

Charles Graeber

**La inmunoterapia
y la carrera
para curar el cáncer**



EDICIONES OBELISCO

Si este libro le ha interesado y desea que le mantengamos informado de nuestras publicaciones, escribanos indicándonos qué temas son de su interés (Astrología, Autoayuda, Ciencias Ocultas, Artes Marciales, Naturismo, Espiritualidad, Tradición...) y gustosamente le complaceremos.

Puede consultar nuestro catálogo en www.edicionesobelisco.com

Los editores no han comprobado la eficacia ni el resultado de las recetas, productos, fórmulas técnicas, ejercicios o similares contenidos en este libro. Instan a los lectores a consultar al médico o especialista de la salud ante cualquier duda que surja. No asumen, por lo tanto, responsabilidad alguna en cuanto a su utilización ni realizan asesoramiento al respecto.

Colección Salud y Vida natural

LA INMUNOTERAPIA Y LA CARRERA PARA CURAR EL CÁNCER

Charles Graeber

1.ª edición: noviembre de 2022

Título original: *The Breakthrough: Immunotherapy and the Race to Cure Cancer*

Traducción: *Manuel Manzano*

Corrección: *Sara Moreno*

Diseño de cubierta: *Enrique Iborra*

© 2018, Charles Graeber

(Reservados todos los derechos)

© 2022, Ediciones Obelisco, S. L.

(Reservados los derechos para la presente edición)

Edita: Ediciones Obelisco, S. L.

Collita, 23-25. Pol. Ind. Molí de la Bastida

08191 Rubí - Barcelona - E-mail: info@edicionesobelisco.com

ISBN: 978-84-9111-925-8

Depósito Legal: B- 18.537-2022

Impreso en los talleres gráficos de Romanyà/Valls S. A.

Verdaguer, 1 - 08786 Capellades - Barcelona

Printed in Spain

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño de la cubierta, puede ser reproducida, almacenada, transmitida o utilizada en manera alguna por ningún medio, ya sea electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o electrográfico, sin el previo consentimiento por escrito del editor. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Índice

| | |
|---|-----|
| Prólogo. | 9 |
| Introducción | 11 |
| <i>Capítulo uno.</i> Paciente 101006 SJD | 19 |
| <i>Capítulo dos.</i> Una idea sencilla | 45 |
| <i>Capítulo tres.</i> Destellos en la oscuridad | 77 |
| <i>Capítulo cuatro.</i> Eureka, Texas. | 113 |
| <i>Capítulo cinco.</i> Las tres E | 141 |
| <i>Capítulo seis.</i> Tentar al destino | 181 |
| <i>Capítulo siete.</i> La quimera. | 215 |
| <i>Capítulo ocho.</i> Después de la fiebre del oro | 233 |
| <i>Capítulo nueve.</i> Es la hora. | 243 |
| Agradecimientos. | 255 |
| <i>Apéndice A.</i> Tipos de inmunoterapias actuales y futuras | 259 |
| <i>Apéndice B.</i> La inmunoterapia y la carrera para curar el cáncer, en resumen | 267 |
| <i>Apéndice C.</i> Una breve historia anecdótica de la enfermedad, la civilización y la búsqueda de la inmunidad | 273 |
| Otras lecturas | 287 |
| Índice analítico. | 289 |

A Diann Waterbury Graeber, mi madre y nuestra superviviente

Prólogo

En aquel momento me pareció, y todavía me parece, que debería existir algún mecanismo inmunitario incorporado en los seres humanos para la defensa natural contra el cáncer.

—LEWIS THOMAS, 1982

El cáncer está vivo. Es una célula normal, mutada y cambiada, que continúa cambiando en el cuerpo. Desafortunadamente, un medicamento contra el cáncer no muta ni cambia.

Un fármaco puede envenenar o matar de hambre al cáncer durante un tiempo, pero las células cancerosas que queden seguirán mutando. Sólo se necesita una. El medicamento baila con el cáncer, pero el cáncer se aleja bailando.

Como resultado, es poco probable que ese tipo de medicamentos cure realmente el cáncer. Pero tenemos asesinos en nuestros cuerpos, exploradores y soldados, una red dinámica de células más ágiles que cualquier cáncer. Se trata de nuestro sistema inmunitario, una defensa viva tan antigua como la vida misma.

Ese sistema muta. Se adapta. Aprende, recuerda y se empareja a una enfermedad innovadora paso a paso.

Es nuestra mejor herramienta para curar el cáncer.

Y finalmente hemos descubierto cómo utilizarla. Ése es el avance.

Introducción

El buen médico trata la enfermedad; el gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad.

—SIR WILLIAM OSLER, 1849-1919

Hasta hace muy poco, teníamos tres métodos principales para tratar el cáncer. Hemos tenido la cirugía durante al menos tres mil años. Agregamos la radioterapia en 1896.¹ Luego, en 1946, la investigación de la guerra química condujo al uso de un derivado del gas mostaza para matar las células cancerosas. Esos venenos fueron la base de la quimioterapia.

Actualmente se estima que estas técnicas de «cortar, quemar y envenenar» pueden curar el cáncer en aproximadamente la mitad de las

-
1. Sorprendentemente, fue menos de un año después del descubrimiento en 1895 de los misteriosos rayos X por parte del físico alemán Wilhem Röntgen cuando las máquinas de radiación electromagnética de alta energía se convirtieron en una tecnología médica. El médico homeópata Emil Grubbe tenía una en el Hahnemann Medical College de Chicago para tratar el carcinoma, pero esas primeras máquinas pueden haber hecho más daño que bien. El propio Grubbe soportó más de noventa operaciones por cánceres múltiples. Y Grubbe fue uno de los primeros en utilizarla. Fue el descubrimiento de Marie Curie de los elementos radiactivos lo que amplió en gran medida el uso de la radiación como terapia contra el cáncer. Tanto Röntgen como Curie recibieron Premios Nobel por sus trabajos. Titus C. Evans, «Review of X-Ray Treatment—Its Origin, Birth, and Early History by Emil H. Grubbe», *Quarterly Review of Biology*, 1951, 26:223.

personas que desarrollan la enfermedad. Y eso es notable, un verdadero logro médico. Pero queda la otra mitad de los pacientes con cáncer. El año pasado, sólo en Estados Unidos, eso se tradujo en casi seiscientas mil personas fallecidas a causa de la enfermedad.

La lucha nunca ha sido justa. Hemos estado enfrentando medicamentos simples contra versiones mutantes muy creativas de nuestras propias células, tratando de matar las malas mientras evitamos las buenas y enfermándonos en el proceso. Y lo hemos estado haciendo durante mucho tiempo. Pero ahora hemos agregado un enfoque nuevo y muy diferente, uno que no actúa directamente sobre el cáncer, sino sobre el sistema inmunitario.



Nuestro sistema inmunitario ha evolucionado durante 500 millones de años hasta convertirse en una defensa natural personalizada y eficaz contra las enfermedades. Es una biología compleja con una misión aparentemente simple: encontrar y destruir todo lo que se supone que no debe estar en nuestros cuerpos. Las células del sistema inmunitario patrullan constantemente, cientos de millones circulan por todo el cuerpo, entran y salen de los órganos, buscan y destruyen a los invasores que nos enferman y a las células del cuerpo que se han infectado, han mutado o son defectuosas: células como el cáncer.

Lo que plantea la siguiente pregunta: ¿por qué el sistema inmunitario no combate ya el cáncer?

La respuesta es que sí lo hace, o al menos lo intenta. Pero el cáncer utiliza trucos para esconderse del sistema inmunitario, desconectar nuestras defensas y evitar la pelea. No tenemos ninguna posibilidad, a menos que cambiemos las reglas.

La inmunoterapia contra el cáncer es el enfoque que funciona para vencer los trucos, desenmascarar al cáncer, liberar el sistema inmunitario y reiniciar la batalla. Difiere fundamentalmente de los otros enfoques que tenemos para el cáncer porque no actúa sobre el cáncer en absoluto, no directamente. En cambio, desbloquea las células asesinas de nuestro propio sistema inmunitario natural y les permite hacer el trabajo para el que fueron creadas.



El cáncer somos nosotros. Es el error que funciona. Las células del cuerpo se vuelven regularmente rebeldes, sus cromosomas son eliminados por partículas de luz solar o por toxinas, mutados por virus o por la genética, la edad o por pura aleatoriedad. La mayoría de estas mutaciones son fatales para la célula, pero algunas sobreviven y se dividen.

El 99,9999 % de las veces, el sistema inmunitario reconoce con éxito estas células mutantes y las elimina. El problema es esa célula rebelde del 0,0001 %, la que el sistema inmunitario no reconoce como invasora y a la que no mata. En cambio, finalmente, esa célula del 0,0001 % nos mata a nosotros.²



El cáncer es diferente. No se anuncia como la gripe o cualquier otra enfermedad. No parece hacer sonar una alarma en el cuerpo, ni provocar una respuesta inmunitaria, ni mostrar síntomas de batalla inmunitaria: ni fiebre, ni inflamación, ni ganglios linfáticos inflamados, ni siquiera un resfriado. En cambio, el tumor se descubre repentinamente, un huésped no deseado que ha estado creciendo y extendiéndose, a veces durante años. A menudo, para entonces ya es demasiado tarde.

Para muchos investigadores del cáncer, esta aparente falta de respuesta inmunitaria al cáncer significaba que el objetivo de ayudar a una respuesta inmunitaria al cáncer era inútil, porque no había nada con qué ayudar. Se asumía que el cáncer era demasiado parte de nosotros mismos para ser visto como «no propio». El concepto mismo de inmu-

-
2. Estos números pretenden ser una ilustración muy amplia del concepto y de ninguna manera deben confundirse con una probabilidad estadística o certeza científica de que el sistema inmunitario no reconozca una célula rebelde o que crezca para convertirse en algo que reconoceríamos como cáncer. La cuestión más importante es que el sistema inmunitario por lo general es extremadamente exitoso en el reconocimiento de lo ajeno y que las tiradas infinitas y aleatorias de los dados hacen que incluso los resultados más excepcionalmente improbables sean inevitables. Factores como la infección viral o ciertos defectos cromosómicos hacen que esos resultados improbables lo sean menos.

noterapia contra el cáncer parecía fundamentalmente defectuoso. Pero a lo largo de la historia, los médicos han registrado casos raros de pacientes cuyos cánceres aparentemente se curaron solos. En una era precientífica, estas «remisiones espontáneas» eran vistas como obra de magia o milagro; sin embargo, son el trabajo de un sistema inmunitario despierto. Durante más de cien años, los investigadores intentaron y fracasaron en replicar esos milagros a través de la medicina, para vacunar o provocar una respuesta inmune al cáncer similar a la de otras enfermedades devastadoras como la poliomielitis, la viruela o la gripe. Hubo destellos de esperanza, pero no tratamientos fiables. Para el año 2000, los inmunólogos del cáncer habían curado el cáncer en ratones cientos de veces, pero no podían traducir esos resultados de manera sistemática a las personas. La mayoría de los científicos creía que nunca lo conseguirían.

Eso cambió radical y recientemente. Incluso para los médicos, ese cambio fue invisible hasta que se presentó en la puerta. Uno de nuestros mejores escritores modernos sobre el tema del cáncer, el doctor Siddhartha Mukherjee, ni siquiera menciona la inmunoterapia contra el cáncer en su, no obstante, excelente biografía sobre la enfermedad, ganadora del Premio Pulitzer, *El emperador de todas las enfermedades: Una biografía del cáncer*. Este libro se publicó en 2010, sólo cinco meses antes de que el primero de los medicamentos inmunoterapéuticos contra el cáncer de nueva generación recibiera la aprobación de la FDA. Esa primera clase de medicamentos de inmunoterapia contra el cáncer se llamaría «inhibidores de puntos de control». Surgieron del descubrimiento revolucionario de trucos específicos, o «puntos de control», que el cáncer utiliza como un «acuerdo» secreto, con el que le dice al sistema inmunitario: «No ataques». Los nuevos medicamentos inhibieron esos puntos de control y bloquearon el acuerdo secreto del cáncer. También supusieron para sus descubridores el Premio Nobel de Medicina. En diciembre de 2015, el segundo de estos inhibidores de puntos de control³ se utilizó para liberar el sistema inmunitario del expresidente Jimmy Carter. Un cáncer agresivo se había extendido por su cuerpo

3. Llamado *pembrolizumab*, es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une y bloquea el receptor PD-1 de las células T. Está fabricado y comercializado por Merck bajo la marca Keytruda.

y no se esperaba que sobreviviera; en cambio, sus células inmunitarias eliminaron el cáncer de su hígado y de su cerebro. La noticia de la milagrosa recuperación⁴ del expresidente de noventa y un años sorprendió a todos, incluso al propio expresidente. Para muchas personas, «ese medicamento de Jimmy Carter» fue lo primero y lo único que escucharon sobre la inmunoterapia contra el cáncer.

Pero el avance no es un sólo tratamiento o medicamento: es una serie de descubrimientos científicos que ha ampliado nuestra comprensión de nosotros mismos y de esta enfermedad y ha redefinido lo que es posible. Ha cambiado las opciones y los resultados para los pacientes con cáncer y ha abierto la puerta a un campo rico e inexplorado de investigación médica y científica.

Estos descubrimientos validaron un enfoque para vencer el cáncer que es conceptualmente diferente de las opciones tradicionales de cortar, quemar o envenenar, un enfoque que trata al paciente en lugar de la enfermedad. Por primera vez en nuestra antigua guerra contra el cáncer, comprendimos contra qué estábamos luchando, cómo el cáncer estaba haciendo trampa en esa lucha y cómo podríamos finalmente ganar. Algunos llaman a esto el viaje a la luna de nuestra generación. Incluso los oncólogos, un grupo cauteloso, utilizan la palabra que empieza por C: curar.

La exageración puede ser peligrosa, al igual que las falsas esperanzas pueden ser crueles. Hay una tendencia natural a invertir demasiadas esperanzas en una nueva ciencia, especialmente en una que promete dar la vuelta a una enfermedad que, de alguna manera, ha tocado la vida de todas las personas. Sin embargo, no son teorías exageradas o curas maravillosas anecdóticas, sino tratamientos con medicamentos comprobados basados en datos sólidos. La inmunoterapia ha pasado de ser un sueño a una ciencia.

En este momento, sólo hay un puñado de inmunoterapias disponibles. Se ha demostrado que menos de la mitad de todos los pacientes con cáncer responden a estos medicamentos. Muchos de los que res-

4. J. Carter tenía melanoma metastásico, que se había extendido al hígado y al cerebro, por lo que se sometió a una cirugía y recibió radioterapia, además de la inmunoterapia.

ponden lo hacen profundamente, con remisiones medidas no en semanas o meses adicionales de vida, sino en vidas. Tales respuestas transformadoras y duraderas son la promesa única del enfoque inmunoterapéutico del cáncer y parte de lo que lo hace atractivo para los pacientes, pero es importante señalar que esa promesa es distinta a una garantía de cualquier resultado para cualquier paciente individual. Todavía tenemos trabajo por hacer para ampliar el círculo de respuesta y realmente encontrar una cura. Pero ahora la puerta está abierta, y apenas hemos comenzado.

Varios de los inmunoterapeutas que entrevisté compararon el descubrimiento de estos primeros medicamentos de inmunoterapia contra el cáncer con el de la penicilina.⁵ Como medicamento, la penicilina redujo inmediatamente las tasas de infección, curó algunas enfermedades bacterianas y salvó millones de vidas. Pero como avance científico, redefinió lo posible y abrió una nueva y fértil frontera para generaciones de investigadores farmacéuticos. Casi cien años después del descubrimiento de ese fármaco simple, los antibióticos son una clase completa de medicamentos con un impacto global tan profundo que lo damos por sentado. Los terrores invisibles que plagaron y envenenaron a la humanidad durante milenios ahora se vencen como si nada en el autoservicio de una farmacia.

Los descubrimientos de cómo engaña el cáncer y se esconde del sistema inmunitario fueron el momento de la penicilina de la inmunoterapia. La aprobación del primer fármaco inhibidor de puntos de control que cambió de manera regular y profunda los resultados de los pacientes con cáncer redefinió la dirección de la investigación científica. Eso inició una fiebre del oro en la investigación y en la inversión y desarrollo de fármacos. Siete años después de la aprobación de ese solitario primer inhibidor de punto de control, se informa que más de medio millón de pacientes con cáncer están probando en clínica 940 medicamentos inmunoterapéuticos contra el cáncer «nuevos» en 3042 ensayos clínicos, con otros 1064 medicamentos nuevos en los laboratorios en fase preclínica. Esas cifras se ven eclipsadas por la cantidad de ensayos que prueban la eficacia sinérgica de las combinaciones

5. El primero en sugerirme esta analogía fue el doctor Daniel Chen.

de inmunoterapia. La investigación está avanzando tan rápidamente que varios fabricantes de medicamentos tienen generaciones sucesivas de medicamentos apilados en los tubos de ensayo clínicos como aviones esperando autorización del aeropuerto, lo que requiere nuevas designaciones de «vía rápida» e «innovación» de la FDA para acelerar el proceso de aprobación para pacientes con cáncer que no tienen tiempo que perder.

Los principales avances en el cáncer por lo general vienen en incrementos de aproximadamente cincuenta años. La inmunoterapia contra el cáncer ya ha dado un salto generacional, aparentemente de la noche a la mañana. Al describir lo que viene a continuación, muchos científicos sonríen y utilizan palabras como «tsunami» y «maremoto». Ese ritmo de progreso es raro en la historia de la medicina moderna, y no tiene precedentes en nuestra historia con el cáncer. Tenemos la oportunidad de redefinir fundamentalmente nuestra relación con una enfermedad que nos ha definido durante demasiado tiempo.

Es este «hito en nuestra historia con el cáncer» que el Comité del Nobel ubicó en su decisión de otorgar el Premio Nobel de Medicina en 2018 a los doctores James P. Allison y Tasuku Honjo, dos investigadores de inmunología que descubrieron algunos de los trucos que usa el cáncer para escapar del sistema inmunitario. Estos descubrimientos «revolucionaron el tratamiento del cáncer y cambiaron fundamentalmente la manera en la que vemos cómo se puede controlar el cáncer».

Este libro se basa en sus historias y en muchas otras que ayudaron a hacer posible el avance.

Y todavía estamos comenzando a darnos cuenta del potencial de ese avance. Los conocimientos que hacen posible los nuevos enfoques transformadores basados en la inmunidad para el cáncer también han generado enfoques inmunoterapéuticos para curar la diabetes, el lupus y otras enfermedades. Los descubrimientos sobre las potentes defensas naturales dentro de nuestro cuerpo que describe este libro son los mismos que se están utilizando rápidamente como armas de inmunoterapia para hacernos inmunes al virus SARS CoV-2 y revertir los estragos de la enfermedad COVID-19.

Ésta es la historia de los genios, los escépticos y los verdaderos creyentes, y muy especialmente de los pacientes que dedicaron su vida, y

muchos más que la perdieron, a ayudar a refinar y verificar esta nueva ciencia esperanzadora. Es un viaje a través de dónde estamos, cómo llegamos aquí y un vistazo del camino que nos queda por delante, contado a través de algunos de los que lo experimentaron de primera mano y de algunos que lo hicieron posible.

Capítulo uno

Paciente 101006 SJD

Las teorías científicas [...] comienzan como construcciones imaginativas. Empiezan, si se quiere, como relatos, y el episodio crítico o rectificador del razonamiento científico tiene como finalidad precisamente averiguar si estos relatos son o no relatos de la vida real.

—PETER MEDAWAR, *PLUTO'S REPUBLIC*

La historia de Jeff Schwartz comienza en 2011, cuando los investigadores descubrieron algunos de los acuerdos secretos que utiliza el cáncer para engañar a nuestras células inmunitarias defensoras. Los tratamientos recién inventados bloquearon ese acuerdo y desataron las defensas en nuestra sangre. Estos medicamentos estaban disponibles en los ensayos, pero no todos los conocían.

Muchos oncólogos desconocían los nuevos desarrollos que podrían salvar la vida de sus pacientes. Otros se negaban a aceptar que tal avance fuera posible. Esa negativa impidió a sus pacientes la opción de probarlo. A veces todavía ocurre en la actualidad. Por eso Jeff Schwartz estuvo dispuesto a compartir su historia.



Jeff Schwartz sabe que fue uno de los afortunados. Su padre murió de cáncer de pulmón en los años noventa después de intentos cada vez

más desagradables de vencerlo: los protocolos habituales de cortar, envenenar y quemar; cirugía, quimioterapia y radiación. Justo antes de la primavera de 2011, a Jeff también le diagnosticaron cáncer de riñón, en fase 4.

Así que Jeff se considera afortunado, o bendecido, o... realmente no le gusta hablar demasiado de ello, ¿sabes? No fue porque tuviera algún tipo de influencia o conocimiento especial o algo por el estilo. Lo que separó a Jeff de los cientos de miles de personas que murieron de la misma enfermedad durante la misma época fue que vivía en California y cruzó la puerta adecuada en el momento oportuno. Eso cambió la manera en la que Jeff piensa sobre la vida y el vivir. Ahora espera que su historia llegue a alguien más para que no tenga que depender de la suerte.

Me reuní con Jeff en su habitación en el piso cuarenta y tres de un hotel en el centro de Manhattan. Jeff se parece un poco a una versión más motera de Billy Joel después de la bebida y después de Christie Brinkley. Iba vestido con vaqueros y una camisa azul Izod que ocultaba los bordes duros del armazón de titanio que evita que su columna se desmorone. Los cirujanos se lo habían implantado allí, como si fuera Wolverine, después de que los tumores devoraran su arquitectura vertebral. Me habló del armazón. Señaló las cicatrices. Eran hechos, eso era todo, parte de la historia que estaba contando.

Jeff Schwartz pasó la infancia en Rockaway, Queens, asistió a la escuela pública y de joven conducía un taxi mientras se sacaba una licenciatura en Contabilidad y Economía. Su primer trabajo fue en el despacho de hipotecas de Lehman Brothers, el siguiente en un banco japonés dirigido por varios MBA de Harvard. Tampoco encajaba bien. Jeff era un tipo para la música. Tocaba la guitarra «bastante bien», dice; era su identidad secreta, la otra cosa que le dices a la gente en las fiestas cuando te preguntan a qué te dedicas: «Soy contable, pero realmente...». Y tal vez, en buena medida, Jeff podría hablar sobre cualquiera de los más de cien espectáculos de Grateful Dead que había visto, o cómo le habían regalado entradas de los Allman Brothers para su *bar mitzvah*, o mostrarte los dos primeros compases de *A Love Supreme* de John Coltrane tatuados alrededor de su tobillo izquierdo como un mandala musical. Por las noches, después de que cerrar la sesión de

operaciones, se dirigía al East Village para mezclar sonido en el CBGB en el Mudd Club para Talking Heads, Blondie y Richard Hell and the Voidoids; está especialmente orgulloso de ayudar en la grabación de *Blank Generation*. Tal vez no era el mejor, dice, pero estaba en la escena.

Su pasión hizo que, debido al béisbol, se diera la transición a su carrera. Le había hecho un favor a un chico, y el chico se lo agradeció con un par de entradas caras. Jeff había sido un fanático acérrimo de los Yankees toda su vida. Aquéllas eran entradas para ver a los Mets, buenos asientos, pero equipo realmente equivocado. Así que Jeff le dio las entradas a un amigo, quien invitó a otro amigo y, para resumir, ese amigo le hizo una oferta de trabajo para entrar a trabajar en su compañía, una firma financiera para clientes en el negocio de la música. Jeff empezó como el chico joven que ayuda con el talento joven. Su primer cliente fue una chica nueva, Joan Jett. Aquello funcionó durante algunos años, una época muy emocionante, y finalmente abrió su propio negocio y se mudó a Malibú.¹ Su esposa era ejecutiva de una compañía discográfica, tenían un hijo, tenían un Lexus. Tenía ojo para el talento y obtenía el 5 % de lo que ganaba con sus clientes,² y cuando alguna de aquellas actuaciones era una bomba, como la de Ke\$ha o la de los Lumineers o la de Imagine Dragons, Jeff daba la talla de sobra. Pero la ventaja real era su acceso. Pasar por aquellos *shows* en vivo era el mejor contrapeso a las hojas de cálculo cuidadosas y a las matemáticas revisadas hasta el hartazgo.

Admiraba a los músicos, le gustaba la música. Pero su valor residía en el lado práctico. La música es una profesión, aunque muchos músicos no se dan cuenta hasta que es demasiado tarde. «La mayoría de ellos son estrellas de un solo éxito, chicos a los que, mientras fuman marihuana en su dormitorio, se les ocurre una canción que resulta ser bastante buena y luego, eso es todo —dice Jeff—. Yo les digo a mis represen-

-
1. Ya había hecho lo suficiente para conseguir sus propias entradas de temporada (para los Yankees, a los veintidós años), y no es que acabara gastando todas las entradas después de que él y su esposa, una ejecutiva en ese momento de Interscope Records, se mudaran a California.
 2. Hubiera estado bien seguir con la contabilidad de todos modos, pero, sin duda, trabajar en actuaciones de rock and roll era la versión más genial de la contabilidad.

tados: si no quieres ser serio, entonces estás perdiendo el tiempo de todos. Sí, sé una estrella del rock, pero así es como vas a comprar tu casa. Va a ser tu cuenta de jubilación. Así es como probablemente conocerás a tu esposa o a tu esposo. Es más que un estilo de vida, es tu vida». En lo que a él respecta, ¿cuál es la canción que desearía haber escrito? Si no es *Yesterday*, es *Tie a Yellow Ribbon 'round the Ole Oak Tree*. Ambos hablan de recordar, y ambos ganaron mil millones sólo con *covers* en Muzak.³

Jeff ayudó con los contratos, asesoró sobre acuerdos de regalías. Había tarifas de escritura y royalties de discos o de reproducciones en medios de transmisión, iTunes, Pandora, Spotify: el mundo de la música estaba cambiando rápidamente a principios de la década de 2000 y tenías al alcance cualquier transmisión. Cuanto más digital se volvía la música, más gratuita se volvía, y más servía como publicidad para la recompensa de una gira internacional. Retransmitir un acto era como bautizar un nuevo barco comercial después de años de construcción. Podía flotar o hundirse, y Jeff quería estar allí.

Y así, en febrero de 2011, estaba en Portland, Oregón, viendo a los técnicos prepararse para la primera noche de la nueva gira de Ke\$ha y preguntándose si tal vez se estaba esforzando demasiado. La gira de 2011 *Get \$ leazy* (el signo del dólar en lugar de la S es la marca registrada de Ke\$ha) tenía espectáculos programados en América, Europa, Australia y Japón. Jeff había aceptado a Ke\$ha cuando era una chica que tocaba en clubes. Estaba allí cuando Rihanna la contrató para abrir su gira mundial y ahora, a los veintitrés años, estaba en condiciones de salir del puerto y capitalizar el espíritu de la época, con Jeff en cubierta para ayudar a dirigir las finanzas.

Jeff no necesitaba presentarse, pero su presencia allí fue un recordatorio personal de su talento. Estaba cuidando su inversión, y esa inversión eran ellos mismos. Deberían hacer lo mismo. Realmente no podía perderse la noche del estreno, sin importar cómo se sintiera. Lo cual era una lástima, porque Jeff se encontraba verdaderamente mal.

3. *Yesterday* es la canción con más versiones de todos los tiempos, según el *Libro Guinness de los récords mundiales*.

Siempre se ponía un poco enfermo durante estos días, se sentía un poco débil, más que la rigidez matutina habitual, y el dolor general ahora duraba todo el día. Eso venía con la llegada a los cincuenta, lo sabía, y la manera en que su cabello se había vuelto blanco y ralo en la coronilla se lo conformaba. Se había adaptado, lo llevaba corto con una perilla blanca. Las noches largas y la incomodidad eran parte del intercambio de almas del rock and roll, al igual que el inevitable aumento de peso por las comidas tardías en el coche y la falta de ejercicio. Al menos había una ventaja: entre el dolor y las náuseas, estaba perdiendo peso. Tenía dolor, pero también buen aspecto. Cuando llegó a los 80 kilos se alegró de reconocer su antigua silueta en los espejos del hotel. Pero el peso siguió cayendo y empezó a sentir algo más, un pavor que no podía precisar.

Ke\$ha, ataviada con unos leotardos tachonados de pedrería y gafas de sol que disparaban láser, se agachó bajo los reflectores. Jeff sintió frío. Le dolía el costado, el vientre o la espalda, algún punto intermedio. No se sentía mejor cuando Ke\$ha volvió con un atuendo estrellado y medias de red para cantar su éxito, *Fuck Him He's a DJ*. Jeff encontró un asiento y observó a los bailarines de respaldo y a la banda, músicos profesionales cuyos disfraces fueron descritos como un cruce entre «Mad Max y pájaros prehistóricos». Era casi medianoche cuando Ke\$ha finalmente realizó un baile erótico sobre un miembro de la audiencia sujeto con cinta adhesiva a una silla. Un extra con un disfraz de pene gigante saltó alrededor de la pareja en un número coreografiado.

Jeff consultó el reloj. El bis fue estruendoso. Gracias, Portland, Oregon, y buenas noches. Tal vez, pensó Jeff, sólo necesitaba acostarse. Pero el dolor que sentía era a un nivel diferente, y no desaparecía. Los autobuses de Ke\$ha se dirigieron a la siguiente parada de la gira. Jeff se quedó atrás y condujo en silencio hasta el hospital.

Un médico lo examinó. Un flebotomista le sacó sangre. Le hicieron pruebas, lo trajeron de vuelta, le pidieron que se sentara. Recuerda que el médico le dijo que lo primero que destacaba era su recuento de hemoglobina. Era asombrosamente bajo. Con números como éstos, su sangre no tenía los medios para transportar oxígeno a sus músculos o a su cerebro. Eso era probablemente lo que explicaba su agotamiento. Pero, ¿qué explicaba la hemoglobina baja? Podría ser cáncer.

Esa sospecha llevó a Jeff a la Angeles Clinic en el Wilshire Boulevard de Los Ángeles (exploraciones PET, la ronda habitual de pruebas) y el fin de semana del Día del Presidente le dijeron a Jeff: cáncer de riñón, fase 4. No conocía al detalle cada fase, pero sabía que había no había una fase 5. Tampoco sabía, y en el momento de semejante conmoción tampoco le habría importado, que era una de las sesenta y tres mil personas en los Estados Unidos a las que se les diagnosticó cáncer de riñón ese año. De ellos, un porcentaje mucho menor recibiría el diagnóstico del cáncer raro y específico que tenía Jeff. Era, en el lenguaje de los especialistas en cáncer, un tipo de cáncer especialmente «interesante», una variedad particularmente agresiva llamada carcinoma sarcomatoides de células renales.

«Los médicos te dicen que no te conectes a Internet cuando recibas tu diagnóstico», dice Jeff. No puedes extraer nada bueno de confiar en todo lo que se publica en Internet para interpretar tu destino. «Pero, por supuesto, eso es exactamente lo que haces».

Se apresuró a llegar hasta su coche. Sacó el teléfono y buscó en la red. Los números, al principio, no parecían estar mal, en realidad. Las cifras de supervivencia a cinco años, cifras estándar dadas para el cáncer en ese momento, eran casi del 74 %. Es un porcentaje alto, muy alto, recuerda haber pensado Jeff.

Pero luego, tras leer un poco más, vio que el buen número dependía de otros factores. El más importante era el que se refería a lo temprano o tarde que había empezado la enfermedad.

Los riñones se asientan en la parte inferior de la espalda, dos masas filtrantes del tamaño de puños a cada lado de la columna, justo allí por donde podrías agarrar a alguien para bailar lento en un baile de graduación de secundaria. Son filtros complejos, compuestos por millones de diminutos filtros glomerulares en forma de cápsula que separan lo que el cuerpo necesita de lo que debe descartar. Pero como un trabajador de demolición que elimina el amianto de un edificio en ruinas, esos glómerulos están muy expuestos a todas las toxinas concentradas que pasan por el cuerpo. Es más probable que sufran una mutación de ADN como resultado de esa exposición, al igual que la piel expuesta capta más radiación UV y está más sujeta a las mutaciones que facilitan el melanoma.

Las tasas de supervivencia que Jeff estaba observando eran de cuando se detectaba temprano, cuando estaba sólo en el riñón y el tumor no tenía más de siete centímetros.

A Estados Unidos no le gustan las medidas métricas, por lo que tiende a traducirlas a nueces y frutas, y a veces a huevos y vegetales, para describir el tamaño del tumor. Para un tumor en etapa 1 de cinco centímetros, el sitio de la Sociedad Estadounidense del Cáncer usa una lima. La etapa 2 es un limón, o una naranja pequeña, todavía localizada como una masa dentro del riñón. El estadio 3 significa que el tumor ha comenzado a diseminarse dentro del riñón. El cáncer que crece y se propaga (un cacahuete, una nuez o una naranja) si está en la etapa 3, todavía está contenido dentro del área del riñón, por lo que puede ser atacado más fácilmente por las terapias convencionales contra el cáncer, específicamente la cirugía y la radiación.

Dado que la mayoría de nosotros tenemos dos riñones y podemos sobrevivir con uno que funcione saludablemente, extirpar un riñón completo, lo que ellos llaman una cirugía radical, es un enfoque común. Pero el diagnóstico de Jeff fue de etapa 4. Eso significaba que los tumores habían entrado en el torrente sanguíneo y se habían trasladado a otra parte, y posiblemente a todas partes.

No importa a dónde se movieran esas células renales mutadas (podrían llenar el pulmón, alojarse y apoderarse del hígado), siempre lo llamarían «cáncer renal». (Este sistema de nombres, tan anacrónico como describir tumores en términos de frutas, cambió debido a la inmunoterapia contra el cáncer en 2017, en sí mismo un gran avance). Y así, cuando esas células renales mutadas comenzaron a colonizar su columna, el cáncer de Jeff era «cáncer de riñón», etapa 4, y en la diminuta pantalla de su teléfono plegable, el cáncer de riñón en etapa 4 tenía muy mala pinta. La tasa de supervivencia a cinco años se mantenía en un 5,2%, y había sido de alrededor del 5,2% desde la década de 1970. El último nuevo avance científico para el tratamiento del cáncer de riñón se había realizado hacía treinta años. No hay forma de darle un giro positivo a eso. Simplemente cierra tu teléfono, siéntate en tu coche y espera hasta que estés lo suficientemente calmado para conducir.

Realmente no hay un buen momento para obtener un diagnóstico como ése, Jeff lo sabía. Jeff estaba ocupado, pero todo el mundo está

demasiado ocupado para este tipo de cosas, y una vez que pasó por las reacciones habituales, también se dio cuenta de eso. Pero vamos, que él estaba *muy* ocupado. Su negocio estaba en auge, sus eventos lo necesitaban y entonces tenía dos niños pequeños, uno de tres años y el otro de sólo un año. No iba a dejar de trabajar, no le daría mucha importancia. Sólo se lo dijo a aquellos clientes que realmente lo necesitaban saber, que necesitarían tomar decisiones profesionales. Le dijo a Ke\$ha que estaba enfermo, pero no dijo si mucho o poco. Eso parecía ser suficiente. Sobre todo, decidió seguir adelante.

Luego, Jeff fue derivado al hospital afiliado más grande, el buque nodriza, para ver a su especialista en riñón. Tal vez fue el estado de ánimo de Jeff, pero aquel médico, decidió, era «un maldito imbécil».

Llamémosle doctor K. Había mirado los números. El cáncer de riñón en etapa 4 era más o menos una sentencia de muerte, especialmente en esa rara forma tan agresiva, pero siempre había una posibilidad. El doctor K le dio a Jeff un medicamento llamado Sutent. Como prometía la etiqueta, Sutent le dio a Jeff los síntomas habituales de náuseas extremas, falta de apetito y arcadas diarias.

Mientras tanto, se sometió a más exploraciones PET. El cáncer en el riñón derecho entonces estaba ascendiendo por la columna vertebral, los tumores aparecían como champiñones. Programaron una cirugía para revisar el estado, y cuando los cirujanos lo abrieron, encontraron que los tumores se habían comido el hueso. Puños de tejido denso agrietaban la columna de soporte central de su cuerpo y de su sistema nervioso, y se clavaban peligrosamente en el cableado de su médula espinal. La estructura era quebradiza y estaba generada por una enfermedad progresiva; pronto los tumores engullirían y se apoderarían de sus nervios vertebrales, o sus vértebras cada vez más frágiles fallarían bajo su peso como las torres del World Trade Center derrumbándose.

Avanzaba rápido, y cualquier escenario dejaría a Jeff, en el mejor de los casos, tetrapléjico. Necesitaban asegurar inmediatamente la estructura. El cáncer era inescrutable, incurable y complicado, pero era un trabajo físico concreto que un cirujano podía hacer con un bisturí. Había que cortar trozos de su columna vertebral y atornillar varillas de titanio en su lugar. Le daría a Jeff una postura de Frankenstein, y tendría que vivir con un zumbido constante de dolor de fondo por los

nervios en carne viva, comprimidos por el colapso de sus vértebras, clavados permanentemente a la infraestructura de titanio como duras cuerdas contra el mástil de una guitarra, pero al menos todo ello evitaría que quedara paralizado. Era lo que había que hacer. Un mes después volvieron a operarle y finalmente le extirparon el riñón enfermo.

Fue difícil, las cirugías y el dolor fueron extremos, pero «nunca dejé de trabajar», dice Jeff. «Traté de ocultárselo a todos». Todavía se levantaba por la mañana, se duchaba, se afeitaba y se vestía, se ajustaba bien el cinturón para evitar que los pantalones se le cayeran de los huesos de la cadera, se subía a su Lexus y se dirigía hacia la autopista como siempre había hecho. Y a trabajar.

«Pero nunca iba a la oficina». En su lugar, se detenía en algún lugar al sur de Malibú, pasaba por el autoservicio de McDonald's para comprar un Egg McMuffin y lo forzaba a bajar antes incluso de regresar a la carretera. Luego conducía de un lado a otro por la Pacific Highway recibiendo llamadas en el teléfono de su automóvil. «De vez en cuando me detenía, ponía el teléfono en silencio, vomitaba por la ventana y retomaba la llamada», dice. Los McMuffins ayudaban; eran suaves y mucho mejores que las arcadas en seco.

Tenía dos médicos: el doctor K, su especialista en riñones; y el cirujano, el doctor Z. Jeff veía al doctor K para el Sutent y se reunía con su cirujano unas semanas más tarde para el seguimiento. Ambos médicos habían visto los mismos escáneres, pero le dieron mensajes diferentes. «El cirujano me dijo que no me molestara más con la quimioterapia —dice Jeff—. Pensaba que debía dejar de intentar superarlo y tratar de disfrutar el poco tiempo que me quedaba sin los efectos secundarios». El doctor K estaba molesto porque el cirujano le decía a su paciente que ignorara el tratamiento prescrito.

En lo que respecta a Jeff, no era que el doctor K no estuviera de acuerdo con el pronóstico del cirujano: él también pensaba que Jeff iba a morir. Era que al médico le pagaban por cada tratamiento de quimioterapia al que se sometía Jeff, y el doctor K quería seguir cobrando la tarifa de los tratamientos, siempre que Jeff estuviera lo suficientemente vivo como para tomarlos.

Finalmente, en septiembre, el doctor K le dio un pronóstico final. «Me dijo que me quedaban seis meses, como máximo», dice Jeff. En

retrospectiva, es sorprendente que le dieran tanto tiempo. El peso de Jeff se había reducido a 67 kilos, y cada vez más, una parte de ese peso correspondía a los tumores.

«El tipo me dijo que me ocupara de poner mis asuntos financieros en orden –dice Jeff–. Era horrible: no tuvo ningún tacto, ninguna compasión». La manera en que Jeff lo leyó: «Habían terminado conmigo. Se habían dado por vencidos».

Jeff cree que era una cuestión de que los médicos del hospital no tenían nada más que facturar, o así lo vio él. Tal vez así es como piensa un gerente y contable; pero quizá sea más que eso. Los médicos son sólo personas. Si bien los mejores son muy buenos en aspectos de su trabajo, y algunos son buenos en varios aspectos, es raro encontrar a uno que pueda actuar como un médico experto para el cuerpo físico de un paciente y como un filósofo o un sacerdote para el ser humano que en ese momento está contemplando su propia muerte. Son también los pensamientos descorazonados de un hombre desesperadamente enfermo que lucha contra la tiranía de la mortalidad, presentados por una serie de tipos con batas blancas. Es un camino difícil, se mire como se mire. Las malas noticias no son fáciles para nadie.

De cualquier manera, los profesionales médicos, los que sabían más sobre lo que estaba arrasando su cuerpo de lo que el propio Jeff podía comprender, no tenían nada más que ofrecer. No veían otra opción que rendirse. Y así, lo lógico para Jeff era seguir el ejemplo de los expertos y darse también por vencido.⁴

Su médico de referencia en la Angeles Clinic, el doctor Peter Boasberg, tuvo otra idea. Había un estudio clínico. Tal vez, posiblemente, podría conseguir que Jeff participara en este estudio. «Tal vez» sonaba bastante bien en ese momento. El fármaco que se estaba probando no

4. El diagnóstico de Jeff se produjo en 2011. Si bien es posible que hubiera respondido a la interacción de ligandos de las células T, el futuro del PD-1 estaba en ese momento en una especie de limbo en términos de disponibilidad para pacientes, como veremos en capítulos posteriores, y no sería aprobado por la FDA hasta 2014, años después de que Jeff Schwartz comenzara los ensayos con PD-L1 y significativamente más tarde de lo que se esperaba que sobreviviera. Además, esa aprobación inicial del PD-1 fue sólo para el melanoma metastásico. Las aprobaciones para otras indicaciones han seguido y continúan.

atacaba los tumores; más bien, atacaba la capacidad de los tumores para cerrar la respuesta inmune natural contra ellos. Había sido bautizado como «inhibidor de puntos de control». Ya había una teoría entre los investigadores que trabajaban con este fármaco de que era más eficaz para generar una fuerte respuesta inmunitaria contra los tumores que tenían un alto grado de mutación. Eso podría incluir el cáncer de riñón, el cáncer como el de Jeff.



Todas las decisiones sobre los parámetros del estudio recayeron en el doctor Dan Chen, MD, PhD, un inmunólogo oncólogo que también era el líder del equipo de desarrollo de inmunoterapia contra el cáncer en Genentech, la compañía que fabricaba el fármaco experimental. Se le derivaban pacientes que cumplían los requisitos para el estudio en solicitudes ciegas, cada una reducida a un nombre en clave de letras y números y los detalles de su historial médico. Jeff Schwartz era ahora el paciente solicitante 101006 JDS.

Originalmente, el estudio del fármaco había sido diseñado para observar su eficacia contra los tumores sólidos. Se había ampliado para incluir melanoma, vejiga, riñón y varios otros. ¿Jeff era apto para tal estudio? Sobre el papel, la respuesta no era obvia.

Si Chen hubiera buscado razones para excluir a alguien, definitivamente podría encontrar una justificación para descartar al paciente 101006 JDS, pero eso no hacía que fuera la decisión correcta. Los requisitos del estudio se anunciaban en términos de qué tipos de cáncer clasificaban. Esa descripción no mencionaba específicamente la forma rara de cáncer de riñón en el papeleo del paciente 101006 JDS, pero *era* cáncer de riñón, y Chen sospechaba firmemente que el cáncer raro de 101006 JDS tenía muchas similitudes con los cánceres que creían que responderían a su candidato a inmunoterapia, el nuevo inhibidor de puntos de control. En el lado negativo, ese cáncer raro y agresivo ahora estaba profundamente arraigado en el hueso, en el que el sistema inmunitario tiene dificultades para infiltrarse, pero ese paciente encajaba en el perfil y, sospechaba Chen, podría beneficiarse del fármaco experimental. Si ya hubiera sido aprobado y estuviera fácilmente dispo-

nible, el doctor Chen lo habría indicado y esperaría que ayudara, ya nada más lo había hecho. Pero en 2011 esta inmunoterapia aún no era una opción en la caja de herramientas de un oncólogo. La única manera de que un paciente con cáncer tuviera acceso a este fármaco era a través del ensayo experimental. Lo que convirtió al paciente 101006 JDS en una decisión especialmente difícil.

Chen conocía el curso habitual de un pronóstico de cáncer de riñón en etapa 4. Como médico y ser humano compasivo, si la enfermedad de 101006 JDS cumplía con los requisitos, lo incluiría en el ensayo. Pero como científico y jefe de departamento a cargo de un estudio de fase masivo, había un problema. Según el papeleo, el paciente 101006 JDS probablemente estaba demasiado enfermo para un ensayo físicamente riguroso; podría poner en peligro todo el estudio. No había ningún algoritmo informático, ningún gráfico o regla de cálculo para tomar esa decisión. Chen tuvo que equilibrar los factores y sopesarlos con la cabeza y las tripas.



Jeff no sabía cómo jugar con las probabilidades en este caso, cuánto debería esperar o cómo debería proceder con la siguiente fase de su vida. Por un lado, no había ninguna garantía de que pudiera comenzar el nuevo ensayo experimental del fármaco para la inmunoterapia, y debería prepararse para eso. Pero, por otro lado, si vencía a las probabilidades y obtenía luz verde, tendría que estar disponible para aceptar en el acto.

Para hacerlo, no podía formar parte de ningún otro tratamiento contra el cáncer. Eso significaba que tendría que suspender la quimioterapia y esperar. La quimioterapia lo había hecho sentir muy mal y no había impedido que sus tumores crecieran, pero era el único tratamiento ofrecido. No se sabía lo rápido o lento que progresaría su cáncer si no lo envenenaba activamente con los químicos. Era posible que la quimioterapia estuviera frenando su declive y regalándole unos preciosos días o semanas adicionales con su familia. Renunciar a esa oportunidad ante la remota posibilidad de que él *pudiera* comenzar algo más, algo experimental, que *podría* funcionar o quizá no, era una compen-

sación peligrosa. Parecía algo así como contener la respiración para evitar respirar un veneno.



Años más tarde, Dan Chen todavía recuerda todo sobre el paciente 101006 JDS: su perfil como posible participante del estudio, su respuesta, incluso su número de identidad codificado de paciente; de hecho, lo tiene muy presente. Como científico que testaba su primer fármaco de inmunoterapia, es muy probable que Chen no lo olvide nunca. 101006 JDS resultó ser, como dice Chen, «un caso muy especial». Parte de lo que lo hizo especial fue el hecho de que, *incluso* sabiendo cuál fue el resultado, uno podría argumentar que, desde la perspectiva de la recopilación de datos, al paciente 101006 JDS no se le debería haber permitido participar en ningún tipo de estudio médico.

«Mi reacción inicial al verlo, cuando todo estaba sólo en el papel en ese momento, fue: “¿Estáis bromeando? ¿Por qué me enviáis pacientes así?”». El estudio que Dan estaba ejecutando estaba en fase 1, es decir, el primero que se realizaba en humanos, y su equipo tenía muchas prisas por conseguir que aquello funcionara. Comenzaron tarde en el juego de la inmunoterapia, a pesar de la cantidad de inmunólogos del cáncer que entonces eran como células durmientes secretas dentro de Genentech, y cuando convencieron a la compañía más grande de cambiar el curso de su investigación y permitirles tomar aquella dirección aún no testada para el desarrollo de sus medicamentos se vieron obligados a construir un nuevo programa de fármacos desde cero.

Antes de unirse a Genentech, Chen había trabajado en inmunoterapia contra el cáncer tanto en su laboratorio en Stanford como con sus pacientes en el Centro Oncológico de la Universidad de Stanford. Esos primeros enfoques no habían funcionado contra el cáncer. Pero a pesar de los fracasos de las diversas vacunas que habían probado, y los efectos desiguales y, a veces, perturbadores tras administrar a los pacientes dosis de fuertes estimulantes inmunológicos como la interleucina-2 y el interferón, los investigadores habían visto destellos de esperanza. Chen y otros creyentes en la inmunología del cáncer los habían visto en sus raros pero reales respondedores positivos, y en los informes de unos

pocos laboratorios de todo el mundo. La mayoría de los oncólogos, la mayoría de los científicos, habían descartado la inmunología del cáncer como un callejón sin salida, poblado por charlatanes y verdaderos creyentes que confundían la esperanza con la buena ciencia. Pero Chen creía, como creía el puñado de personas que todavía estaban en el campo de la inmunoterapia, que había algo más en esas respuestas positivas que anécdotas mal interpretadas.⁵ Este estudio sobre medicamentos podría ayudar a demostrarlo.

¿El paciente 101006 JDS iba a ayudar en el estudio? Chen no estaba tan seguro. «Tenía la enfermedad muy extendida. Estaba en lugares malos, incluidos los huesos, que son más difíciles de tratar por las inmunoterapias contra el cáncer», recuerda Chen. Peor aún, su «estado de rendimiento» era horrible.

«Estado de rendimiento» significa: «¿Cómo es tu día a día? ¿Estás despierto? ¿O no puedes levantarte de la cama porque estás vomitando todo el día y no puedes comer?». Chen y otros oncólogos utilizaban el estado de rendimiento para predecir cómo le iría a un paciente, ya fuera en un ensayo clínico o con una terapia tradicional contra el cáncer. Es una variación más rigurosa de: ¿Cómo estás? Y 101006 JDS no estaba nada bien.

«Si no puede levantarse de la cama, si no puede moverse, sus resultados son generalmente horribles –dice Chen–. A veces tienes pacientes que caen así», dice extendiendo la mano, inclinada como un gráfico que desciende en picado. «Por lo general, no se puede revertir a esos pacientes. Por lo tanto, meter a personas que están en un curso descendente en el ensayo no es una buena manera de determinar si tu medicamento es seguro».

Y ése era el objetivo de este ensayo en fase 1: evaluar la seguridad de un posible nuevo fármaco probándolo en dosis bajas. Si fallaba en eso, fallaba. Si esa prueba iba a significar algo, tenía que ser el reflejo más fiel posible de la seguridad del fármaco. Desde esta perspectiva, el paciente 101006 JDS no era exactamente con quien estabas soñando. Los pacientes que estaban demasiado débiles y enfermos fallarían en la prueba sin importar lo que se les diera, y ese fracaso se atribuiría al

5. Consulta el apéndice B para obtener más información.

medicamento, no al paciente. No era sólo Jeff quien sufriría, era todo el estudio y, por extensión, toda una generación de pacientes.

Si la prueba de «¿Cómo estás?» era algo subjetivo, los principales criterios de ingreso al estudio eran empíricos y estaban estandarizados. «Teníamos un valor de laboratorio que había que cumplir», explica Chen. Estos valores se proporcionaron a todos los investigadores principales que realizarían el estudio, y sus pacientes necesitaban alcanzar o superar esos valores para siquiera ser considerados.

Los valores de laboratorio de 101006 JDS eran *malos*. Su albúmina, su recuento de glóbulos blancos, «no era bueno». Esos valores eran indicadores particularmente negativos para un posible candidato a estudio de fármacos de inmunoterapia. «En primer lugar, necesitas tener glóbulos blancos –dice Chen–. Necesitas tener células T. No sabíamos mucho sobre el medicamento en ese momento, pero si en primer lugar no tenía células T, entonces ¿por qué íbamos a tratar de darle un medicamento que debía reaccionar con las células T?». Ése era el número más importante en la prueba, y Jeff estaba por debajo de ese valor numérico. «No había manera».

Tras dos meses sin quimioterapia, Jeff estaba más enfermo que nunca, demasiado para cumplir con los requisitos de elegibilidad para el estudio de la Angeles Clinic.⁶ Así comenzó un tira y afloja, entre los médicos de Jeff y los investigadores principales de Chen en el estudio.

«Tenían protocolos –dice Jeff–. Mi hemoglobina debía estar a un cierto nivel. Me sacaron sangre; les dije: “Probad de nuevo”. Tal vez los niveles de Jeff estaban fluctuando, «Así que lo intentaron en diferentes momentos del día –dice–. Comía brócoli como un loco, todos los días, tratando de aumentar los números».

«Sé que realmente estaban haciendo todo lo que podían –dice Chen–. También había una antigua observación que mostraba que frotar los lóbulos de las orejas generaba glóbulos blancos, un fenómeno

6. El Sutent, que se enfoca en la capacidad de un tumor para devorar y crecer, no es, técnicamente, «quimioterapia». Aunque Schwartz no estaba al tanto de la identidad del fármaco que probaría, se trataba del inhibidor del punto de control anti-PD-L1 atezolizumab, que se comercializaría con el nombre de Tecentriq. Consulta el apéndice A.

real, estudiado en la Universidad Johns Hopkins, llamado algo así como “linfocitosis del lóbulo de la oreja”. Así que se puso a frotarse los lóbulos de las orejas. Jeff se los frotaba por la noche o en el coche, se los frotaba justo antes de que le sacaran sangre. Eso tampoco elevó su número lo suficiente».

En noviembre, el oncólogo de Jeff en Los Ángeles, el doctor Boasberg, le dio la noticia. No era apto para el estudio. «Y sabía que era una sentencia de muerte», dice Jeff. No estaba listo para darse por vencido, pero no podía simplemente hacer que su sistema inmunitario se recuperara. «Me ofrecieron ponerme en un ensayo de fármacos diferente», dice. No era inmunoterapia, y Jeff ya había seguido la ruta de la quimioterapia. No había funcionado, y lo hacía sentir fatal, y tal vez sólo le quedaban unos meses, de todos modos. ¿Estaba realmente dispuesto a sentirse así otra vez?

Por supuesto, si había una posibilidad de que lo ayudara, ésa era su actitud. No había probado ese medicamento en particular, así que al menos podía pensar en aquello como en un plan B. Pero tal vez, Jeff se preocupó, no era realmente un plan en absoluto, era simplemente algo que hacer, el equivalente médico de los trabajos forzados para los condenados.

Uno trata de poner buena cara, de estar de acuerdo, de ser un buen paciente, de no pensar en los «¿y sí?» o en los «debería». El cáncer está lleno de eso —clínicas de cáncer de pulmón llenas de fumadores que dejaron de fumar— y lo importante para Jeff era seguir adelante. Pero era difícil no ver que ahí divergían dos caminos, no reconocer que el plan B era la bifurcación equivocada. Jeff no podía entender lo que su médico quería para él, lo que pensaba que podría ayudarlo. Ese otro estudio era claramente una ocurrencia tardía, pero tal vez sentirse ocupado era lo que necesitaba. Quizá fuera de ayuda. Definitivamente, sin embargo, Jeff no veía otra opción que no fuera rendirse y hacer las paces con su destino.

El único problema era que Jeff no se sentía en paz. No dejaba de mirar por encima del hombro la otra bifurcación. Y tomó la difícil decisión: comenzar el estudio que se le ofrecía significaba renunciar a alguna posibilidad milagrosa de ingresar en el estudio de inhibidores de puntos de control, pero aquel autobús también se iba. Si esperaba, se

quedaría en la encrucijada, sin nada. Y nada, ya le habían dicho, significaba ingresar en el hospital de cuidados paliativos.



Mientras tanto, en el campus de Genentech de San Francisco, Dan Chen tenía un problema. Varios, en realidad. Uno era un problema que tenían todos los oncólogos, la carga de trabajo. Por lo general, el tratamiento del cáncer no es un campo lleno de buenas noticias. Para ser un buen médico e investigador, debes aceptar el hecho de la mortalidad y los terribles resultados de la enfermedad, incluso mientras trabajabas muy activamente y a diario, y a menudo sin éxito, contra ellos.

Parte de lo que tenía que aceptar se refería al destino del paciente potencial 101006 JDS. En el papel tenía muy mala pinta, pero estaba lo suficientemente cerca de la línea como para que, incluso detrás de la identidad codificada, su caso se hubiera vuelto personal. Dan esperaba un buen resultado para ese tipo (en ese momento ya sabía que era un hombre), pero también esperaba buenos resultados para su medicamento y para los pacientes con cáncer en general.

«Y ahora nos acercamos a las vacaciones de Navidad y todo cierra», dice Chen. Habría un descanso en la empresa, quizá breves descansos para algunos médicos, y los propios pacientes podrían optar por ir a ver a familiares y amigos lejanos, a algunos de ellos por última vez. Es lo que sucede.

Eso significaba que la carrera para lograr que este fármaco se desarrollara, se probara y llegara a los pacientes y al mercado estaba a punto de sufrir un gran retraso. «Así que tuve que enfrentarme al hecho de que si no completábamos esa población base antes de las vacaciones, retrasaríamos todo el ensayo», dice Chen. Y eso tendría un efecto dominó y consecuencias potencialmente graves. Los otros pacientes no podían empezar hasta que se completara la población base del estudio. Y ningún paciente podía obtener el medicamento, o tener motivos para creer que valía la pena obtenerlo, hasta que el medicamento pasara por ensayos clínicos y, en el mejor de los casos, se acelerara la aprobación de la FDA. Ese lugar vacío en su población base se había convertido en una señal de stop.

Si alguna vez se iba a considerar al paciente 1001006 JDS, era ahora o nunca.



Jeff Schwartz había programado comenzar el plan B del estudio clínico sobre el medicamento el 17 de diciembre. Recuerda la mañana, el coche, la carretera. El viaje a la clínica de Wilshire Boulevard fue como una marcha hacia la horca, con un hombre muerto conduciendo. Las ventanillas de su Lexus estaban bien cerradas contra el aire de Los Ángeles; la calefacción estaba puesta a treinta grados, sólo para evitar que temblara demasiado al conducir.

«No se lo dije a nadie, pero aquello fue horrible —dice Jeff—. Me resignaría. Seguiría luchando, pero...», Jeff se detiene. Tampoco había pensado más ese día, al menos no en sí mismo, porque, en lo que a él respectaba, estaba acabado. El resto era sobre responsabilidad fiduciaria. «Cada centavo que había ganado, me aseguré de que mis hijos tuvieran ahorros —dice—. «Pagué mis alquileres por adelantado, sin saber si estaría allí para hacer el próximo pago. No caí en lo espiritual, no había cambiado nada al respecto, pero la muerte, la perspectiva de conocer el final... —Jeff se detiene de nuevo y mira a su alrededor por un momento—. Bueno, cambia la manera en la que piensas sobre las cosas».

Jeff atravesó la puerta. Aparcó, salió del coche y se registró en el mostrador. Allí estaba el portapapeles con el bolígrafo barato. Salió una enfermera, lo llamó por su nombre. Esperó, sonrió. La siguió a través de las puertas, entró en una habitación, y se sentó en una silla cómoda. La iluminación del techo era brillante. Su nombre había sido transcrito a una identificación, luego cotejado con una vía intravenosa. Los estudios deben ser de doble ciego para evitar cualquier sesgo o sentimiento. Por el bien de la ciencia, el paciente es despojado de su identidad. Bueno para la ciencia, pero difícil para nosotros, los humanos. El procedimiento sería el siguiente: sacar el gotero, verificar los números del gotero con el brazalete del paciente, introducir los números en el formulario, colgar la vía intravenosa, abrir la llave de paso. El paciente 101006 JDS, anteriormente conocido como Jeff, estaba listo. Se arre-

mangó, le insertaron la aguja de catéter y lo vendaron. El fármaco sería útil, lo descubrirían más tarde,⁷ para dar varios meses de vida extra a algunos pacientes con cáncer de riñón, pero casi con certeza no sería útil para pacientes como Jeff.



A quinientas millas al norte de San Francisco, Dan Chen estaba en su despacho cuando salió el sol. A las 7:30 sonó el teléfono. El repentino ruido lo sobresaltó. La llamada era para comunicarle los últimos números del paciente 101006 JDS. Quizá fue el frotamiento de los lóbulos de las orejas, Dan no lo sabe, o tal vez existe un valor para la pura voluntad. Fuera lo que fuese, el tipo había saltado la línea.

Tal vez los números no se quedarían ahí, pero le harían las pruebas y él las aprobaría. Era una línea fría y él la había cruzado. Esa parte ahora no era un juicio, era empírica. La siguiente llamada, si Dan lo lograba, sería a la clínica: ¿pueden incluir a este tipo en el ensayo?

Dan recuerda la luz. Se reflejaba en la fría superficie gris de la bahía de San Francisco y le hacía algo a la habitación. Se puso a mirar a través de la ventana.

«No se trataba sólo de ese hombre —dice Chen—. El ensayo afectaría a muchas más personas. ¿Ese hombre simplemente significaría un enorme problema? ¿Dañaría el ensayo y eso iría en detrimento de esas personas?». Si Chen lo dejaba entrar en el ensayo, ¿estaba haciendo lo correcto o se equivocaba?

Todo sucedía en cuestión de minutos, la llamada con los números, su decisión..., pero algo en aquella la luz... Tal vez había visto demasiadas películas, pero en aquel resplandor había algo de milagro navideño, esa sensación que tienes en esa época del año de que debes ser amable con todo el mundo, incluso cuando esa amabilidad puede estar equivocada. Dan levantó el teléfono, llamó a la clínica. La línea estaba ocupada. Colgó, comprobó el número y volvió a intentarlo, con el

7. Desde entonces, el Avastin (bevacizumab) ha sido aprobado como parte de una terapia combinada para varios tipos diferentes de cáncer, incluido el cáncer renal metastásico, cuando se utiliza con interferón alfa.

mismo resultado. ¿Quizá era una señal? O tal vez sólo era un teléfono ocupado. Lo intentó una vez más y lo consiguió. Dio el número del paciente y dijo: «Incluyámoslo». Hubo una pausa y un ruido, y una especie de caos. Parecía que alguien había echado a correr.



«Así que estoy allí sentado –dice Jeff–, con todo conectado, y eso era todo. El gotero estaba colgado y sólo faltaba que se vaciase. Y entonces una enfermera entró corriendo y dijo: “Espere”. Como si hubiera algo mal con mi sangre o algo así».

Luego entró el médico. «Han llamado», dijo. Aparentemente, los linfocitos de Jeff estaban lo suficientemente altos como para encajar en el protocolo del estudio.

«Dijeron que el recuento era de 1100 o algo así –dice Jeff–. Tenía el mismo cáncer que antes, no mejoraba, pero mis números eran mejores». Según el análisis de sangre, sus linfocitos finalmente habían aparecido. «Quizá hubo algún milagro, no sé lo que sucedió». Lo que sí sabe es que le quitaron el gotero y le sacaron la línea de la vena. Su médico tenía un mensaje para él del doctor Chen. «Dijo que el mensaje era: “Dígale al paciente que Feliz Navidad”».



Tres días después, el 20 de diciembre, Jeff se convirtió en el paciente número doce del estudio de doce personas. Condujo hasta el centro. Era la primera vez que los médicos que administraban el estudio conocían en persona a su paciente del ensayo. Estaba más enfermo de lo que habían imaginado. Tan enfermo que llamaron para asegurarse de que aquel tipo realmente debía estar allí.

Jeff pasó por las mismas diligencias que antes: el portapapeles y los formularios, las pegatinas y el brazalete y la manga arremangada y la aguja. Excepto que esta vez, se le inyectó el fármaco experimental de inmunoterapia, el inhibidor del punto de control.

Ése fue el primer medicamento experimental de Jeff. Lo llamaron MPDL3280A. La idea de científico loco, el fármaco experimental...

eso era emocionante, pero también un poco aterrador. MPDL3280A había funcionado en modelos de ratones, pero el 90 % de todos los medicamentos contra el cáncer que funcionan en ratones fallan en los ensayos con humanos. «Les pregunté: “Oigan, esto que me están dando, ¿me va a volar la cabeza?” Y me respondieron: “Ni puñetera idea”. ¡Porque yo era el primero!».

No le voló la cabeza. Pero sucedió algo. «Inmediatamente volví a la vida –dice Jeff–. Fue algo muy raro». ¿Estaba realmente funcionando? ¿O sólo estaba en su cabeza? Sólo había recibido una dosis, y una dosis baja: ése era uno de los objetivos de un ensayo de fase 1, encontrar la «dosis efectiva más baja» de un nuevo medicamento. Y aquél parecía un escenario poco probable para un efecto instantáneo.

Jeff conocía el efecto placebo, y conocía el efecto que la fe y la esperanza pueden tener en la salud de una persona e incluso en su resultado. Había mucho de eso en su relación con sus clientes, cuando hablaba con ellos; el poder de la creencia era importante y real, pero no curaba el cáncer. También se dio cuenta de que llevaba fuera de la quimioterapia el tiempo suficiente como para que, pasara lo que pasara, sintiera menos náuseas.

En la siguiente visita, dos semanas después, le inyectaron el fármaco de nuevo. Y otra vez, de inmediato, estuvo bastante seguro de que se sentía mejor. Había seguido trabajando, incluso mientras se estaba muriendo. Entonces se sentía lo suficientemente bien como para hacer otras cosas además del trabajo. Lo bastante bien como para llevar a su hijo de cinco años a SeaWorld ese mismo mes.

«Sentí un chasquido en la cintura, era el hueso de mi cadera. El cáncer lo había atravesado, simplemente apareció a través de la cavidad de la cadera». Eso no ayudó en nada a su estado de rendimiento, por lo que fue un revés importante. Se sometió a otra cirugía, pero era sólo una cirugía, no era más metástasis, era uno de sus antiguos problemas que regresaba a casa. No te preocupas por los antiguos problemas, esperas detener los nuevos. Y llega su siguiente cita. Jeff recibe otra inyección del medicamento experimental. Y esta vez, no sólo lo piensa, sino que está *seguro* de que entonces está mejor.

En casa, unas semanas después, su hijo le preguntó: «Papá, ¿qué ha pasado?». Jeff no sabía a qué se refería, pero su hijo se lo dijo: no creía

que su padre pudiera cogerlo en brazos nunca más. Pero ahí estaba él, lanzando al niño por los aires, observándolo chillar de alegría. Jeff realmente no había pensado en eso, pero su hijo se había dado cuenta. *Algo* estaba mejorando. Luego, las tomografías PET lo confirmaron.

El 15 de marzo de 2012, Dan recibió una actualización por correo electrónico del médico de la clínica del ensayo. El paciente dudoso que habían enviado, el que tenía una fatiga significativa, el dolor de un nódulo retroperitoneal, el que no podía trabajar o levantar a sus hijos pequeños... Querían que Chen lo supiera. El paciente 101006 JDS había sido «llamado a la vida».



Jeff entendió lo afortunado que era y quería conocer a las personas responsables de lo que había recibido. Sabía que el líder mundial en el estudio era un tal doctor Chen, con base en algún lugar de las empresas de biotecnología de San Francisco. Esperaba llamar, tal vez hacer una conferencia con todo el equipo, sólo para darles las gracias.

«En julio me dijeron que se celebraría una conferencia en Los Ángeles a la que asistiría el doctor Chen. Siempre me había imaginado a ese misterioso doctor Chen, ya sabes, como a un *geek* con gafas de montura metálica. Me reuní con él y allí estaba el Sr. GQ».

Jeff encontró a Chen sorprendentemente encantador y complaciente. Más tarde, Chen llevó a Jeff a las oficinas de San Francisco y luego a los laboratorios. Todo aquello le daba una especie de sensación de estar frente a Willy Wonka y su entorno. «En el lugar hay un letrero que dice E. COLI por un lado y CHO por el otro», dice Jeff. «Le pregunto, “¿Qué significa ‘CHO’?” ¡Dice que son “ovarios de hámster chino!”⁸ Luego me llevan a ver una gran tina de acero. Me pregunta: “¿Sabes qué es esto?”. Le digo: “Parece una cervecería”. Dan dice: “Sí, bueno, ahí dentro se elaboran proteínas”».

Finalmente, presentaron a Jeff a cuatro investigadores que habían ayudado a desarrollar el fármaco y a crear la proteína.⁹ «Los saludo, se

8. Las siglas en inglés de *Chinese Hamster Ovaries*. (*N. del T.*)

9. Brian Irving, Yan Wu, Ira Mellman y Julia Kim.

enteran de quién soy y todos se echan a llorar —dice Jeff—. Porque estos tipos son genios, pero son como sabios locos, nunca salen del laboratorio». Después de todo el trabajo que se había invertido en preparar su medicamento de inmunoterapia, y después de décadas durante las cuales los medicamentos de inmunoterapia no habían podido salvar a los pacientes, la vista de un hombre sano, que había regresado del borde de la muerte en virtud de sus esfuerzos, era algo que veían por primera vez.

«Todas estas personas... En realidad, no sé cómo lo hacen. Son rechazadas todo el día, todo lo que hacen falla, la gente muere. ¿Te imaginas ser ellas? Chen es oncólogo, se ocupa del melanoma... Todos sus pacientes, todos estos tipos... ¿Te lo puedes imaginar?».

Dan Chen había hecho algo por él, algo muy grande. Así que Jeff quería hacer algo por Dan. «Chen no me conoce, no personalmente, me conoce por mis iniciales del estudio. Así que no sabe que estoy en el mundo de la música». Jeff le pregunta a Dan, que tiene una hija adolescente,¹⁰ «Entonces, ¿cuál es su banda favorita?». Chen le dice que es un grupo llamado Imagine Dragons. Jeff sonrío: «Bueno, entonces, la próxima vez que la banda venga a San Francisco, le conseguiré entradas y verá el concierto entre bastidores. El día señalado, la hija de Chen incluso entra en el escenario para lanzar globos, ¡es genial! Es uno de los mejores momentos de su vida. Dan dice: “Gracias”. Yo le digo: “¡Oye, gracias a ti por mantenerme con vida!”».



Jeff se sentía lo suficientemente bien ahora que la vida era casi como había sido siempre. Eso incluía ir a los partidos de baloncesto de su hijo los fines de semana en el gimnasio de la escuela primaria. «Mi esposa está a mi lado y dice: “Mira, ¿sabes quién es ese que está al otro lado del gimnasio?” Miro y no puedo creerlo, es K..., el doctor Capullo K».

«Así que me acerco y le pregunto: “¿Me recuerdas?” Me dice que no. Yo le digo: “¡Bueno, eres el maldito imbécil que me dio cinco meses de vida!”».

10. Los Chen tienen tres hijos: una hija, Isabelle, y dos hijos, Cameron y Noah.

»Volví a verlo seis meses después: nuestros hijos tienen la misma edad y van a la misma escuela. Estábamos a punto de cruzarnos y me acerqué a él de nuevo. Le dije, porque necesitaba decírselo: “Mira. Un paciente se queda con cada palabra. Con *cada palabra*. Me dijiste que no ya no podías hacer nada más por mí, me dijiste que me quedaban cinco meses de vida y mi mundo se hizo añicos”».

Jeff también recordó lo que le había dicho su otro médico cuando estaba empeorando y no había encontrado un ensayo clínico. El doctor Boasberg había visto los nuevos ensayos de medicamentos de inmunoterapia, había visto los efectos transformadores, cosas que nunca imaginaron. Y sabía lo rápido que llegarían los nuevos medicamentos. «Era posible que no entrara en el estudio —dice Jeff—. Pero él me dijo, “Espera, porque hay nuevos medicamentos a la vuelta de la esquina”».

En 2011, ésa era una perspectiva rara y radical. No todos los oncólogos estaban al tanto de lo que estaba sucediendo en la inmunoterapia contra el cáncer.

En ese momento, la gran mayoría todavía pensaba que el enfoque basado en el sistema inmunitario para tratar el cáncer provenía de los malos tiempos de las falsas promesas y de las vacunas ineficaces. Jeff tuvo la suerte de tener un médico conectado a un lugar como la Angeles Clinic, con oncólogos abiertos al potencial de la inmunoterapia contra el cáncer y orientados a los ensayos clínicos. Por supuesto, sólo había llegado allí porque su cáncer no respondía a nada más. En este sentido, no tuvo tanta suerte.

Cuando Jeff tenía veinte años, el cáncer era una enfermedad de ancianos y no pensaba mucho en ella. Era el chico que salía de algún espectáculo en vivo en el centro de la ciudad con los oídos zumbando mientras los copos de nieve caían iluminados por las farolas. No es cuestión de ponerse sentimental, pero ese tiempo libre de problemas realmente le parecía como si fuera ayer, como en la canción. Jeff todavía puede recordar la nieve cayendo como harina sobre su chaqueta de cuero negro, quedarse unos segundos allí y desaparecer. Tenía todo el tiempo del mundo.

«Simplemente piensa en todas las personas que murieron esperando—dice Jeff—. Quizá sólo por unas pocas semanas, o los que sencillamente se dieron por vencidos porque un médico les dijo que ya no te-

nían ninguna posibilidad, que eso era todo». Ése podría haber sido él. No lo fue, pero ¿por qué?

Jeff no lo sabe. Pero una parte tiene que ver con la suerte, otra con la pura voluntad y otra con la fe, o con algo parecido. Y parte de la respuesta tuvo lugar más de cien años antes, en las mismas calles del centro de la ciudad donde Jeff pasó su juventud, donde un cirujano de Nueva York persiguió un misterio médico en los barrios marginales de inmigrantes y regresó con una receta para curar el cáncer.