y el linfoma. El equipo realizó 823 trasplantes de células madre en los 14 años subsiguientes, principalmente, células madre extraídas de la sangre periférica. Mientras esto mejoraba el porcentaje de cura, también requería una selección cuidadosa de los pacientes.

Pavlovsky decía: “hay que evitar los pacientes que se encuentran en la última fase porque no pueden ser curados. En muchos centros, los pacientes son refractarios a los tratamientos conocidos y eventualmente mueren. Nosotros no los admitimos. Tratamos de educar a los profesionales médicos para que deriven a los



Dr. Santiago y Tatiana Pavlovsky en la reunión del Challenge Fund, en Roma, en enero de 2005

pacientes en etapas más tempranas de la enfermedad para que sea posible el trasplante.”

Fundaleu continuó incrementando su reputación a lo largo de los noventa. En octubre de 2003 abrió un centro de atención ambulatoria e incorporó laboratorios de biología molecular, citometría de flujo, histopatología y bacteriología. Los científicos ahora pueden identificar la estructura molecular de los cánceres e identificar los oncogenes.

“La citometría de flujo está dando muchos mejores resultados de diagnóstico y permite seguir la evolución de un paciente. El objetivo no sólo es alcanzar una remisión clínica sino también una remisión molecular.

Los pacientes que obtienen una remisión molecular completa tienen más posibilidades de ser curados. Si uno es capaz de identificar un oncogen que causa la enfermedad, se puede supervisar si este oncogen desaparece o es al menos reducido en gran proporción. Si el oncogen no declina, la enfermedad volverá; si el oncogen desaparece los pacientes estarán en remisión para siempre.”

Fundaleu atiende a unos 700 pacientes nuevos por año, y recibe alrededor de 7.600 consultas ambulatorias. La edad ya no es más un criterio de exclusión y el equipo realiza auto-trasplantes de células madre a pacientes de más de 70 años. “El principal criterio es que el paciente tenga enfermedad mínima, y que en el último tratamiento permanezca sensible a la quimioterapia.” Actualmente, no más del 20% de los pacientes que se trasplantan son niños, a

“Fundaleu es una institución modelo en el sentido que combina práctica clínica e investigación”

quienes la nueva generación de pediatras hematólogos son capaces de ofrecer excelentes tratamientos en hospitales pediátricos sin necesidad de llegar al trasplante.

Muchos enfermos reciben quimioterapia como pacientes externos. Fundaleu está organizado de tal manera que si un paciente sufre una infección o reacción a la quimioterapia, pueda quedarse 24 horas recibiendo cuidado médico y de enfermería aunque sin ser admitido en el hospital. Los pacientes también reciben asistencia telefónica las 24 horas.

Aunque Fundaleu es una organización sin fines de lucro, Pavlovsky se ha preocupado por atraer médicos, enfermeros y científicos de primera línea. “Actualmente Fundaleu está pagando buenos salarios a los médicos, enfermeros, técnicos y científicos y suministrándoles equipamientos modernos para que realicen trabajos de investigación. Creo que hoy Fundaleu es un modelo para muchas otras instituciones en el sentido que combina práctica clínica e investigación.”

Fundaleu sólo emplea enfermeros universitarios, la mayoría de los cuales han completado un postgrado en enfermería. “Probablemente tengamos una de las mejores relaciones de enfermeros por paciente en el mundo – un enfermero por cada dos o tres pacientes. Todos nuestros enfermeros pueden brindar cuidado intensivo en cualquiera de las salas. Muchos vienen a la fundación para aprender sobre el cuidado de los pacientes con quimioterapia y nuestros enfermeros oncológicos realizan muchos cursos de enseñanza en todo el país.”

“Educamos a nuestros enfermeros para que aprendan sobre los tratamientos, efectos colaterales de la quimioterapia, y sobre las dosis que tienen que suministrar. Los que están bien entrenados brindan una red segura para suministrar quimioterapia. Si conocen las dosis de la droga y los efectos colaterales, pueden prevenir

cualquier error de prescripción cometido por el médico.”

A los 63 años, Pavlovsky dice que le gustaría trabajar durante siete años más, para poder dedicarle tiempo a su familia y a los caballos una vez que se retire. Ha montado caballos desde su infancia y hace diez años siguió a su hermano Miguel en competencias de carruajes (atalaje) que incluyen adiestramiento, maratón con obstáculo y conos. Una persona maneja mientras la otra ayuda a mantener el carruaje en pie, ladeando su peso como si estuviera navegando o en un side-car.

Santiago destaca que el Príncipe Felipe de Inglaterra, quien contribuyó a que la competencia de carruajes fuese popular en Europa, aún maneja a los 84 años, y él tiene todas las intenciones de hacer lo mismo. Él y su esposa tienen 12 nietos que los visitan en un country club en las afueras de Buenos Aires donde tienen sus caballos. ¿Es un buen abuelo? “Si y no. Depende de si los nietos aman los caballos o no” responde con gesto serio.

Pero el retiro deberá esperar. Hace sólo cinco años que el Ministro Nacional de Salud de la Argentina lo nombró “Médico del Año” para el año del milenio. Todavía siente la necesidad de impulsar a médicos jóvenes a que vean la importancia de la investigación a nivel multicéntrico. “La investigación clínica implica no sólo seguir un protocolo sino reunir información y asistir al licenciado en estadística a evaluar la información, presentarla en un congreso y, finalmente lo más importante, publicar la información.”

Fundaleu está colaborando con un estudio organizado por España mediante el cual se busca evaluar la utilización del ácido trans-retinoico (ATRA), una droga desarrollada inicialmente en China, en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda, que representa el 10% de las leucemias mieloides agudas.

Fundaleu también forma parte del Grupo de Estudio sobre Linfomas Extra Ganglionares (IELSG) dirigido por el Dr. Franco Cavalli en el Instituto de Oncología del Sur de Suiza, en Bellinzona. Cavalli estudia linfomas muy raros que afectan una zona, como los testículos o el estómago, para lo cual la única manera de reunir información suficiente para mejorar el tratamiento es a través del intercambio de información internacional.

También se ha incluido información en revisiones internacionales de “Cochrane Collaboration” sobre mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin y leucemia mieloblástica aguda. “Necesitamos la colaboración internacional. Si uno tiene 800 casos con información útil sobre el tratamiento, resultados y efectos colaterales, e ingresa en un meta-análisis internacional, sus 800 pacientes pueden transformarse en 20.000.”

La hija de Santiago, Astrid, ha terminado recientemente su residencia en hematología en Fundaleu. Su padre cree que los cambios en su vida profesional serán más dramáticos que los que vivió él.

“En mi vida, he pasado prácticamente de no existir cura para enfermedades hematológicas a la cura de alrededor del 80% de los niños con leucemia linfoblástica aguda, el 80% con linfoma de Hodgkin y aproximadamente el 50% con linfoma no Hodgkin. He visto duplicarse la expectativa de vida del mieloma múltiple y la leucemia mieloide crónica.”

“Ahora, existe un gran avance en el tratamiento de la leucemia mielocítica crónica. Glyvec (Imatinib) es la primera droga en el mundo que parece estar matando las células neoplásicas sin matar a las células normales. Esta droga entró al mercado en el año 2001. Cada año hay mejores novedades. Más del 80% de los pacientes que fueron tratados cuatro años atrás están aún con vida y sin la enfermedad. Esto es fantástico.”



Dr. Alfredo y María Pavlovsky con sus hijos. Santiago es el segundo de la izquierda con Miguel, su hermano mellizo

“Para la época que le toca vivir a mi hija como médica, no creo que exista una droga que pueda llegar a curar todas las enfermedades neoplásicas, pero existirán otras drogas aplicadas a enfermedades específicas. Estoy seguro de que Astrid y su generación podrán ver más cambios y más rápido de los que he visto yo. La biología molecular identificará más entidades y la terapia estará dirigida con más precisión y menos efectos colaterales.”

Los estudios como Tomografía por Emisión de Positrones (PET), técnicas moleculares, citogenética, etc. definirán de manera más precisa el alcance de la remisión y la posibilidad de cura.”

“Los médicos jóvenes necesitan ver la importancia de la investigación a nivel multi-céntrico”