

## George N. Papanicolaou (1883-1962). Maestro, Pionero y Sabio.

*Dr. Gerardo González-Martínez.*

*Department of Pathology. Columbia University. New York, EE.UU.*

El 19 de febrero de 2004 se cumplieron 42 años de su fallecimiento. Un paro cardíaco lo sorprendió cuando se aprestaba a materializar un profundo anhelo: organizar un Instituto de Investigación. Luego de un frustrado ofrecimiento en Grecia, su tierra materna, la oportunidad llegó cuando le fue ofrecida la dirección del Instituto de Investigación del Cáncer de Miami. En noviembre de 1961, George Papanicolaou (GP) y su esposa se establecían en Miami Beach, en la Isla DiLido. La selección de sus colaboradores se realizó en dos meses y para enero de 1962 todo estaba dispuesto para esta nueva etapa (1).

Su desaparición en este momento especial de su vida nos plantea cuánto más podría dar a la humanidad este hombre solitario y reservado; ello queda en la imaginación de cuantos lo conocieron y en los que simplemente lo admiramos a través de sus hechos y de una vida nada fácil de inmigrante.

Su nombre, con el tiempo y la popularidad del test que impulsara a través de sus estudios para la detección temprana del cáncer de cuello uterino, fue transformándose simplemente en Dr. Pap y en "*Pap Test*" la prueba indolora, sencilla, inseparable de una revisión ginecológica completa.

Su historia comienza 79 años antes, el 13 de mayo de 1883, cuando nace en Kymi, pequeña ciudad que observa el Mar Egeo sobre la Isla de Euboea, en Grecia. George Nikolas era el tercer hijo de Nikolas Papanicolaou y María Georgiou. Su padre era médico y Alcalde de Kymi y fue elegido para la Asamblea Nacional. Al llegar su juventud, George se había convertido en un espíritu esencialmente humanista, amante de la literatura, filosofía, idiomas y música, demostrando talento en la ejecución del violín. Su padre influyó para que estudiara medicina, obteniendo su grado con honores a los 21 años en 1904, año en que se alista en la Armada (1).

Luego de separarse de la milicia en 1906, convence a su padre para financiarle nuevos estudios y llega a Jena, Alemania, donde en 1907 se pone bajo la dirección de Ernest Haeckel, un defensor desde los inicios de las teorías evolucionistas de Darwin. Este profesor como luego August Weismann de Friburgo, sobresaliente genetista que pensaba que la herencia era transmitida a través de las células sexuales, impactaron en GP que para entonces había

decidido consagrarse a la investigación biológica e ingresa al Instituto Zoológico de Munich, dirigido por Richard Hertwig. Tres años después GP era un hábil microscopista y con el grado de Doctor de Filosofía retorna a Grecia.

Camino a Atenas, encuentra a Andromache Mavroyeni, joven dotada de una fuerte personalidad y una sólida educación. Si bien ambos se conocían previamente, este encuentro pronto dio paso al casamiento concretado ese mismo año (1910).

Luego de un año trabajando en el Museo Oceanográfico de Mónaco regresa a Kymi por la muerte de su madre e ingresa como reservista a la Guerra de los Balcanes en 1912. Allí, voluntarios norteamericanos lo alientan a emigrar a EE.UU, donde las posibilidades para su desarrollo eran ilimitadas (1).

Con apenas 250 dólares y la oposición de ambas familias, GP y su esposa llegan a Nueva York. Sin un lugar donde residir, sin amistades en qué apoyarse, sin conocer el idioma, pero con una gran ilusión. Alquilan un pequeño departamento y ambos comienzan a trabajar en la tienda de Departamentos Gimbel's. Ella cosiendo botones por \$5 la semana y él como vendedor de alfombras. George incrementaba sus entradas tocando el violín en restaurantes y bares y como empleado en el diario griego Atlantis. Antes del mes de estadía pudo contactarse para entrar a la Universidad de Columbia donde gracias a sus conocimientos y aptitudes fue propuesto para la Escuela Médica de Cornell bajo la dirección de Charles Stockard, Jefe del Departamento de Anatomía. Sólo un año después GP y su esposa, como asistente, trabajaban en la Universidad de Cornell. Un equipo de dos personas que en los próximos 47 años harían historia (1).

No obstante trabajar en líneas de investigación conducidas por su jefe, pidió permiso para realizar estudios sobre la determinación del sexo en cobayos. Para demostrar que los cromosomas X Y determinaban el sexo de las crías, necesitaba óvulos en mitosis, previos a la ovulación. En esa época no había otro modo de determinar la ovulación que sacrificar al animal. Una mañana se sorprendió pensando que todas las hembras tenían una hemorragia vaginal; podría ser que estos pequeños animales tuvieran una pero muy escasa como para ser evidente. Esa misma mañana compró

un espéculo nasal para examinar la vagina de la cobaya.

Realizó un frotis del material obtenido sobre un portaobjeto y la observó en el microscopio. El admitiría luego "que fueron momentos de real excitación cuando el examen de los primeros frotis revelaron una impresionante riqueza de diversas formas celulares y una secuencia de diversos patrones citológicos". Esa misma tarde, observó similares características en el humano siendo el primer frotis el realizado a su esposa que se convertiría desde entonces en la mujer más estudiada en este sentido (1).

Estos estudios serían luego correlacionados a sucesos en el ovario y cambios en el útero, que luego se publicaron en el "*American Journal of Anatomy*" bajo el título "*La existencia de un típico estro en el cobayo con un estudio de sus cambios histológicos y fisiológicos*" firmados por C. Stockard y GP (Am J Anat 1917;22:225-283).

Estos estudios inician una pléyade de otros publicados por diversos investigadores que desde diversos campos, contribuyen al avance de las investigaciones hormonales. En 1943 Allen y Doisy aíslan la hormona folicular y comienza un rico y efervescente período donde se fijan las unidades internacionales (UI) de las diversas hormonas y desde la citología se fijan curvas que muestran la proporción de diferentes células a través del ciclo. GP describe las células naviculares en la mujer gestante. La Dra. Inés Allende publica con Orías un libro ilustrado en castellano (1947): "*Citología hormonal de la vagina humana*" (4). Luego aparecerá el libro de Pundel (1952) (5) y los Índices de maduración. Hoy, los métodos más precisos de radioinmunoensayo han hecho abandonar aquella orientación de la citología exfoliativa pero no sin haber aportado ésta una cuota fundamental en el estudio de los disturbios hormonales en la mujer y su tratamiento. GP estudió patrones vaginales hormonales en niñas recién nacidas, infantes, y mujeres menopáusicas. También sugirió terapia hormonal de reemplazo en castradas quirúrgicas y mujeres posmenopáusicas. "*El ciclo sexual en la mujer como es revelado por frotis vaginales*" fue publicado en el Journal de Anatomía en 1933 (6).

En 1925 GP comienza un estudio sistemático de frotis vaginales en mujeres voluntarias trabajadoras en el Hospital de Mujeres de Nueva York. De una forma involuntaria realiza el estudio en una portadora de cáncer de cuello uterino. El describiría entonces ...

"La primera observación de células cancerosas en el frotis de cérvix fue una de las más estremecedoras experiencias de mi carrera científica" (así lo relata Berkow. SG en "*A visit with George N. Papanicolaou*" en el Obstet Gynecol (1960;16:243-252). Convocó a otras mujeres con cáncer, confirmó sus observaciones y presentó este nuevo diagnóstico de cáncer en la "*Third Race Betterment Conference*" en Battle Creek, Michigan, en enero de 1928 (7).

Esa mañana gris acompañó el escaso entusiasmo despertado por la presentación de GP. Desalentado por la indiferencia de sus colegas volvió a sus estudios hormonales y sólo 13 años después lograría la aceptación de sus descubrimientos (2). No olvidemos que era osado pensar en ese entonces, cuando el diagnóstico de cáncer de cérvix se hacía por tacto u observación macroscópica, que el mismo pudiera ser descubierto por células observadas en un frotis recogido sobre un portaobjetos.

Para ese entonces ocurre un hecho similar en Europa. Un patólogo destacado de Rumania, el Dr. Aurel Babes publica en La Presse Medicale, un artículo muy similar al presentado por GP: "El diagnóstico de cáncer del cuello uterino por los frotis" (8) El se basaba en preparaciones obtenidas con asa de platino y coloreadas con Giemsa y había hecho dos presentaciones previas de sus hallazgos en sendas sesiones de la Sociedad de Ginecología de Bucarest en 1927, en colaboración con C. Daniel. Para su utilización como estudio masivo debería haber modificado la técnica. Lo cierto es que Babes no siguió publicando acerca del tema. En Italia, Viana (1927) ensaya el método de Babes en 12 casos (2). Estos precursores del método en Europa no continuaron las investigaciones y lo desarrollaron en escaso número de pacientes. La citología cuya historia se remonta al descubrimiento del microscopio (Janssen, 1600) había tradicionalmente sido descrita en numerosos órganos y líquidos en los que se habían diagnosticado células cancerosas, pero todo quedaba circunscrito al campo de la investigación, con un acuerdo tácito y explícito de su no aplicación en la práctica. El mundo médico aún no estaba preparado para escuchar las voces de estos adelantados.

Como anécdota de estos hechos queda que ni GP, Hertig, Meigs u otros autores de similar jerarquía, jamás mencionaron estos trabajos pese haber sido publicadas en revistas de renombre como la Presse Medicale y Gynecologie et Obstétrice (2). Quedará en la incógnita si ésta fue la razón que impidió que accediera al Premio Nobel para el que había sido propuesto en numerosas ocasiones, que sin duda más allá de estas especulaciones hubiera merecido (3).

El enorme valor de Papanicolaou radica en la jerarquización de esta disciplina y el haberla sistematizado brindándole una técnica que incluye métodos de toma, tinción y criterios de evaluación.

El Dr. J. Hinsey, sucesor de Stockard en el departamento de Anatomía del Colegio Médico de Cornell, alentó a GP para continuar con el desarrollo de su método. Con la colaboración de Herbert Traut, Profesor de Obstetricia y Ginecología con orientación en patología de la misma institución, en 1939 comienzan un trabajo que incluía un frotis vaginal de rutina a todas las mujeres atendidas en el Servicio de Ginecología. Se descubrió un considerable

número de casos asintomáticos de tumores uterinos, algunos tan iniciales que eran invisibles a la simple inspección ocular. Este esfuerzo culminó en un aporte crucial para la historia del citodiagnóstico: *"El valor diagnóstico del frotis vaginal en el cáncer de útero"* publicado en 1941 en el *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (9). Pocos conocen que las primeras descripciones con el método de Papanicolaou, fueron descriptivas y citohistológicas, abarcando no sólo cuello sino los tumores de todo el tracto genital, especialmente adenocarcinomas de cuello y cuerpo y sus variedades (2). Esto se debe al aporte de H. Traut que poseía una fuerte formación en patología.

Años más tarde, en 1954, GP publica su célebre Atlas de Citología Exfoliativa (10). Allí recoge su experiencia no sólo en citología ginecológica sino en otros sitios de la economía.

Las imágenes presentes en las numerosas páginas dibujadas por su técnico Mr. Murayama recorren las más diversas patologías con exquisitos detalles de fidelidad morfológica. En citología ginecológica admira observar la diversidad de elementos descritos, siendo que realizaba las tomas en forma aspirativa, sin observación del cérvix, método que sería luego introducido por E. Ayre en 1944. Éste crea en 1947 la espátula de madera que lleva su nombre y sería elemento inseparable del método citológico. Entre las células descritas destacan varios koilocitos, a los que describiera como anómalas sin avizorar entonces su naturaleza viral.

Completando los conceptos vertidos anteriormente, debe destacarse que como investigador experimental, nunca había accedido a la práctica clínica por lo que todos sus diagnósticos los hizo utilizando una pipeta (hecho que actualmente está descartado salvo en situaciones especiales). Por la misma razón tampoco manejaba los criterios anatomopatológicos, por lo que prefirió una clasificación numérica. Este hecho novedoso permitió a profesionales de diversas especialidades poder practicar la citología y se constituyó en el factor que impulsaría la difusión explosiva del método en la década de 1950 (2). Más allá de las controversias suscitadas con el correr del tiempo, la clasificación de Pap fue utilizada casi medio siglo y aún perdura su impacto en profesionales y en especial los pacientes.

Los próximos años lo encontrarían probando el valor y la eficacia del método, haciendo docencia y convenciendo a escépticos e incrédulos (1). Publicó 158 trabajos y recibió diversos honores de facultades y sociedades americanas así como de la Academia de Atenas. El Gobierno Griego acuñó dracmas con su efigie así como sellos postales (también en EE.UU). Frente a la Escuela Médica de Cornell fue plantado en su honor un gajo del maple hipocrático. Desde entonces los graduados recitan el juramento Hipocrático bajo su sombra (1).



Pero este recuerdo no estaría completo sino se hiciera referencia a su gran compañera y asistente a quien él afectuosamente se dirigiera como *"mi esposa y mi víctima"* (1).



Ella fue la gran mujer que estuvo detrás de un gran hombre y mejor aún, con él, a su lado. Mrs. Mary o Mrs. Pap como le llamaban sus amigos. Desde su casamiento y durante 52 años fue permanente compañera de este brillante científico a quien apoyó en los momentos más difíciles de su vida, creyó en sus investigaciones cuando el mundo médico desoía la conveniencia de su método para descubrir tempranamente el cáncer de cuello uterino y se transformó ella misma en objeto de estudio. Fue su secretaria y técnica calificada, aceptando una vida de sacrificios cuando aún adolescente contrajo nupcias y también dejó de lado los placeres de la maternidad en pos de la devoción a su esposo y a los esfuerzos que él ponía en el desarrollo del método citológico que hoy lleva su nombre.

Ella fue estudiada permanentemente por GP y por la regularidad de sus ciclos fue el modelo de los patrones hormonales en la mujer (1). Mrs. Pap vivió 20 años más, falleció a los 90 años. Durante ese lapso se consagró a mantener vivo el recuerdo de su esposo y de su obra recibiendo un premio especial de la Sociedad Americana de Cáncer por su desinteresada contribución.

Esa fue su misión sin duda y ella así lo debe haber entendido ya que desde el primer momento sostuvo con su fortaleza y dedicación a este excepcional científico y ser humano que desarrolló el método diagnóstico que se transformaría en el más significativo avance en el control