

S E C C I Ó N

I

HISTORIA DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

1

Historia del tratamiento del cáncer de mama

SAMUEL W. BEENKEN
FREDERICK B. WANGER, JR.
KIRBY I. BLAND

Contenido del capítulo

- Civilizaciones antiguas
 - China
 - Egipto
 - Babilonia
 - Período griego clásico (460 a 136 a. C.)
 - Período grecorromano (150 a. C. a 500 d. C.)
- Edad Media
 - Cristianismo
 - Judaísmo
 - Medicina árabe
- El Renacimiento
- Siglo XVIII
- Siglo XIX
 - Cirugía europea
 - Cirugía norteamericana
- Siglo XX
 - Cirugía
 - Radioterapia
 - Terapia hormonal
 - Quimioterapia
 - Mamografía
 - Biología del cáncer

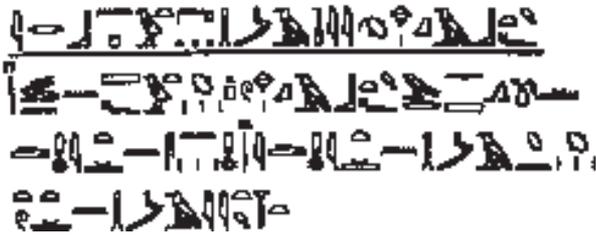


FIG. 1-1 Registro del primer caso conocido de cáncer de mama (1600 a. C.). (Del *Papiro de Edwin Smith*. Publicado en transliteración jeroglífica y facsímil con traducción y comentario de James Henry Breasted. Birmingham, AL, The Classics of Medicine Library, 1984. Reimpreso con autorización.)

El cáncer de mama, de causa incierta, ha captado la atención de los médicos en todas las épocas. Después de siglos de vicisitudes teóricas e investigaciones científicas, sigue siendo una de las enfermedades humanas más temidas. La historia de los esfuerzos por hacer frente a esta dolencia es compleja y no tiene aun un final feliz, como sucede con otras enfermedades para las cuales se ha encontrado la causa y la curación. Sin embargo, se ha progresado mucho y se logró disminuir los horrores que antes devastaban el cuerpo y la mente.

En este capítulo se registran algunos de los hechos fundamentales de nuestra comprensión actual de la biología y el tratamiento del cáncer de mama, que se basa en los logros y contribuciones de muchos médicos y científicos a lo largo de siglos. Enumeramos aquí algunos de los hitos más importantes. Este capítulo intenta ser una referencia útil para todos aquellos que deseen conocer más acerca de la historia del cáncer de mama y del desarrollo de la terapia moderna de esta enfermedad.

Civilizaciones antiguas

CHINA

Huang Di, el Emperador Amarillo, nacido en 2698 a. C., escribió el *Nei Jing*, el tratado de medicina más antiguo, en el que se encuentra la primera descripción de tumores y cinco formas de tratamiento: el espiritual, el farmacológico, el dietético, la acupuntura y el tratamiento de las enfermedades específicas.

EGIPTO

Imhotep, un médico, arquitecto y astrólogo egipcio, nacido en 2650 a. C., diseñó la primera pirámide en Saqqara y fue considerado el dios de la curación. Los egipcios antiguos documentaron muchos casos de tumores de mama, que se trataban con cauterización. Pa-

ra preservar sus descubrimientos, grababan al agua fuerte sus manuscritos en cursiva sobre delgadas láminas de hojas de papiro, y también grababan o pintaban jeroglíficos sobre la piedra. Entre los seis papiros principales, el más informativo con respecto a las enfermedades de la mama es el que adquirió Edwin Smith (nacido en 1822) en 1862, que en el momento de su muerte fue presentado a la Sociedad Histórica de Nueva York. Se trata de un rollo de papiro de 4,5 metros de longitud, escrito en ambos lados.¹ En el frente hay 17 columnas que describen 48 casos dedicados a la cirugía clínica. Se hace referencia a enfermedades de la mama como abscesos, traumatismos y heridas infectadas. El caso 45, titulado *Instructions Concerning Tumors on His Breast* (fig. 1-1) es tal vez el registro más antiguo de cáncer de mama. Se dice al examinador que la mama con bultos, fríos al tacto, es una enfermedad sin tratamiento.

BABILONIA

El código de Hammurabi (hacia 1759 a. C.) fue encomendado en Babilonia. Sus 282 cláusulas son las primeras leyes que regularon las prácticas médicas y se refirieron a las responsabilidades y obligaciones del médico. En esa época, la medicina interna consistía sobre todo en el recitado de letanías y en encantamientos contra los demonios de la tierra, el aire y el agua. La cirugía se limitaba a la apertura de abscesos con una lanceta de bronce. Si el paciente moría o perdía un ojo durante el procedimiento, se le cortaban las manos al cirujano.

PERÍODO GRIEGO CLÁSICO (460 A 136 a. C.)

La medicina europea se originó en la Grecia antigua. El método científico y el progreso clínico de la medicina se atribuyen a Hipócrates (nacido en 460 a. C.), quien también definió sus ideas éticas. Su filosofía se basaba en la existencia de cuatro humores corporales cardinales (sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra), relacionados con los cuatro elementos universales (tierra, aire, agua y fuego). La perfecta salud dependía de un equilibrio adecuado en las cualidades dinámicas de los humores. Se creía que la sangre se encontraba en las arterias y las venas, la flema en el cerebro, la bilis amarilla en el hígado y la bilis negra en el bazo. Hipócrates dividía a las enfermedades en tres categorías generales: las que eran curables con la medicina (las más favorables), las que no eran curables con la medicina pero sí por el bisturí, y las que no eran curables por el bisturí pero sí por el fuego. El *Corpus Hippocraticum* encara el tratamiento de fracturas y tumores, cirugía, asma, alergias y enfermedades de la piel. Una historia clínica bien documentada de Hipócrates describe a una mujer con cáncer de mama asociado con derrame sanguinolento por el pezón. Hipócrates relacionaba el cáncer de mama con el cese de la

menstruación, que producía ingurgitación de la mama y nódulos indurados.

La ciudad de Alejandría, sobre el Nilo, fundada por Alejandro Magno en el 332 a. C., se convirtió en el centro de la ciencia griega durante los siglos III y II a. C. Allí estudiaron diversos elementos del conocimiento helenístico más de 14 000 alumnos. Este conocimiento estaba contenido en 700 000 rollos en la biblioteca más grande de la antigüedad, que luego fue destruida por Julio César. Se realizaron estudios anatómicos rudimentarios que permitieron el progreso de las técnicas y los instrumentos quirúrgicos.

PERÍODO GRECORROMANO (150 a. C. A 500 d. C.)

Después de la destrucción de Corintio en el año 146 a. C., la medicina griega se trasladó a Roma. Durante seis siglos los romanos habían vivido sin médicos. Dependían de hierbas medicinales, mezclas variadas, objetos votivos, rituales religiosos y supersticiones (fig. 1-2).

Aurelio Celso, un romano nacido en el año 25 a. C., describió los signos cardinales de la inflamación (calor, rubor, dolor y tumor). Escribió *De Medicina* alrededor del año 30 d. C., un libro que contiene una descripción clínica del cáncer. En él menciona la mama de la mujer como uno de los sitios de cáncer, y describe una tumefacción fija irregular con venas dilatadas y tortuosas. Delinea también cuatro estadios de cáncer: inicial, sin ulceración, ulcerado y ulcerado con excrescencias en forma de coliflor fácilmente sangrante. Celso se oponía al tratamiento de los tres últimos pues afirmaba que los métodos agresivos provocaban irritación y llevaban en forma inevitable a la recurrencia.

El primer tratamiento quirúrgico del cáncer de mama se atribuye al médico griego Leónidas en el siglo I d. C. Su método consistía en una incisión inicial en la zona no afectada de la mama, seguida de la aplicación de cauterización para detener la hemorragia. Las incisiones y cauterizaciones repetidas eran continuadas hasta que se reseca toda la mama y el tumor, y los tejidos subyacentes cicatrizaban. Gracias a la influencia y al apoyo de los romanos, los instrumentos quirúrgicos se volvieron sumamente especializados, como lo atestiguan los hallazgos de más de 200 instrumentos diferentes en las excavaciones de Pompeya y Herculano (figs. 1-3 y 1-4).

El gran médico griego después de Hipócrates fue Galeno. Nació en el 131 d. C. en la costa del Mediterráneo en Asia Menor, estudió en Alejandría y durante el resto de su vida practicó la medicina en Roma. Se considera el fundador de la fisiología experimental y su sistema de patología siguió al de Hipócrates.

Galeno consideraba a la bilis negra, en especial cuando era muy oscura o espesa, como el más nocivo de los cuatro humores y la causa última de cáncer. Describió al cáncer de mama como una tumefacción



FIG. 1-2 Estatua de Diana de Efeso, diosa de la fertilidad invocada por las mujeres romanas, en la que se ven 20 mamas accesorias en el pecho. (De Haagensen CD: *Diseases of the breast*, 2ª ed., Philadelphia, 1971, WB Saunders.)

con venas distendidas similares a las patas de un cangrejo. Para evitar la acumulación de bilis negra, Galeno realizaba purgas y sangrías a la paciente. Afirmaba haber curado la enfermedad en su etapa temprana cuando el tumor estaba en la superficie del cuerpo y se podían extirpar todas las “raíces” por medio de la cirugía. Según Galeno, las raíces no derivaban del tumor, sino que eran venas dilatadas llenas de bilis negra mórbida. Cuando extirpaba el tumor, el cirujano debía tener conciencia del peligro de hemorragia profusa de grandes vasos. Por otro lado, se le aconsejaba que dejara fluir la sangre durante cierto lapso para que pudiera escapar la bilis negra.

Edad Media

Podemos considerar a la Edad Media como el período que abarca desde la caída de Roma hasta el comienzo del Renacimiento. Galeno sostuvo la doctrina de los cuatro humores, que fue la base de la medicina



FIG. 1-3 Instrumentos quirúrgicos (79 a. C.) encontrados en excavaciones de Pompeya y Herculano. (Cortesía de los Archivos de Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA.)

hipocrática, y ésta rigió todos los aspectos del pensamiento médico hasta pasada la Edad Media. Esta influencia la podemos encontrar en las tradiciones cristianas, judías y árabes.

CRISTIANISMO

En la Edad Media, los monjes y los clérigos, que constituían la clase educada de la sociedad, eran los encargados de mantener la medicina. En el 529, con

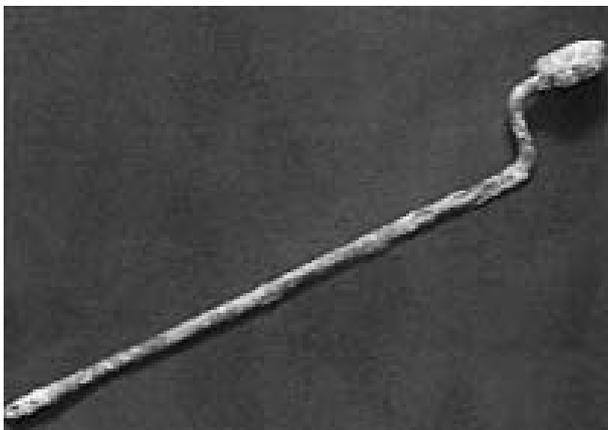


FIG. 1-4 Cauterizador romano (79 a. C.) ilustrado de la figura 1-3.

la fundación por San Benedicto del Monasterio de Monte Casino en el centro de Italia, surgió un vivo interés en la medicina en los dispersos claustros de la Iglesia Romana. Monte Casino fomentó la enseñanza y la práctica de la medicina, junto con la copia y preservación de los manuscritos antiguos. Aparecieron muchos monasterios satélites en todo el mundo cristiano en los que los monjes trataban las enfermedades y copiaban manuscritos médicos. Más adelante, los monasterios se extendieron bajo los benedictinos a Inglaterra, Escocia, Irlanda, Francia, Suiza y a la mayor parte del continente europeo. La patrona de las enfermedades de la mama fue Santa Ágata, mártir en Sicilia a mediados del siglo III, a quien le cortaron los dos senos con tijeras de hierro por resistirse a las propuestas del gobernador Quintiano (fig. 1-5). En el día de Santa Ágata, dos hogazas de pan que representan a sus mamas son llevadas en procesión sobre una bandeja.

El Concilio de Rheims (1131) excluyó a los monjes y los clérigos de la práctica de la medicina. A partir de ese momento, los legos comenzaron a ocuparse de la enseñanza y el ejercicio de la medicina. Las escuelas de las catedrales, si bien estaban en manos de los clérigos, gozaban de mayor libertad que los monasterios y tenían más contacto intelectual con las grandes ciudades. Con el crecimiento de las ciudades en los siglos XI y XII surgieron las universidades y la medicina se liberó de la influencia monástica.

Pablo de Egina (nacido en 625) fue un médico y cirujano de Alejandría, famoso por su *Epitomae Medicae Libri Septem*, en el que se describían la trepanación, la tonsilotomía, la paracentesis y la mastectomía. Lanfranc de Milán (nacido en 1250) fue un cirujano italiano que trabajó en París y escribió *Chirurgia Magna*, un libro que contenía secciones de anatomía, embriología, úlceras, fístulas y fracturas, y secciones sobre hierbas y farmacia y sobre cáncer de mama.

JUDAÍSMO

Los médicos judíos fueron muy activos en Salerno, España, desde el siglo IX. Alcanzaron gran distinción no solo en el arte de curar, sino también en sus esfuerzos literarios. Papas, reyes y nobles buscaban sus servicios. En una época en la que era frecuente el envenenamiento de enemigos y rivales, los judíos eran considerados los consejeros médicos más seguros. Los gobernantes árabes y los califas egipcios también los preferían antes que a los médicos mahometanos, que practicaban la magia y la astrología para el tratamiento de las enfermedades.

Bajo los moros tolerantes de España y los primeros gobiernos cristianos en España y Portugal, los judíos se convirtieron en los líderes de la profesión médica. El más destacado fue Moisés Maimónides. Nació en Córdoba, España, en 1135, estudió medicina en El Cairo y fue médico de Saladino, el Sultán de Egipto. Además de su propio tratado de medicina, tradujo del árabe al hebreo los cinco volúmenes de *al-Quantum fil-Tibb* del médico iraní Avicena (nacido en 980), que fue la enciclopedia médica de mayor autoridad durante la Edad Media. Maimónides reunió también una colección de aforismos de Hipócrates y Galeno.

Los médicos judíos se destacaron en España bajo el califato occidental hasta que fueron desterrados del país en 1492. La Escuela de Salerno los utilizó como maestros hasta que desarrolló sus propios talentos y pudo prescindir de aquéllos. Incluso en Montpellier, en el sur de Francia, los judíos fueron excluidos en 1301. Solo al comienzo de la era industrial moderna fueron admitidos nuevamente como ciudadanos en toda Europa y recibieron libertad universal, lo cual una vez más permitió liberar su brillante talento médico.

MEDICINA ÁRABE

La sociedad occidental le debe a los escolásticos y médicos árabes la valoración y preservación de las enseñanzas y los escritos griegos. Sin la intervención de los árabes, los escritos de los médicos griegos se hubieran perdido. Bagdad, la capital del Imperio Islámico en Iraq, se convirtió en el centro de traducción de autores griegos. La biblioteca de Córdoba tenía 600 000 manuscritos y la de El Cairo 18 salas con libros. Los tártaros irrumpieron en la biblioteca de Bagdad en 1260 y arrojaron los libros al río.



FIG. 1-5 Martirio de Santa Ágata. (De Robinson JO: *Am J Surg* 151:318, 1986.)

Razés (nacido en 860), uno de los grandes médicos árabes, toleraba la escisión del cáncer de mama solo en los casos en que podía ser extirpado por completo y era posible cauterizar los tejidos subyacentes. Advertía que una incisión en un cáncer de mama podía producir una úlcera. Haly ben Abbas, un médico persa que murió en el 994, escribió una enciclopedia de medicina y cirugía basada en Razés y en las fuentes griegas. Aprobaba la extirpación del cáncer de mama con sangrado para evacuar los humores melancólicos, que se creía que predisponían al cáncer. No ligaba las arterias y no menciona la cauterización. Avicena fue el sucesor de Haly ben Abbas y fue conocido como el "Príncipe de los médicos". Fue médico jefe del hospital de Bagdad y autor de una vasta enciclopedia científica y filosófica, *Kitab-ash-shifa*, y de *al-Quantum fil-Tibb*, ambos considerados referencias autorizadas durante siglos.

El Renacimiento

La transición de la época medieval a la era moderna se produjo a fines del siglo XV, con la introducción de la pólvora en la guerra, el descubrimiento de América



FIG. 1-6 Estatua de Wilhelm Fabry en Hilden, Alemania. (Cortesía del Dr. E Wiederhold, Bürgermeister de Hilden.)

y la invención de la imprenta. Durante este período, la enseñanza médica floreció en las universidades de Montpellier, Bologna, Padua, París, Oxford y Cambridge.

Andreas Vesalius (nacido en 1514) fue un médico flamenco que revolucionó el estudio de la medicina con sus detalladas descripciones de la anatomía humana, basadas en disecciones de cadáveres que él mismo efectuaba. Estando en la Universidad de Padua, escribió e ilustró el primer libro de texto exhaustivo de anatomía humana, *De Humani Corporis Fabrica Libri Septem* (1543). Recomendaba la mastectomía para el cáncer de mama y el uso de suturas en lugar de la cauterización para controlar el sangrado.

Ambrose Paré (nacido en 1510) estudió medicina en París, y a través de su experiencia como médico de guerra, llegó a ser el cirujano más grande de su época. Su enfoque quirúrgico conservador del cáncer se detalla en sus *Oeuvres Completes* (1575). Aconsejaba utilizar ligaduras vasculares y evitar el cauterio y el aceite hirviendo. Contemporizaba con la escisión del cáncer de mama superficial, pero intentaba tratar otros tipos de cáncer de mama por medio de la aplicación de placas de plomo, con las que se procuraba reducir el aporte de sangre y detener el crecimiento del tumor. Hizo la importante observación de que el cáncer de mama a menudo causaba hinchazón de las “glándulas” axilares. Miguel Servet (nacido en 1509), médico español que estudió en París, fue quemado en la hoguera por su herético descubrimiento de que la sangre de la circulación pulmonar pasa por el corazón una vez que se ha mezclado con el aire en los pulmones. Para el tratamiento del cáncer de mama, Servet sugería extirpar los músculos pectorales subyacentes y los ganglios axilares descritos por Paré.

Wilhelm Fabry (nacido en 1560) es reconocido como el “Padre de la Cirugía Alemana”. En el año 1986, miembros de la Sociedad Internacional de Historia de

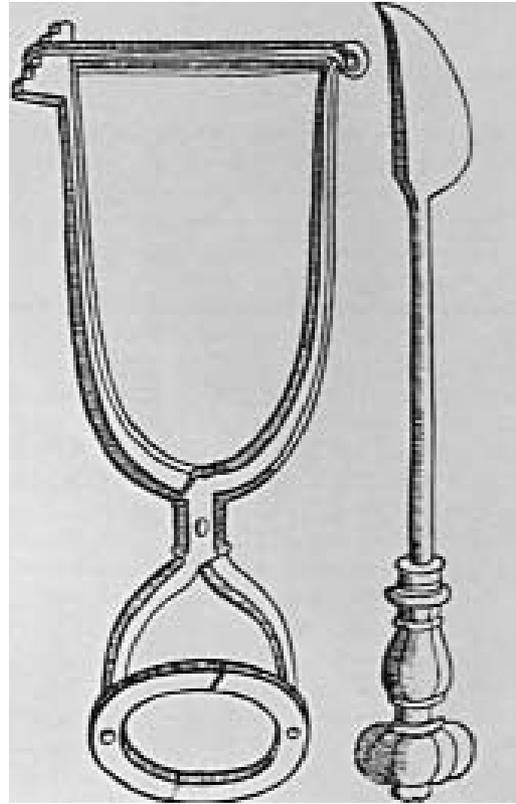


FIG. 1-7 Instrumentos de mastectomía de Fabry von Hilden a fines del siglo XVI. (De Robinson JO: *Am J Surg* 151:319, 1986.)

la Medicina honraron su nombre con la colocación de una corona en su estatua en Hilden, cerca de Düsseldorf, Alemania (fig. 1-6). Fabry diseñó un instrumento (fig. 1-7) que permitía comprimir y fijar la base de la mama para que se pudiera amputar de manera más rápida y con menos dolor mediante el bisturí.² Su texto, *Opera*, incluía descripciones claras de operaciones de cáncer de mama e ilustraciones de pinzas de amputación. Estipuló que el tumor debía ser móvil para que pudiera ser extirpado por completo, sin dejar remanentes. Otro famoso cirujano alemán de este período fue Johann Schultes (nacido en 1595), conocido como Scultetus, quien fue un ilustrador de operaciones e inventor de instrumentos quirúrgicos. Su libro, *Armentarium Chirurgicum*, que se publicó después de su muerte, en 1653, contenía ilustraciones de procedimientos quirúrgicos, uno de los cuales representaba una amputación de mama. Utilizaba ligaduras gruesas en agujas grandes, que hacían una transfixión de la mama de manera que la tracción facilitara la extirpación con el bisturí. La hemostasis se aseguraba mediante cauterización de la base del tumor (fig. 1-8).

Dada la morbilidad y mortalidad de la cirugía del cáncer de mama y la escasez de cirujanos competentes, se realizaban pocas amputaciones de mama. En



FIG. 1-8 Procedimiento de mastectomía de Scultetus en el siglo XVII. (Cortesía de Robinson JO: *Am J Surg* 151: 320, 1986.)

publicaciones científicas rudimentarias a fines del siglo XVII aparecieron tratamientos no quirúrgicos para esta enfermedad (fig. 1-9).

Siglo XVIII

Durante el siglo XVIII el desarrollo de nuevos conceptos significativos en patología y fisiología fue lento. La separación arbitraria entre escirro y cáncer de mama en la doctrina de Galeno aún se mantenía. La mayoría consideraba escirro a un tumor benigno que en circunstancias adversas podía sufrir degeneración maligna, mientras que otros lo veían como un estadio de cáncer. Muchos creían que el escirro se originaba en el estancamiento y coagulación de los líquidos corporales en la mama (causa local). Otros opinaban que se debía a un trastorno general interno de los líquidos corporales (causa sistémica). Al aceptar ambas causas, algunos autores señalaron que la causa local podría ser un factor precipitante en un paciente predispuesto. Hermann Boerhaave (nacido en 1668) creía que la bilis amarilla descrita por Galeno no era bilis sino el suero de la sangre, que la flema era el suero alterado por estasis y que la bilis negra era una parte de un coágulo separado y oscurecido. De tal modo, los cuatro humores de Galeno eran solo distintos componentes de la sangre. Pieter Camper (nacido en 1722) describió e ilustró los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna, y Paolo Mascagni (nacido en 1752) hizo lo mismo con los ganglios linfáticos pectorales. Aún no se reconocía la muerte por las metástasis del cáncer de mama. Si no era causada por una hemorragia, la muerte se atribuía a una descomposición general de los humores.

En 1718 tuvo lugar la separación entre cirujanos y barberos en Edimburgo, Escocia, donde había una fuerte orientación hacia la enseñanza universitaria. En Londres, ciudad en la que existían gremios de barberos-cirujanos, la desvinculación se produjo en 1745. William Cheselden (nacido en 1688), cirujano en los hospitales de St. Thomas y St. George, estableció por primera vez cursos privados de anatomía y cirugía, e instituyó de tal modo una nueva era en la cirugía británica. Le siguieron los hermanos Hunter, John (nacido en 1728) y William (nacido en 1718). Estos cursos atraían a estudiantes de todo el país, del continente europeo y de América. John Hunter es considerado el fundador de la cirugía experimental y de la patología quirúrgica.

Henri le Dran (nacido en 1685) en Francia (fig. 1-10) llegó a la conclusión de que el cáncer era una enfermedad local en sus primeras etapas y que la diseminación al sistema linfático marcaba un mal pronóstico.³ Ésta era una audaz contradicción a la teoría humoral de Galeno, que había prevalecido durante mil años y que sería aun sostenida por muchos hombres de ciencia durante los dos siglos siguientes. Un colega de

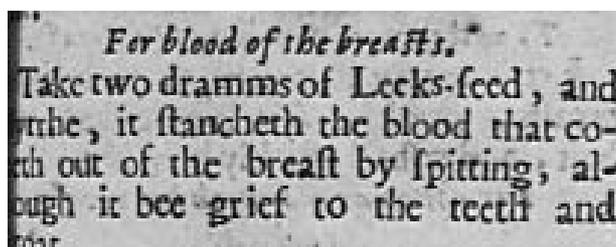


FIG. 1-9 Remedio casero "para el sangrado de la mama" (1664).



FIG. 1-10 Henri François le Dran (1685-1770) observó que la diseminación linfática empeoraba el pronóstico del cáncer de mama. (De Robinson JO: *Am J Surg* 151:321, 1986.)

le Dran, Jean Petit (nacido en 1674), primer Director de la Academia Francesa de Cirugía, apoyaba estos principios. Estaba a favor de la resección de la mama, el músculo pectoral subyacente y los ganglios linfáticos axilares.⁴ Otro cirujano francés, Bernard Pehrilhe, intentó transmitir el cáncer inyectando tejido de cáncer mamario humano a perros.

El cirujano alemán Lorenz Heister (nacido en 1683) propugnó el uso de una especie de guillotina para tumores de mama utilizando las cuerdas de tracción de Scultetus. Esto no solo era más rápido, sino que también permitía eliminar toda la piel de la mama. Heister describió la relación paciente-cirujano de la manera que sigue: “Muchas mujeres pueden tolerar la operación con gran coraje y sin quejarse. Otras, sin embargo, hacen tal clamor que pueden desalentar incluso al cirujano más obstinado e impedir la operación. Para realizar la operación, el cirujano debe ser firme y no dejarse desconcertar por el llanto de la paciente.”

A comienzos del siglo XVIII se llevó a cabo un número considerable de mastectomías, pero fue decreciendo durante la segunda mitad del siglo por los malos resultados y la mutilación indiscriminada que provenía de la selección inadecuada de las pacientes y el prejuicio médico. En 1757 se informó que en Amsterdam, una ciudad densamente poblada con 200 000 habitantes, “no llegaban a 6 al año las amputaciones de mama con probabilidad razonable de curación.”

Siglo XIX

La cirugía mamaria cambió notablemente en el siglo XIX: William Morton introdujo la anestesia en los Estados Unidos en 1846, y Joseph Lister incorporó el principio de la antisepsia en Inglaterra en 1867.

CIRUGÍA EUROPEA

A principios del siglo XIX, el tratamiento del cáncer de mama seguía siendo confuso. En 1811 Samuel Young revivió en Inglaterra el método de Paré, en el que se utilizaba la compresión para interrumpir la irrigación sanguínea del tumor.⁵ Nooth, otro cirujano inglés, rociaba la mama con ácido carbólico, lo cual era una forma modificada de la antigua práctica de la cauterización.

James Syme (nacido en 1799) fue un famoso cirujano escocés. Su hija se casó con Sir Joseph Lister. Gran parte de la cirugía mamaria la realizó antes del uso de la anestesia.⁶ Su tercer discípulo en cirugía, John Brown (nacido en 1810), escribió *Rab and His Friends* (1858), que contiene una descripción vívida de una cirugía mamaria efectuada por Syme, de 28 años de edad, en el Minto House Hospital de Edimburgo, en Escocia.

La sala de operaciones está llena de gente; hay un clima de conversación y diversión, y toda la cordialidad y agitación de los jóvenes. El cirujano está presente con su equipo de ayudantes. Entra Allie (la paciente): su calma aplaca el entusiasmo de los estudiantes. Allie se sube al asiento y se recuesta sobre la mesa, como le dijo su amigo el cirujano; se arregla, echa una mirada a James (su esposo), cierra sus ojos, se apoya en mí (Brown) y toma mi mano. La operación comenzó de inmediato; fue necesariamente lenta, y el cloroformo—uno de los mejores regalos de Dios para aliviar el sufrimiento de sus hijos—aun no se conocía. El cirujano hizo su trabajo. El rostro pálido de la paciente expresaba el dolor, pero estaba inmóvil y en silencio. El alma de Rab (el perro) estaba alerta; veía que estaba ocurriendo algo extraño: su dueña sangraba, y sufría; tenía una oreja levantada, y estaba fastidioso; gruñía y cada tanto aullaba impaciente; hubiera querido hacerle algo a ese hombre. Pero James lo sostenía con firmeza, y de tanto en tanto le echaba una mirada furiosa y lo amenazaba con darle un puntapié: mejor para James, que mantenía sus ojos y su mente alejados de Allie. Ha terminado: ella se viste, baja suavemente y con decencia de la mesa, mira a James; y luego se dirige al cirujano y a los estudiantes, hace una reverencia—y en voz baja y clara pide disculpas por haberse comportado mal. Los estudiantes—todos nosotros—lloramos como niños; el cirujano la ayuda con cuidado, y apoyada en James y en mí, Allie se dirige a su habitación, seguida de Rab. Cuatro días después de la operación ocurrió lo esperado. La paciente comenzó a tener escalofríos, se produjo una infección en la herida y la paciente falleció.⁷

Más adelante en su vida Syme pudo operar con el paciente bajo anestesia. Consideraba que era incum-

bencia del cirujano la búsqueda cuidadosa de ganglios axilares en el curso de la operación, pero afirmaba que los resultados eran casi siempre insatisfactorios cuando estaban comprometidos los ganglios, independientemente de su extirpación minuciosa. Sir James Paget (nacido en 1814) informó una mortalidad operatoria del 10% en 235 pacientes y la recurrencia en el curso de 8 años entre las sobrevivientes. De 139 pacientes con carcinoma escirro, aquellas que no fueron operadas tuvieron una supervivencia mayor que las que sí lo fueron.⁸ En 1874 Paget publicó *On Disease of the Mammary Areola Preceding Cancer of the Mammary Gland*, en donde describe el cáncer del pezón acompañado de cambios eczematosos y cáncer de los conductos galactóforos (enfermedad de Paget de la mama).⁹

Charles Moore (nacido en 1821), del Middlesex Hospital de Londres, creía que la única posibilidad de curación del cáncer de mama era por medio de una operación extensa, a pesar de los frecuentes resultados desastrosos (fig. 1-11). Su artículo *On the Influence of Inadequate Operation on the Theory of Cancer* (1867) tuvo aceptación general.¹⁰ Destacó que el tumor no se debe seccionar y que las recurrencias se originaban como resultado de la diseminación del tumor primario y no tenían un origen independiente. Su operación consistía en la resección total de la mama, con especial atención a la extirpación de la piel que estaba en contacto con la masa principal del tumor. Moore no aconsejaba extirpar el músculo pectoral mayor.

El padre de la técnica quirúrgica antiséptica y uno de los más respetados cirujanos de Inglaterra, Sir Joseph Lister (nacido en 1827), estaba de acuerdo con los principios de Moore y recomendaba dividir los orígenes de ambos músculos pectorales para obtener una exposición mayor de la axila con miras a la disección de los ganglios axilares. Su contribución al uso de la aspersión de ácido carbólico no fue aceptada hasta 15 a 20 años después.¹¹ En 1877 Mitchell Banks de Liverpool, Inglaterra, aconsejó extirpar los ganglios axilares en todos los casos de cáncer de mama. Lavaba la herida con solución de ácido carbólico, pero evitaba rociarla por su efecto refrigerante en la paciente.

Alfred-Armand-Louis-Marie Velpeau, nacido en 1795 en Francia, comenzó siendo aprendiz de herrería, y luego se convirtió en profesor de clínica quirúrgica en la Facultad de París, establecida en 1834. En su *Treatise on Diseases of the Breast* (1854), afirmaba haber visto más de 1 000 tumores de mama benignos o malignos durante 40 años de práctica.¹² En esos tiempos, una vez extirpado el tumor, el médico perdía el contacto con la paciente y había poco seguimiento. En 1844, Jean-Jacques-Joseph Leroy d'Étiolles (nacido en 1798) condujo un estudio de 1.192 pacientes con cáncer de mama. Llegó a la conclusión de que la mastectomía producía más daño que beneficio. En el Congreso de la Academia de Medicina de 1854 se discutió si el cáncer debía ser tratado o no.



FIG. 1-11 Charles Moore, cirujano británico de mediados del siglo XIX, proponía una cirugía de mama más amplia y extensa. (De Robinson JO: *Am J Surg* 151:323, 1986.)

En 1875 se desarrollaron nuevas prácticas en Alemania, cuando Richard von Volkmann (nacido en 1830) comenzó por resecar toda la mama, sea cual fuere el tamaño del tumor primario, así como la fascia pectoral, y en ocasiones una gruesa capa del músculo situado por debajo, y los ganglios axilares. Theodor Billroth (nacido en 1829) extirpaba también la mama por completo, pero pensaba que en las lesiones pequeñas podía ser adecuada la escisión local del tumor con una zona de tejido normal circundante. En tumores fijos, sin embargo, la resección incluía la fascia pectoral, junto con una capa espesa de músculo subyacente.¹³ Ernst Kuster (nacido en 1839), de Berlín, recomendaba extirpar el tejido adiposo de la axila y los ganglios axilares. Lothar Heidenhain (nacido en 1860), discípulo de Volkmann, aconsejaba eliminar la porción superficial del músculo pectoral mayor, aun si el tumor era móvil, pero en los tumores fijos se inclinaba por la resección de todo el músculo y del tejido conectivo subyacente.¹⁴ Con respecto a las enfermedades benignas, Sir Astley Cooper, un eminente cirujano inglés nacido en 1768, publicó *Illustrations of the Diseases of the Breast* en 1829, en donde diferenciaba claramente los fibroadenomas de la mastitis quística crónica.

Hubo otros hitos importantes en el siglo XIX. En 1829 el ginecólogo y obstetra francés Joseph Récamier introdujo el término *metástasis* para describir la diseminación del cáncer. En 1830 el cirujano inglés Everard Home (nacido en 1756) publicó un libro dedicado al cáncer, que contenía las primeras ilustraciones del aspecto de las células cancerosas bajo el microscopio. Heinrich von Waldeyer-Hartz (nacido en 1836) desarrolló una clasificación histológica del cáncer en la que muestra que los carcinomas se originan en células epiteliales, mientras que los sarcomas se originan en el tejido mesodérmico. En 1856 Victor Cornil (nacido en 1837) describió una transformación maligna del epitelio acinoso de la mama. En 1893, David von



FIG. 1-12 Mastectomía (1844) del Dr. Joseph Pancoast en la era preanestésica y preantiséptica. Resección en bloque con drenaje linfático axilar.

Hensemman, un patólogo alemán, hizo la primera descripción de la pérdida de diferenciación de las células cancerosas (“anaplasia”).

CIRUGÍA NORTEAMERICANA

En el siglo XIX, Filadelfia era el centro médico de los Estados Unidos. Albergaba a la facultad de medicina más antigua del país, la Universidad de Pensilvania (fundada en 1765), al Jefferson Medical College (fundado en 1824) y a más de 50 escuelas de medicina. Tenía una facultad de medicina permanente para la mujer, una escuela de homeopatía y una de osteopatía.

Joseph Pancoast (nacido en 1805) fue un hábil cirujano y anatomista, de quien se decía en el lenguaje de la época que “tenía un ojo tan rápido como el destello de un rayo de sol y una mano tan liviana como el perfume en el aire.” Su *Treatise on Operative Surgery*,¹⁴ publicado en 1844 en la era preanestésica y preantiséptica, ilustra una mastectomía (fig. 1-12). La paciente permanece despierta, con los ojos abiertos, y semi-reclinada. Un ayudante comprime la arteria subclavia por encima de la clavícula con el pulgar de una mano, y con el pulgar y el índice de la otra mano comprime

los grandes vasos de la herida. Se dejan ligaduras largas que son llevadas hacia la parte inferior de la herida, en donde actúan como drenaje y pueden retirarse cuando se desprenden. En uno de los dibujos más pequeños, los ganglios axilares se muestran en continuidad con la mama, y se visualizan a través de una sola incisión que se extendía hacia la axila. Ésta fue la primera ilustración de una resección en bloque de mama con su drenaje linfático axilar. La resección cutánea no fue amplia y se efectuó la aproximación de los bordes de la herida por medio de cinco bandas adhesivas anchas.

Samuel D. Gross (nacido en 1805) fue designado como “el más grande cirujano de Norteamérica de su época”. Su enfoque para el tratamiento del cáncer de mama, sin embargo, era más conservador que el de su colega Pancoast. Describió la resección de la mama como “muy fácil y simple por lo general.” Mediante una pequeña incisión elíptica intentaba dejar suficiente piel como para proceder a la aproximación de los bordes de la herida. Su objetivo era lograr la curación por primera intención, lo cual sería menos probable si se dejaba la herida abierta. Al tratar tumores irregularmente vascularizados ligaba cada vaso pero por lo general consideraba esto dificultoso e innecesario. Los ganglios axilares se extirpaban solo si estaban muy afectados, caso en el cual se lo hacía a través del ángulo externo de la incisión o mediante una incisión separada. Los ganglios eran enucleados con el dedo o con el mango del escalpelo. No aproximaba los bordes cutáneos de la herida hasta 4 o 5 horas después de la operación, “por si ocurría una hemorragia secundaria que requiriera retirar el vendaje”.² En la sexta edición de su *System of Surgery* (1882) dedicó 30 páginas a las enfermedades de la mama.¹⁵

Samuel W. Gross (nacido en 1837) tenía un enfoque mucho más agresivo que el de su eminente padre. Afirmó en 1887: “cualquiera que sea la situación del tumor, se detecten o no ganglios en la axila, se reseca cuidadosamente la mama entera con la piel que la cubre, el tejido adiposo paramamario y la fascia del músculo pectoral, y se elimina el contenido axilar. No es necesario agregar que se observarán estrictas precauciones de asepsia.”¹⁶ La resección de toda la piel de la mama llevó a designarla la “operación del plato llano.” Contra la crítica que una herida grande abierta producía granulaciones en las que podía desarrollarse un cáncer nuevamente, afirmaba: “cuando las bocas de incendio produzcan ballenas y los robles osos polares, las granulaciones producirán cáncer.”

El joven Gross examinaba personalmente con el microscopio todos los tumores que extirpaba. En 1879 ayudó a su padre a fundar la Academia de Cirugía de Filadelfia, la sociedad de cirugía más antigua de los Estados Unidos. Después de su muerte prematura, en 1889, su viuda se casó con William Osler. En su testamento de 1928, Lady Osler legó una donación para una beca de estudio en el Jefferson Medical College en



FIG. 1-13 Clínica Agnew de Eakins (1889) en donde se ilustra una mastectomía en condiciones ideales para la época. (Cortesía de la University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA.)

honor a su primer esposo y su especial interés en los tumores.

D. Hayes Agnew (nacido en 1818), de la Universidad de Pensilvania, fue el autor de *Principles and Practice of Surgery* (1878), en donde apoyaba la antisepsia listeriana.¹⁷ Compartía la visión pesimista de muchos cirujanos eminentes de la época de que pocos cánceres se curaban con cirugía. *The Agnew Clinic*, de Thomas Eakins (nacido en 1844), es una obra maestra del arte norteamericano en la que se ilustra una mastectomía realizada en 1889 bajo condiciones consideradas ideales para la época (fig. 1-13).

A fines del siglo XIX, además de Filadelfia, otras ciudades en todo el país se habían convertido en importantes centros de la medicina. En especial Baltimore, en donde la flamante Johns Hopkins Hospital Medical School produjo una revolución en el estudio y la investigación médicas. En esa institución, William Halsted (nacido en 1852) recomendó, “eliminar los tejidos sospechosos [cáncer de mama] en una sola pieza para evitar la infección de la herida tras la sección de los tejidos invadidos por la enfermedad, o la sección de los vasos linfáticos con células neoplásicas, y porque en una extirpación parcial se podrían pasar por alto restos de tejido canceroso.” Preconizaba la resección amplia de la piel que requería un injerto, y extirpar el músculo pectoral mayor en bloque cualquiera que fuese el tamaño del tumor.¹⁸ Más adelante, avanzó hacia la resección de las vainas de la porción superior de los músculos recto abdominal, serrato anterior, subescapular, dorsal ancho y redondo mayor.¹⁹ Si bien no había nada nuevo en la operación de Halsted, él la situó en una base lógica y científica, delineó la técnica exacta, y difundió sus principios ampliamente en la profesión (fig. 1-14).



FIG. 1-14 Dr. Williams S. Halsted realizando una mastectomía radical. Obsérvese la ausencia de barbijos. (Cortesía del College of Physicians of Philadelphia, Philadelphia, PA.)

Otro estudioso de cáncer de mama y de técnicas de mastectomía, Willie Meyer (nacido en 1854), de la New York Graduate School of Medicine, describió una técnica similar solo 10 días después de la publicación de Halsted.²⁰ Proponía extirpar el músculo pectoral menor además del pectoral mayor. Su operación se denominó *modificación de Willie Meyer al procedimiento de Halsted*. A fines del siglo XIX, la mastectomía radical de Halsted se había establecido como el tratamiento quirúrgico por excelencia del cáncer de mama. Este procedimiento se utilizó sin cambios durante 70 años, hasta la aparición de los métodos de conservación de la mama.

En 1895 I. Cullen reconoció a William Welch (nacido en 1850), patólogo en Johns Hopkins, como el primero en utilizar cortes congelados en el diagnóstico de lesiones de la mama.²¹ Se afirma que Welch empleó este procedimiento en 1891 en una paciente que tenía un tumor mamario benigno.

Siglo XX

A comienzos del siglo XX era evidente que no se lograría un mayor porcentaje de curación del cáncer de mama exclusivamente con la cirugía. Esta disminución de las expectativas quirúrgicas estimuló la investigación científica mediante estudios epidemiológicos, investigaciones de laboratorio y análisis estadísticos

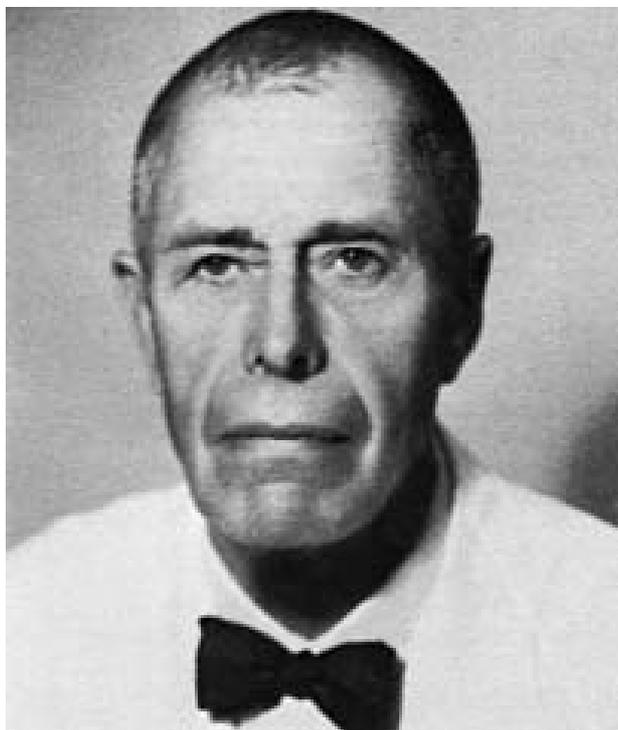


FIG. 1-15 Dr. Cushman D. Haagensen, gran defensor de la mastectomía radical, quien clasificó y analizó el cáncer de mama durante medio siglo. (Cortesía del Dr. Gordon Schwartz.)

de experiencias prácticas con cirugía del cáncer de mama en distintos estadios patológicos.

CIRUGÍA

La mastectomía radical descrita simultáneamente por Halsted y Meyer, si bien era extensa, no incluía los ganglios supraclaviculares y los de la cadena mamaria interna. En 1907 Halsted informó la extirpación de ganglios supraclaviculares en 119 pacientes.²² De 44 pacientes con depósitos metastásicos, solo 2 seguían con vida al cabo de 5 años. En 1910, C. Westerman informó la operación de una paciente con recurrencia local en la que desarticuló el brazo y reseccó tres costillas.²³ El defecto de la pared torácica se reparó con un colgajo pediculado. En dos casos más realizó una escisión parcial de la pared torácica y cerró el defecto con tejido de la mama contralateral sana. Estas dos últimas pacientes fallecieron a las pocas semanas, y a la primera se le hizo seguimiento solo durante un año y medio. Estas operaciones ampliadas se interrumpieron pocos años después como resultado de la elevada mortalidad quirúrgica y las bajas tasas de supervivencia.

Los ganglios de la cadena mamaria interna fueron ignorados hasta la tercera década del siglo. En 1927 William Handley (nacido en 1872), del Middlesex

Hospital, dirigió la atención hacia la frecuencia con la cual eran afectados estos ganglios, en especial en los casos en que estaban aumentados de tamaño los ganglios axilares.²⁴ Informó la resección de los ganglios de la cadena mamaria interna como extensión de la mastectomía radical. Después de la Segunda Guerra Mundial, Jerome Urban y Owen Wangensteen, entre otros, defendieron la “mastectomía suprarradical”, en la que la disección se extendía al mediastino y al cuello.^{25,26}

Cushman Haagensen (fig. 1-15) del Columbia-Presbyterian Medical Center de Nueva York dedicó su vida a la cirugía y al estudio de la patología de las enfermedades mamarias. Clasificó al cáncer de mama en sus pacientes de acuerdo con el tamaño, los hallazgos clínicos y el estado de los ganglios, y estableció una unidad en la que se incluían estos datos.²⁷ Fue el primero en proponer el autoexamen mamario y en sugerir que la neoplasia lobulillar (carcinoma lobulillar in situ) no era en realidad cáncer. Distinguió este “marcador de riesgo” del carcinoma ductal in situ.

En 1937, el cirujano de Londres Geoffrey Keynes demostró que con una operación menos radical del cáncer de mama e irradiación se obtenían los mismos resultados. Sin embargo, al finalizar la Segunda Guerra Mundial, la mastectomía radical seguía siendo la operación estándar para el cáncer de mama. En 1948 aparecieron dos informes destinados a cambiar el manejo del cáncer de mama y se aceptaron como principios generales en el tratamiento de la enfermedad localizada. El primero fue el concepto de mastectomía radical modificada de D. Patey y W. Dyson del Middlesex Hospital de Londres.²⁸ El segundo fue el tratamiento con mastectomía simple y radioterapia, introducido por R. McWhirter de la Universidad de Edimburgo.²⁹ Estudios posteriores de pacientes tratadas con mastectomías simples, radicales y modificadas, con radioterapia o sin ésta, revelaron tasas de supervivencia similares. La tendencia contemporánea (desde 1970) es la cirugía conservadora de la mama, seguida de irradiación. La disección axilar se limitó a ganglios linfáticos de niveles I y II.

En los últimos años del siglo XX, Donald Morton (fig. 1-16) y col. del John Wayne Cancer Center de Santa Mónica, California, desarrollaron la técnica de biopsia del ganglio linfático centinela. Originalmente se propuso como una alternativa a la disección electiva de ganglios linfáticos para estadificación de pacientes con melanoma cutáneo.³⁰ Más adelante, A. Giuliano investigó su uso como opción a la disección electiva de ganglios axilares en pacientes con cáncer de mama.³¹ La biopsia del ganglio centinela está revolucionando la estadificación del cáncer de mama y redefiniendo las indicaciones de disección axilar. En esta aplicación de la técnica se utiliza linfocentellografía y colorante azul para localizar al ganglio linfático axilar centinela, que es el que mayor probabilidad tiene de albergar metástasis.

RADIOTERAPIA

Dos meses después de que Wilhelm Roentgen (nacido en 1845) descubriera los rayos X en 1895, Emile Grubbe (nacido en 1875), un estudiante de segundo año de medicina, irradió a una paciente con cáncer de mama. Protegió la piel alrededor de la lesión con papel de estaño. Luego se convirtió en el primer profesor de radiología en el Hahnemann Medical College de Filadelfia. En 1896 Herman Gocht (nacido en 1869) de Hamburgo, Alemania, irradió dos casos avanzados de cáncer de mama protegiendo la piel adyacente con plomo flexible.³² En 1898 Marie Curie y su esposo Pierre descubrieron y aislaron los elementos radiactivos polonio y radio. Sufrieron lesiones cutáneas por trabajar cerca de estos compuestos, y en 1904 se demostró que las radiaciones del radio destruyen a las células humanas.

En 1902 Guido Holzkmnecht (nacido en 1872) de Viena, introdujo un práctico dosímetro. Poco tiempo después comenzó la aplicación terapéutica de radiación ionizante. En 1902 el médico ruso S. Goldberg utilizó con éxito radio para el tratamiento del cáncer. En 1903 se estableció uno de los primeros departamentos de radioterapia en el Hospital de Cáncer en Londres, bajo la dirección de J. Pollock. George Perthes (nacido en 1869), profesor de cirugía en Leipzig, Alemania, atribuyó los “efectos curativos” de los rayos X a la inhibición de la división celular, en 1903.³³ La radioterapia posoperatoria comenzó en muchos hospitales en América y Europa en los años previos a la Primera Guerra Mundial. El equipo de la época solo permitía un voltaje máximo de 150 kV. Inmediatamente después de la guerra, aumentaron los voltajes utilizados y oscilaron entre 170 y 200 kV.

En 1929, S. Harrington de la Mayo Clinic informó el seguimiento de 1.859 casos de cáncer de mama irradiados entre 1910 y 1923.³⁴ Después de analizar sus resultados, expresó dudas acerca del valor de la radioterapia auxiliar. Incluso con equipos mejores, la controversia continuó entre los que apoyaban a la radioterapia y quienes se oponían a ella. George Pfahler (nacido en 1874), de Filadelfia, recomendó indicar radioterapia postoperatoria en todos los casos de cáncer de mama dos semanas después de la cirugía. En su informe de 1.022 casos no encontró mejoría significativa en la supervivencia en la enfermedad de estadio I, pero sí una mayor tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con enfermedad en estadio II.³⁵

La radioterapia como tratamiento único para el cáncer de mama se utilizó en casos inoperables desde comienzos del siglo XX, pero solo en 1922 se propuso su uso como tratamiento único también en casos operables. William Stone (nacido en 1867), de Nueva York, afirmaba que la radioterapia era superior a la cirugía radical en el tratamiento de cáncer de mama operable. Sus conclusiones se basaron en la experiencia con 10 000 casos. Geoffrey Keynes (nacido en 1887),

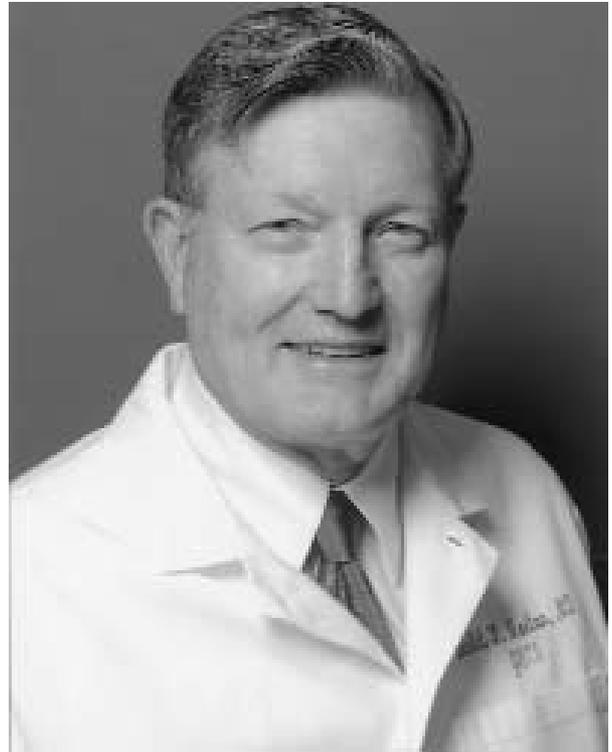


FIG. 1-16 Dr. Donald L. Morton, John Wayne Cancer Center, Santa Mónica, California.

del Hospital de St. Bartholomew de Londres, informó en 1932 que el radio se podía utilizar como fuente de irradiación terapéutica.³⁶ Después de utilizar esta modalidad como terapia adyuvante de la cirugía en el cáncer de mama, extendió su uso como tratamiento único. Informó un índice de supervivencia a 5 años del 77% en ausencia de ganglios axilares aumentados de tamaño y de 36% en casos de afección de los ganglios axilares.

En la década de 1930 se comenzaron a utilizar los rayos X de supervoltaje. En esa época, Francois Baclesse (nacido en 1896), de París, defendía la escisión local del cáncer de mama seguida de radioterapia. Informó casos estudiados entre 1937 y 1953 en la Fundación Curie, y llegó a la conclusión de que en los tumores de estadio I y de estadio II sus resultados fueron iguales a los de la mastectomía radical. En 1948 Robert McWhirter (nacido en 1904) propuso la mastectomía simple seguida de radioterapia.²⁹ Afirmaba que la mastectomía radical en la enfermedad en estadio I era excesiva, pero en el estadio II era a menudo insuficiente porque había metástasis a distancia. En la década de 1960 se desarrollaron rayos X de mayor voltaje y rayos de cobalto. En las postrimerías de la década de 1970 el desarrollo del acelerador lineal permitió el tratamiento de la mama completa con radioterapia de 4 000 a 5 000 cGy, y refuerzo focal en el lecho del tumor de 6 000 a 7 000 cGy.

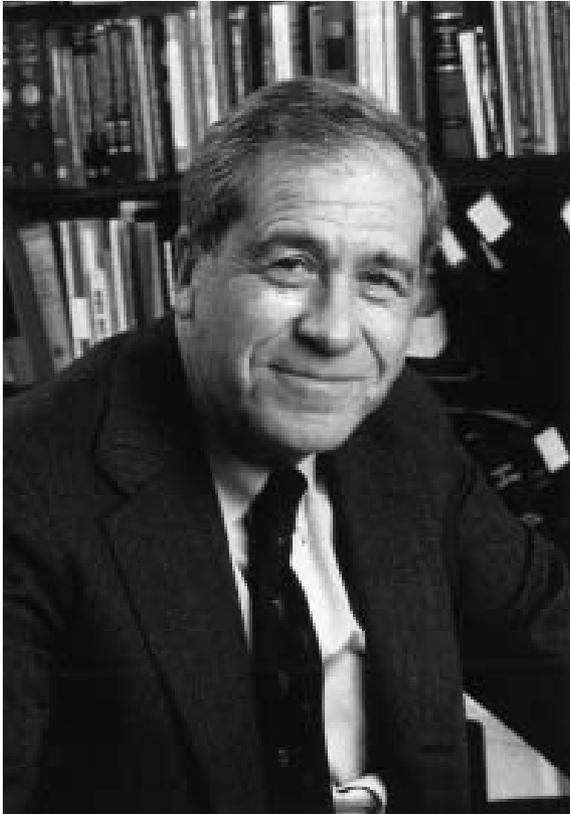


FIG. 1-17 Dr. Bernard Fisher, Proyecto Nacional de Cirugía Adyuvante de Mama e Intestino (NSABP), Pittsburgh, Filadelfia.



FIG. 1-18 Dr. Charles B. Huggins, Premio Nobel, Universidad de Chicago, Chicago, IL.

En los últimos años del siglo XX, la mastectomía parcial (“lumpectomía”), la disección de ganglios axilares y la irradiación adyuvante de la mama desempeñaron un papel cada vez mayor en el tratamiento del cáncer mamario en etapas tempranas. El valor del tratamiento conservador de la mama se demostró por medio de una serie de estudios clínicos cuidadosamente diseñados y controlados, coordinados por el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP; Proyecto Nacional de Cirugía Adyuvante de Mama e Intestino). Un cirujano norteamericano, Bernard Fischer (fig. 1-17), fue el presidente del NSABP desde 1967 hasta 1994 y es su director científico desde 1995. El análisis sistemático de Fisher abrió una nueva era en el tratamiento del cáncer de mama y marcó una norma para la investigación de tratamientos de otros tumores sólidos.³⁷

TERAPIA HORMONAL

El tratamiento hormonal del cáncer de mama ya se consideraba antes del comienzo del siglo XX. En 1889 Albert Schinzinger (nacido en 1827) en Freiburg, Alemania, propuso la ooforectomía antes de la mastectomía para producir “un envejecimiento prematuro” en

la mujer en edad fértil. Esto se basaba en su idea de que el pronóstico del cáncer de mama era peor en las pacientes jóvenes. En 1896, y luego en 1901, George Beatson (nacido en 1848), de Glasgow, Escocia, informó tres casos de cáncer de mama avanzado que respondieron favorablemente a la ooforectomía.³⁸ En 1900 S. Boyd realizó la primera ooforectomía y mastectomía combinadas para el tratamiento del cáncer de mama. En 1905 Hugh Lett, un cirujano del Hospital de Londres, presentó una serie de 99 pacientes tratadas con ooforectomía en la Royal Medical and Chirurgical Society.

En 1953, Charles Huggins, cirujano/urólogo y más adelante Premio Nobel (fig. 1-18) de la Universidad de Chicago recomendaba la ooforectomía y la adrenalectomía para eliminar las principales fuentes de estrógenos del organismo.³⁹ Algunos casos de cáncer de mama respondieron con remisiones notables, y otros no experimentaron cambios. A comienzos de la década de 1950 se recomendaba la hipofisectomía para el cáncer de mama avanzado, con resultados similares a los de la adrenalectomía. La administración clínica de hormonas comenzó en 1939, cuando P. Ulrich informó los efectos benéficos de la testosterona en dos casos de cáncer de mama.⁴⁰ En 1944 Alexan-

der Haddow (nacido en 1912) de Edimburgo, Escocia, y sus colaboradores, observaron un efecto favorable con la administración de estrógenos sintéticos en el cáncer de mama avanzado.⁴¹ En 1938, Edward Dodds, de Londres, sintetizó estilbestrol.⁴² En 1946, I. Nathanson informó acerca de sus efectos en el cáncer de mama avanzado.⁴³ En las décadas de 1950 y de 1960 los estrógenos y los andrógenos se utilizaban en forma activa. En 1973, W. McGuire demostró la presencia de receptores estrogénicos en tumores de mama en el ser humano.⁴⁴ En 1975, K. Horowitz identificó receptores de progesterona en el cáncer de mama hormono-dependiente.⁴⁵ Desde la década de 1980 se utiliza el tamoxifeno y otros moduladores selectivos de receptores de estrógenos (MSRE) para el tratamiento y la prevención del cáncer mamario.

QUIMIOTERAPIA

El uso de compuestos químicos, en especial arsénico, en el tratamiento del cáncer de mama data de tiempos antiguos. Sin embargo, se considera a Paul Ehrlich (nacido en 1854) como el “padre de la quimioterapia” quien acuñó el término *quimioterapia*, y en 1898 pudo aislar el primer agente alquilante. En una serie de experimentos históricos, estudió en forma metódica un grupo de compuestos que llevaron al descubrimiento del salvarsán en 1910, que se utilizó con éxito para el tratamiento de la sífilis en conejos.⁴⁶ Pero solo después de la Segunda Guerra Mundial su trabajo se aplicó al tratamiento del cáncer.

Durante la Segunda Guerra Mundial, la Oficina de Investigación Científica de los Estados Unidos produjo mostaza nitrogenada, un agente alquilante. Un barco que contenía esta sustancia estalló en el puerto de Nápoles, Italia, y los marineros expuestos desarrollaron hipoplasia medular y linfóide. Los trabajos experimentales con mostaza nitrogenada para el tratamiento del linfosarcoma comenzaron en el Memorial Hospital de Nueva York, pero los resultados no se publicaron hasta 1946, cuando se levantó el secreto de guerra. En ese mismo año, Frederick Phillips y Alfred Gilman demostraron que la mostaza nitrogenada podía causar regresión de ciertos linfomas y leucemias.

Otras drogas antineoplásicas de uso clínico fueron los antagonistas de la purina y la pirimidina. En 1957, C. Heidelberger y col. informaron la acción del 5-fluorouracilo, que sigue utilizándose para el tratamiento del cáncer de mama.⁴⁷ Además, los Institutos Nacionales de Salud organizaron un servicio nacional de cáncer y quimioterapia. En 1958 se realizó un estudio aleatorizado doble ciego con trietileno-fosforamida, un agente alquilante. En 1963 E. Greenspan y su grupo en Nueva York fueron algunos de los primeros en realizar pruebas con multidroga, en las que emplearon el antimetabolito metotrexato en combinación con el agente alquilante tiotepa.⁴⁸

MAMOGRAFÍA

Hasta pasada la Primera Guerra Mundial era difícil el diagnóstico temprano del cáncer de mama. Las pacientes consultaban solo cuando percibían un bulto. Los cirujanos buscaban retracciones en la piel e inversión del pezón y palpaban la mama y la axila para descubrir la presencia de tumores. En 1913, A. Salomon, un cirujano alemán, utilizó mamografías para estudiar 3 000 mamas amputadas y pudo diferenciar la forma escirro del cáncer de mama de la forma nodular.⁴⁹ Observó microcalcificaciones en los carcinomas intraductales, pero no pudo apreciar su significado. En 1927 O. Kleinschmidt fue autor de un libro en el que describe a la mamografía como una ayuda en el diagnóstico.⁵⁰

Jacob Gershon-Cohen de Filadelfia estudió radiografías de mama entre 1937 y 1948, e hizo notables progresos en el diagnóstico exacto del cáncer de mama. Recomendó el uso de los rayos X como ayuda para el diagnóstico clínico, y en 1948 fue el primero en demostrar la posibilidad de detectar carcinomas ocultos.⁵¹ En 1962, en el M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute, R. Egan describió imágenes de la mama solo con dos incidencias radiográficas. Presentó un informe de un estudio de 2.522 mamografías en las que se pudo diferenciar entre tumores benignos y malignos sin la ayuda de datos clínicos.⁵² Desde entonces, la mamografía es el método de diagnóstico más importante del cáncer de mama.

BIOLOGÍA DEL CÁNCER

En el siglo XX hubo un adelanto sin precedentes en la comprensión de la biología del cáncer, en especial del cáncer de mama. En la primera parte del siglo se hicieron numerosas observaciones relativas al desarrollo y el comportamiento del cáncer. En 1900 Leo Loeb transmitió cáncer en forma experimental a animales a través de varias generaciones. En 1911 Jean Clunet de Francia demostró la producción experimental de cáncer utilizando rayos X. En 1920 Albert Borders, un patólogo norteamericano, clasificó al cáncer de acuerdo con el potencial maligno sobre la base del estado de diferenciación de las células cancerosas. En 1932 el médico francés Antoine Lacassagne demostró la producción de cáncer de mama con benzoato de estrona en animales. En 1944 P. Denoix, del Instituto Gustav-Roussy de Francia, propuso la clasificación de tumor, ganglios linfáticos y metástasis (TNM) para el cáncer. En 1959 M. Macklin realizó un análisis exhaustivo del papel de los factores hereditarios en la predisposición al cáncer de mama.

En la última parte del siglo XX se desarrolló la biología molecular y la explicación del desarrollo y comportamiento del cáncer de mama en términos de genética humana. En 1926 el genetista norteamericano Hermann Müller expuso moscas de la fruta a los ra-

yos X y produjo mutaciones y cambios hereditarios. Demostró que las mutaciones eran el resultado de rupturas en los cromosomas y de alteraciones en los genes. Hugh Cairns (nacido en 1922), biólogo molecular y virólogo de la Universidad de Oxford, demostró que el cáncer se desarrolla a partir de una sola célula anormal como consecuencia de una mutación del DNA. Peter Vogt (nacido en 1932), un microbiólogo norteamericano nacido en Alemania, de la Universidad del Sur de California, descubrió los oncogenes, que cumplen una función en el crecimiento normal de las células de los mamíferos, pero pueden producir cáncer a través de mutaciones. En 1970, David Baltimore, un oncólogo de Nueva York, anunció su descubrimiento de la enzima transcriptasa inversa, que puede transcribir RNA a DNA. Esto contribuyó en gran medida a nuestro conocimiento de la participación de los virus en el desarrollo del cáncer. En 1978 David Lane, profesor de oncología en Dundee, Escocia, descubrió al gen supresor de tumores p53. Bert Vogelstein (nacido en 1949), oncólogo de Baltimore y precursor en el estudio de las bases moleculares del cáncer, analizó DNA de células de cáncer de colon y describió mutaciones de tres genes supresores de tumores: APC, DCC y p53. Judith Folkman (nacida en 1933), una cirujana norteamericana, elucidó la importancia de la angiogénesis y abrió el camino para nuevos tratamientos. En 1994 se identificó el primer gen del cáncer, BRCA1, y en 1996 se descubrió BRCA2. Sobre la base de estos y otros descubrimientos, en el siglo XXI se desarrollarán sin duda terapias genéticas para el tratamiento del cáncer de mama que complementarán o reemplazarán a las terapias empíricas del pasado.

REFERENCIAS

- Breasted JH: The Edwin Smith surgical papyrus. Classics of med lib, vol III, Chicago, 1930, University of Chicago Press.
- Fabry W: Observationum et curationum chirurgicarum centuria: cent II, IA Huguetaun, 1641.
- le Dran F: Mémoire avec une précis de plusieurs observations sur le cancer, Mem Acad Roy Chir Paris 3:1, 1757.
- Petit JL: Oeuvres complètes, section VII, Limoges, 1837, R. Chapoulard.
- Young S: Minutes of cases of cancer and cancerous tendency successfully treated, with a preparatory letter addressed to the Governors of the Middlesex Hospital Samuel Whitbread, London, 1815, E Coxe & Son.
- Syme J: Principles of surgery, London, 1842, H Balliere.
- Brown J: Horae Subsecivae, ed 2, London, 1910, Adam & Charles Black.
- Paget J: On the average duration of life in patients with scirrhus cancer of the breast, Lancet 1:62, 1856.
- Paget J: On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland, St Bart Hosp Rep 10:87, 1874.
- Moore C: On the influence of inadequate operations on the theory of cancer, R Med Chir Soc Lond 1:244, 1867.
- Lister J: On the antiseptic principle in the practice of surgery, Lancet ii:95, 353, 668, 1867.
- Velpeau AALM: Traité des Maladies du Sein et de la Région Mammaire, Paris, 1854, V Masson.
- Volkman R: Beitrage zur Chirurgie, Leipzig 1875, Breitkopf & Hartel.
- Heidenhain L: Ueber die Ursachen der localen Krebsrecidive nach Amputation Mammae, Arch Klin Chir 39:97, 1889.
- Gross SD: System of surgery, vol II, ed 5, Philadelphia, 1872, Henry C Lea's Son.
- Gross SW: An analysis of two hundred and seven cases of carcinoma of the breast, Med News 51:613, 1887.
- Agnew DH: The principles and practice of surgery, vol III, Philadelphia, 1883, JB Lippincott.
- Halsted WS: The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894, Johns Hopkins Hosp Rep 4:297, 1894-1895.
- Halsted WS: A clinical and histological study of certain adenocarcinomata of the breast, Ann Surg 28:557, 1898.
- Meyer W: An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast, Med Rec 46:746, 1894.
- Cullen IS: A rapid method of making permanent specimens from frozen sections by the use of formalin, Bull Johns Hopkins Hosp 6:67, 1895.
- Halsted WS: The results of radical operations for cure of cancer of the breast, Ann Surg 46:1, 1907.
- Westerman CWG: Thoraxexcisie bij recidief van carcinoma mammae, Geneesk Med Lydschr 54:1681, 1910.
- Handley WS: Parasternal invasion of the thorax in breast cancer and its suppression by the use of radium tubes as an operative precaution, Surg Gynecol Obstet 45:721, 1927.
- Urban JA, Baker HW: Radical mastectomy in continuity with en bloc resection of the internal mammary lymph chain, Cancer 5:992, 1952.
- Wangensteen OH: Discussion to Taylor and Wallace: carcinoma of the breast, fifty years' experience at the Massachusetts General Hospital, Ann Surg 132:839, 1950.
- Haagensen CD: Diseases of the breast, ed 3, Philadelphia, 1986, WB Saunders.
- Patey DH, Dyson WH: The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed, Br J Cancer 2:7, 1948.
- McWhirter R: The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of the breast, Br J Radiol 21:599, 1948.
- Morton DL et al: Technical details for intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma, Arch Surg 127:392, 1992.
- Giuliano AE et al: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer, Ann Surg 220:391, 1994.
- Gocht H: Therapeutische Verwendung der Rontgenstrahlen, Fortschr Geb Roentgenstr 1:14, 1897.
- Perthes GC: Ueber den Einfluss der Roentgenstrahlen auf epitheliale Gewebe, insbesondere auf das Carcinom, Langenbecks Arch Klin Chir 7:955, 1903.
- Harrington SW: Carcinoma of the breast; surgical treatment and results, JAMA 92:280, 1929.
- Pfahler GE: Results of radiation therapy in 1,022 private cases of carcinoma of the breast from 1902 to 1928, AJR Am J Roentgenol 27:497, 1932.
- Keynes GL: The radium treatment of carcinoma of the breast, Br J Surg 19:415, 1932.
- Fisher B, Redmons C, Fisher ER: The contribution of recent clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology, Cancer 46:1009, 1980.
- Beatson GT: The treatment of cancer of the breast by oophorectomy and thyroid extract, BMJ 2:1145, 1901.

39. Huggins C, Doa TLY: Adrenalectomy and oophorectomy in the treatment of advanced carcinoma of the breast, *JAMA* 151:1388, 1953.
40. Ulrich P: Testosterone et son role possible dans le traitement de certains cancers du sein, *Int Union Against Cancer* 4:377, 1939.
41. Haddow A, Watkinson JM, Patterson D: Influence of synthetic estrogen upon advanced malignant disease, *BMJ* 2:393, 1944.
42. Dodds EC: Significance of synthetic estrogens, *Acta Med Scand* 90(suppl):141, 1938.
43. Nathanson IT: The effect of stilboestrol in advanced cancer of the breast, *Cancer Res* 6:484, 1946.
44. McGuire WL, De La Garza M: Similarity of estrogen receptors in human and rat mammary carcinoma, *J Clin Endocrinol Metab* 36:548, 1973.
45. Horowitz KB: Progesterone receptors and hormone dependent breast cancer, doctoral dissertation, Dallas, 1975, University of Texas Southwestern Medical School.
46. Ehrlich P: Closing notes on experimental chemotherapy of spirilloso, Berlin, 1910, J Springer.
47. Heidelberger C et al: Fluorinated pyrimidines, a new class of tumor inhibitory compounds, *Nature* 179:663, 1957.
48. Greenspan EM et al: Response of advanced breast carcinoma to the combination of the antimetabolic methotrexate and the alkylating agent thio-TEPA, *Mt Sinai J Med* 33:1, 1963.
49. Salomon A: Beitrage zur Pathologic und Klinik der Mamma-Carcinom, *Arch Klin Chir* 105:573, 1913.
50. Kleinschmidt O: Brustdruse. In Zweife P, Payr E (eds): *Die Klinik der Bosartigen Geschwulste*, vol III, Leipzig 1927, S Hirzel.
51. Gershon-Cohen J: *Atlas of mammography*, New York, 1970, Springer-Verlag.
52. Egan RL: Experience with mammography in a tumor institution, *Radiology* 25:894, 1960.

LECTURAS SUGERIDAS

- Bordley J III, Harvey AM: *Two centuries of American medicine, 1776-1976*, Philadelphia, 1976, WB Saunders.
- de Moulin D: *A short history of breast cancer*, The Hague, 1983, Martinus Nijhoff.
- Garrison FH: *An introduction to the history of medicine*, Philadelphia, 1929, WB Saunders.
- Grubbe EH: *X-ray treatment: its origin, birth and early history*, St Paul, 1949, Bruce Publishing.
- King LS: *The medical world of the eighteenth century*, Huntington, NY, 1971, RE Krieger.
- Lee HSJ: *Dates in oncology. Landmarks in medicine series*, New York, 2000, The Parthenon Publishing Group.
- Levens P: *The pathway to health*, London, 1664. In special collections of Thomas Jefferson University Library, Philadelphia.
- Pancoast J: *Treatise on operative surgery*, Philadelphia, 1844, Carey & Hart.
- Riesman D: *Medicine in the Middle Ages*, New York, 1935, Paul B Hoeber.