

Evolución histórica de la cirugía del cáncer de mama

J. M.^a Capitán

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha experimentado una profunda evolución a lo largo del tiempo, en especial desde las postrimerías del siglo pasado. Este cambio se sustenta en dos pilares fundamentales; por un lado, en la propia evolución de la ciencia quirúrgica, que a lo largo de este siglo ha avanzado en consonancia con el saber científico –y, por tanto, más que en todas las épocas previas–. Por otro lado, el mayor conocimiento de la enfermedad ha posibilitado un cambio conceptual de la misma, en el cual nos encontramos plenamente inmersos en la actualidad, y ello está condicionando un replanteamiento respecto al lugar que ocupa cada parcela del arsenal terapéutico del que disponemos y, cómo no, del tratamiento quirúrgico.

La evolución de la cirugía ha ido paralela al desarrollo de otros recursos terapéuticos, y en la actualidad podemos decir que el abordaje terapéutico del cáncer de mama debe enfocarse desde dos perspectivas fundamentales: la primera de ellas, fruto de la experiencia acumulada y del análisis de la evidencia, es la necesidad de un buen control local de la enfermedad (veremos cómo, a lo largo de la Historia, las mayores exéresis quirúrgicas no han conseguido una mejora de la supervivencia); un segundo planteamiento, crucial para la obtención de los mejores resultados, lo constituye la ne-

cesidad de efectuar un enfoque terapéutico multidisciplinar de esta patología, bajo el cual hoy –a tenor de los progresivos avances en nuevas materias– deben estar incluidas diversas disciplinas, tales como la Cirugía, la Radiología y Radioterapia, la Oncología médica, la Ginecología, la Genética y la Inmunología.

Sin duda, el conocimiento de diversos datos históricos –algunos de ellos como simples curiosidades– y, en especial, de los grandes hitos referentes al tratamiento del cáncer de mama acaecidos a lo largo de la Historia, nos permiten entender la situación actual de su abordaje terapéutico, cuya evolución en el futuro estará determinada en gran parte por los avances en otras disciplinas, tales como la biología molecular, la inmunología y la genética.

En los escritos más antiguos que conocemos ya hay referencias al cáncer de mama y su tratamiento. Así, en uno de los cuatro Vedas, el *Yajurveda* –tratado indio que data del 2000 a.C.–, se afirma que la causticación del tumor mamario es mejor que su extirpación con el cuchillo. En los papiros egipcios, como el de Nínive (2250 a.C.) se hace referencia a la mastectomía y en el papiro de Smith, compuesto hacia el 1550 a.C. y de contenido principalmente quirúrgico, se describen 8 casos de tumor ulcerado de la mama, precisando que no había tratamiento alguno para estos procesos.

Palabras clave: Cáncer de mama. Historia. Tratamiento quirúrgico.

Fecha de recepción: Junio 1999.

HIPÓCRATES (460-377 a.C.) menciona por primera vez la posibilidad de una relación causal, afirmando que el cese de la menstruación provocaría una congestión en la mama y con ella aparecería el tumor. Aconsejaba no actuar sobre la mama porque ello aceleraba la muerte de la enferma, salvo en aquellos casos en los que el tumor estaba ulcerado, en los que sí indicaba la cirugía. GALENO (131-203 d.C.) recoge las ideas humoristas de HIPÓCRATES, achacando la aparición del tumor a un exceso de bilis negra y comparando su aspecto con el de un cangrejo, en el que las patas correspondrían a las venas ectasiadas de la periferia tumoral; en los tumores ulcerados aconsejaba el empleo local de belladona u óxido de zinc y vitriolo azul (sulfato de cobre, que se siguió utilizando hasta el siglo XIX) en los tumores ocultos, mientras que en los tumores grandes lo indicado era la cirugía, dejando sangrar abundantemente para eliminar el exceso de bilis negra, cauterizando después la zona cruenta (99).

En el siglo I a.C., tenemos constancia de los primeros tratamientos no quirúrgicos como las purgas, sangre caliente de pato o la triaca magna (remedio de composición compleja, de hasta treinta componentes, considerado con el antídoto universal) y, procedente de la Escuela de Alejandría, LEÓNIDAS, en el año 180, realiza la primera observación que conocemos de la clásica retracción del pezón, describiendo su técnica quirúrgica «cortando con el cuchillo y quemando con el cauterio para evitar hemorragias» (86).

En el siglo VII, Pablo DE EGINA, con quien podemos decir que concluye la etapa alejandrina de la medicina bizantina, hace un compendio, en su *Hypòmnema*, de la historia de la cirugía mamaria a través de las figuras de Celso, Galeno y Leónidas de Alejandría (71).

Hasta y durante la Edad Media hay poca evolución conceptual y terapéutica, permaneciendo vigentes las ideas humorales de GALENO y la técnica quirúrgica propugnada por él y por LEÓNIDAS. La primera gran figura de la medicina árabe, el médico

persa RHAZES (865-932) preconizó la extirpación completa de la mama cuando ello era posible, seguida de la cauterización de los bordes, debiendo evitarse la actuación quirúrgica muy limitada porque ello favorecería la ulceración. El gran AVICENA (980-1037) describe el cáncer mamario bilateral y, en el califato de Córdoba, ABULQASIM propugna en sus tratados de cirugía (que gozarán de gran prestigio hasta el siglo XVIII), la exéresis completa de la mama aunque el tumor sea pequeño.

Durante la Baja Edad Media, bajo la gran influencia de la medicina árabe (en cuya difusión tuvo un papel decisivo la obra de los traductores de Toledo, presidida por la eximia figura de Gerardo de Cremona (1114-1187), quien dio a conocer en Europa los escritos de HIPÓCRATES y GALENO, de RHAZES e Isaac IUDEUS, el *Canon* de AVICENA, el *Katib at-Tasrif* de ABULQASIM) cobra un importante protagonismo la cirugía italiana, con las figuras de Rolando DE PARMA, Hugo BORGOGNONI, Teodorico DE LUCCA, Guillermo DE SALICETO y Guido LANFRANCI, influyendo decisivamente sobre el resto de Europa (*figura 1*); en Francia, Henri DE MONDEVILLE, Médico de Cámara de Felipe el Hermoso, propugna la exéresis completa de la mama en casos de tumor, y Guy DE CHAULIAC (1300-



Figura 1.—Grabado de la obra *Chirurgia*, manuscrito de T. Borgognoni. S. XIII.

1367), canónigo y médico de Papas en Avignon, en su *Chirurgia Magna*, aboga igualmente por la exéresis completa de la mama; en España, Francisco ARCES (1493-1571) aconsejaba incidir longitudinalmente la mama sobre el tumor y realizar ligaduras múltiples con el fin de «disolver» el tumor. Durante toda esta época, plagada de guerras y dominada por la religión, los tratamientos sistémicos estaban limitados a las purgas y a las sangrías. Eran de uso cotidiano los tratamientos locales con aplicaciones de polvo de hoja de mirto, polvo de rosa, aceite de violetas, jugo de lechuga, vitriolo azul y otros (18).

Durante el Renacimiento, las ideas de GALENO fueron rechazadas abiertamente por VESALIO, (1514-1564), profesor de Cirugía en Padua y médico, primero, del emperador Carlos V y, después, de Felipe II en Madrid y, entre otros, su coetáneo Berengario DA CARPI (1469-1530), quienes, además del enorme impulso que imprimen a la ciencia anatómica, propugnan la amplia extirpación quirúrgica de la mama, desechando el empleo del cauterio como forma de hemostasiar aquellas enormes superficies cruentas resultantes y adoptando exclusivamente la ligadura como método hemostático.

A partir de mediados XVI se comienzan a experimentar, pese a la aceptación generalizada de las viejas ideas de GALENO, algunos cambios trascendentes en la técnica quirúrgica. Ambrosio PARÉ (1510-1590), Profesor de Cirugía del Hotel-Dieu de París y cirujano militar de Francisco I, impulsor de la Cirugía Moderna (consiguió de Carlos V la consideración de este oficio como algo honorable), adopta una actitud decididamente reseccionista, preconizando las ligaduras vasculares frente al cauterio y, por primera vez, considera que las adenopatías axilares pudieran formar parte del mismo proceso. Además aconsejó la compresión de la mama con placas de plomo para evitar el crecimiento tumoral y el empleo local de pomada de mercurio o vinagre en los cánceres ulcerados.

En España, Miguel SERVET constituye una figura destacada, pese a ser frecuentemente ignorado, en el tema que nos ocupa. Médico y teólogo navarro (1511-1553), y que ejerció en Lyon y Viena, podemos considerarlo como verdadero precursor de la mastectomía radical. Defendió que, además de la mama en su totalidad, debía extirparse el músculo pectoral mayor y los ganglios linfáticos axilares sobre los que PARÉ ya había llamado la atención. Sin embargo, fue Fabricio D'AQUAPENDENTE (1533-1619), coetáneo de otras figuras clave del siglo XVI como Gabrielle FALOPIO (1523-1562), a quien sucede en la cátedra de anatomía de la Universidad de Padua, Bartolomeo EUSTACHIO (1520-1574), Caspar BAUHIN (1560-1624), y VAN DEN SPIEGHEL (1578-1625), entre otros, el primero que realizó la extirpación sistemática de las adenopatías axilares.

Progresivamente va siendo aceptada la necesidad de extirpar ampliamente la mama y los ganglios axilares palpables, pero estamos en una época en la que aún no han llegado los dos grandes hitos de la cirugía —la anestesia y la antisepsia—, por lo que las técnicas quirúrgicas no pueden detenerse en «sutilezas» y se requieren actuaciones cuanto más rápidas mejor. La cirugía en general y, cómo no, la cirugía del cáncer de mama, está gravada con una enorme mortalidad (fundamentalmente debida a hemorragias y a infecciones).

A partir de los siglos XVI-XVIII se produce un considerable avance de las técnicas mecánicas e instrumentales, debido al rápido progreso de la ciencia anatómica y al auge paulatino de la experiencia anatomopatológica (las importantes aportaciones de LANCISI [1654-1720], BOERHAAVE [1668-1738], ALBERTINI [1662-1738], VALSALVA [1666-1723], MORGAGNI [1682-1771] y BAILLIE [1761-1823], permitirán en el siglo XIX la edificación de una Anatomía Patológica «pura» con las figuras de ROKITANSKY [1804-1878], CRUVEILHIER [1791-1874] y VIRCHOW [1821-1902] y la proclamación del pensamiento anatomoclínico) y todo ello va a determinar

una moderada ampliación de las posibilidades operatorias del cirujano (47). Fabricius HILDANUS, cirujano alemán, del siglo XVII, quien pensaba que el cáncer se originaba en un coágulo de leche, inventa un aparato compuesto por dos cuchillas semicirculares (figura 2), que se adaptan a la mama y permiten una sección limpia y muy rápida; después arranca las adenopatías palpables con los dedos. Johann SCHULTES (1595-1645), cirujano alemán nacido en Ulm y que ejerció en Padua y en Venecia, también conocido como Sculteto, fue un gran inventor de la época, ideando numerosos aparatos para mejorar la técnica quirúrgica y ortopédica (especialmente para las fracturas). En su libro *Armamentarium Chirurgicum*, publicado de modo póstumo en 1653, describe cómo mediante unas grandes agujas pasadas por la base de la mama y enhebradas con gruesos hilos de lino, se realizaba la tracción energética de la glán-

dula y se seccionaba ésta con un corte limpio, cauteizando después la superficie sangrante (figura 3). Algo más tarde, Godofrides BIDLOO (1694-1713) describe cómo realiza la presa de la mama con un largo tenedor que la atravesaba, seccionándola después en pocos segundos (figura 4). Es posible que el primer libro, dedicado exclusivamente al tratamiento del cáncer de mama, sea el publicado por HOUPEVILLE, *La guérison du cancer au sein*, y en él se indica cómo hacer la amputación de la mama prolongando la extirpación hacia la axila y cortando por tejido sano (42). En él se cita también la técnica de Hildanus. A principios del siglo XVII, en el contexto de la progresiva aceptación de las ideas de Girolamo FRACASTORO (1479-1553) sobre el contagio de las enfermedades y de las tesis del *contagium animatum* de HAUPTMANN (1607-1674) se propaga, con TULP, la creencia de la contagiosidad del cáncer

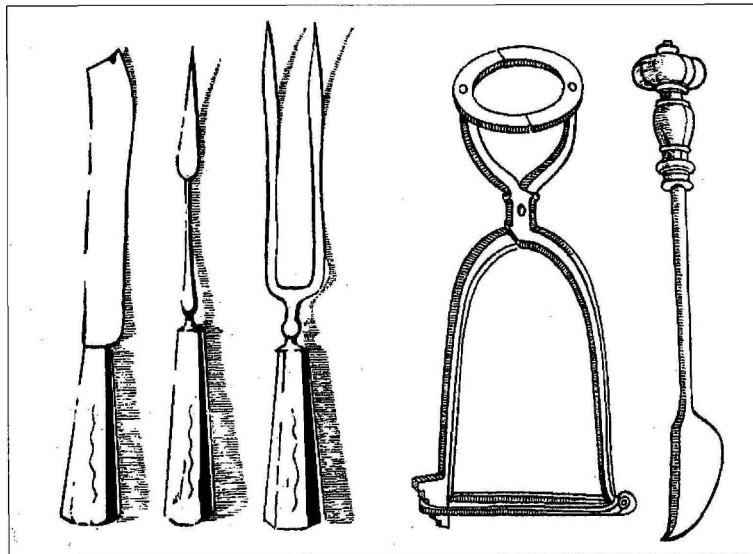


Figura 2.—Instrumentos para la mastectomía de Fabricius Hildanus. S. XVII.



Figura 3.-Técnica de mastectomía de Johan Schultes (1595-1645).

(idea que se mantiene en algunos ámbitos hasta bien entrado el siglo XIX) y ello es motivo para que muchas enfermas de cáncer de mama no sean ingresadas en hospitales. La teoría humoral deja paso a otras que achacan el cáncer a causas locales, como los traumatismos o la presión ocasionada por los apretados corpiños (popularizados por Madame de Pompadour), o por los manoseos a que se prestaban algunas mujeres (18).

A mediados del siglo XVII, HOFFMAN, seguidor de la Escuela Yatroquímica liderada por SILVIO, achacó el origen del cáncer a una coagulación y obstrucción posterior de la linfa. PETIT (1674-1750) considera que los ganglios axilares constituyen las raíces del cáncer y apunta la necesidad de extirparlos junto con la pieza tumoral y la aponeurosis del músculo pectoral mayor e incluso el músculo en su totalidad si estuviese invadido, aunque extirpaba poca piel y conservaba el pezón. Estos principios quirúrgicos son un precedente de la intervención que HALSTED consagrará un siglo más tarde, pero los trabajos de PETIT, que se publican

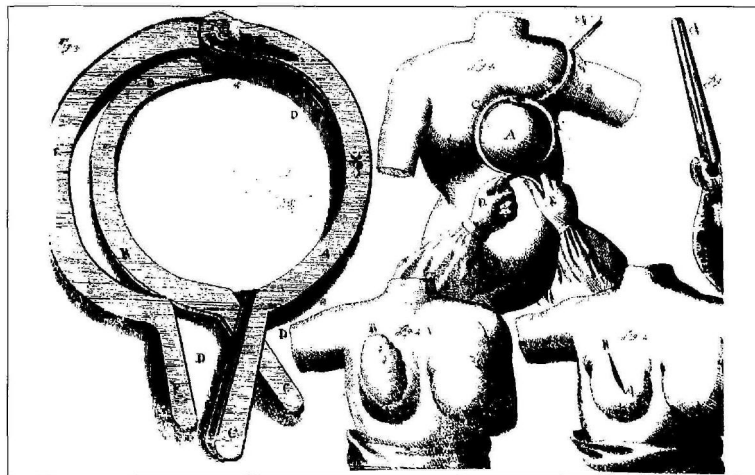


Figura 4.-Técnica de mastectomía de Godofrides Bidloo (1649-1713).

bastantes años después de su muerte, junto con la enorme mortalidad y el traumatismo que suponía una mastectomía con la enferma consciente –tanto para la enferma como para el cirujano–, no arraigan en los cirujanos de la época.

En 1757, Henri LE DRAN, cirujano francés, propugna la teoría de que el cáncer es un proceso inicialmente localizado en la mama, que progresivamente se va extendiendo a los ganglios linfáticos para pasar posteriormente a la sangre e implantarse a través del torrente circulatorio en otras localizaciones, a las que este cirujano denomina «*metástasis*» (49).

La muy elevada mortalidad y los malos resultados tuvieron, durante el siglo XVIII, como consecuencia el auge de métodos no quirúrgicos para tratar el cáncer de mama. Samuel YOUNG volvió a probar el método descrito por PARÉ, que fue ampliamente aceptado, comprimiendo la mama con placas de plomo para impedir el crecimiento tumoral (57). Proliferaban los remedios locales (18) como emplastos de hierbabuena, tabaco, arsénico, la aplicación sobre la mama de ranas cocidas o ternera fresca, compresas empapadas de orina, fumigaciones de azufre, o la aplicación de las novedosas descargas eléctricas (a raíz de los primeros estudios electrofisiológicos realizados en 1780 por Luigi GALVANI [1737-1798]).

Durante el siglo XIX se producen importantes avances en el conocimiento del cáncer de mama. VIRCHOW (1821-1902), profesor en Berlín desde 1856, y que desarrolló una impresionante actividad científica y sanitaria, divulga sus teorías celulares bajo el principio *omnis cellula e cellula* (toda célula procede de otra célula), afirmando que las células neoformadas no pueden proceder de un «exudado plástico» informe de origen hemático –la albúmina– tal como establecía la teoría del blastema de ROKITANSKY, que todos admitían. Las teorías de VIRCHOW se imponen en la comunidad científica, y ello, junto con las propuestas de MÜLLER (1801-1858), que afirmaban que las células malignas entran en el torrente circulatorio

para arraigar en otros órganos y comenzar allí el desarrollo de la metástasis, afianza la idea de que el cáncer es originalmente un proceso localizado, que después invadirá los ganglios linfáticos, y posteriormente, por difusión al torrente sanguíneo, afectará a otros órganos distantes, apareciendo las metástasis.

Estas teorías prevalecerán durante décadas hasta épocas muy recientes, y en aquel entonces constituyeron la base fisiopatológica que fue marcando las pautas quirúrgicas de la época. Dicha progresión de las células cancerosas por las vías linfáticas hasta los ganglios linfáticos constituyó la llamada *Teoría de la permeación*, de William SAMPSON HANDLEY (1872-1962) (18).

A los avances de la Anatomía Patológica se suman tres hitos fundamentales que van a condicionar no sólo la cirugía del cáncer de mama, sino al conjunto de los procedimientos quirúrgicos. Las técnicas anestésicas que emplea el dentista W. Th. MORTON, en 1846, en Boston (anestesia con inhalación de éter sulfúrico) y el empleo del cloroformo para la anestesia obstétrica por J. Y. SIMPSON al año siguiente en Edimburgo, se difunden rápidamente por el mundo entero y van a suponer el fin de los horrores que hasta entonces suponía una mastectomía con la enferma consciente. Tras la invención de la anestesia, la introducción de la antisepsia, obra del cirujano inglés Joseph LISTER (1827-1912), constituye la clave de espléndido progreso ulterior de la cirugía. Oponiéndose a la tradicional doctrina del *pus loable* y atento a los avances de PASTEUR sobre la putrefacción de las heridas, empleó curas locales con pomada fenicada (ácido fénico) y pulverización de la sala de operaciones con fenol. El enorme éxito fue inmediato y su práctica se impuso en el mundo entero. En tercer lugar debemos mencionar la dependencia hormonal del cáncer de mama, que es observada por primera vez por Sir ASTLEY COOPER (1768-1841), quien relaciona en 1833 el efecto del ciclo menstrual sobre el crecimiento del tumor. SCHINZINGER (1827-1911) observa que

tras la menopausia el cáncer de mama evoluciona más lentamente, por lo que propone la ooforectomía previa a la mastectomía (89). En 1895, un cirujano escocés, BEATSON, realizó las primeras ooforectomías con este propósito en dos pacientes con cáncer de mama recidivado (8). Esta influencia hormonal sobre la progresión del tumor hizo más tarde, ya en el siglo XX, que cirujanos como ATKINS, en Londres, practicara las primeras suprarrenalactomías subtotales como medida para suprimir otras fuentes de estrógenos (2). En 1951, HUGGINS y BERGENSTAL practicarán la suprarrenalactomía bilateral, como medida para suprimir otras fuentes de estrógenos (43), y en 1953 LUFT y OLIVECRONA proceden a la hipofisectomía con la misma finalidad (50). En 1961, FOLCA y cols. (28) demuestran, utilizando un isótopo radiactivo unido a un estrógeno —trítio y hexoestrol—, la existencia de unas proteínas que fijan los estrógenos —receptores estrogénicos— en los tumores mamarios. A partir de entonces, la determinación de los receptores hormonales en las células tumorales ha permitido establecer qué pacientes se benefician y cuáles no de la supresión endocrina.

Hasta mediados del siglo XIX cada cirujano practica la mastectomía según su mejor criterio; unos la comienzan incidiendo el propio tumor, otros preservan casi toda la piel y muchos conservan el pezón.

En 1867, Charles HEWITT MOORE, cirujano de los Hospitales Middlesex y St. Lukes, de Londres, siguiendo fielmente la aceptada Teoría de la Permeación de Handley, intenta sistematizar la técnica de la mastectomía, sentando sus principios quirúrgicos: se debe extirpar la mama en su totalidad sin llegar a ver el tumor, que debe quedar dentro de la pieza, y, sin seccionar las vías linfáticas, extirpar en bloque los ganglios axilares, dejando intacto el músculo pectoral mayor (63). PANCOAST (1805-1882), en Filadelfia avala esta técnica (figura 5) y la comunidad quirúrgica observa que la extirpación sistemática de los ganglios axilares en bloque mejora la supervivencia de las

pacientes (77). VOLKMANN (1830-1889), HEIDENHAIN (1860-1940) y LÍSTER (1827-1912) observan la infiltración microscópica no sospechada de la aponeurosis del pectoral mayor, por lo que propugnan la extirpación sistemática del músculo (96).

Theodor BILLROTH, pionero de la cirugía abdominal, clasifica entonces los cánceres mamarios en 4 categorías: medular, simple, escirro y coloide, observando que según el tipo histológico la evolución de la paciente



Figura 5.—Mastectomía ilustrada por Cichowski en el Treatise on Operative Surgery, de J. Pancoast (1844).

varía; se opuso, sin embargo a aceptar la antisepsia de Lister, presentando una mortalidad operatoria del 23% y una supervivencia del 4.7% a los 3 años.

El refinamiento de las técnicas quirúrgicas y el progresivo avance de la anestesia y la antisepsia, hacen que ya a final del siglo XIX los resultados de la mastectomía mejorasen ostensiblemente, reduciéndose esa mortalidad superior al 20% hasta un 10%.

En las postrimerías del siglo XIX, William STEWART HALSTED (1852-1922), profesor de Cirugía del Johns Hopkins Hospital, en Baltimore (*figura 6*), creador de una escuela quirúrgica metódica y buen conocedor de los avances de los autores alemanes, aconseja la extirpación rutinaria del músculo pectoral mayor. Practica la exéresis de toda la mama y de la piel suprayacente, del tejido linfograso axilar y del músculo pectoral mayor (*figura 7*). Preconiza una muy amplia extirpación de la piel, recurriendo a los injertos cutáneos cuyas técnicas aprendió de TIERSCH años antes en Alemania. Publica su técnica en 1894, en la que comenzaba la extirpación con la amputación de la mama para terminar en la axila con la disección del paquete vascular y la exéresis ganglionar (37).

Diez días después de la publicación de Halsted, y sin que hubiera comunicación entre ambos, otro cirujano, Willy MEYER (1854-1933), profesor de Cirugía de la Postgraduate Medical School de Nueva York, pu-

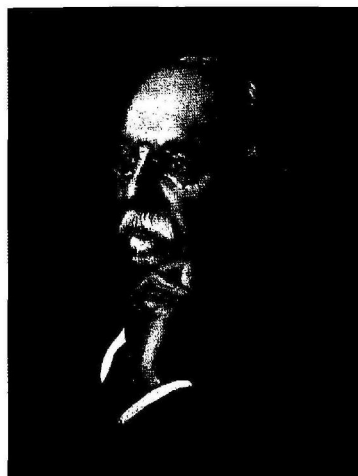


Figura 6.—William Stewart Halsted (1852-1922). Óleo pintado por John H. Stocksdale en el invierno de 1922.

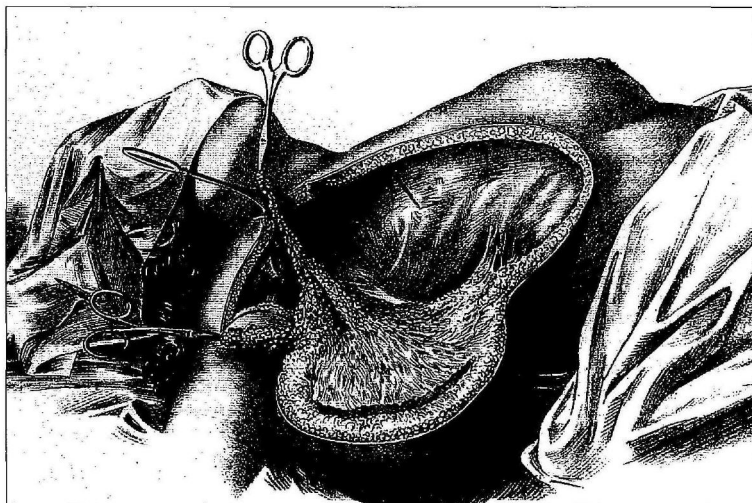


Figura 7.—Uno de los primeros grabados de la mastectomía de Halsted, en 1894, realizado por el ilustrador Max Brödel (1870-1941) en el Dpto. de Ilustración Anatómica del Johns Hopkins Hospital.

blica su técnica quirúrgica (59), que es muy similar a la de Halsted, pero que incluye además la exéresis del músculo pectoral menor; al contrario que éste, inicia la disección con la sección de ambos músculos pectorales en sus inserciones a nivel del borde externo de la corredera bicipital y de la apófisis coracoides, lo que le permite ligar los vasos en su origen y realizar una mejor hemostasia.



Figura 8.—Primera intervención de Halsted en el nuevo quirófano del Johns Hopkins Hospital en 1904. Junto a Halsted aparecen Harvey Cushing, Hug Young y J. C. Bloodgood.

Halsted incluye muy pronto en su técnica la exéresis del músculo pectoral menor y la intervención, denominada *Mastectomía Radical Clásica* (que en un principio se denominó Operación Completa) constituirá durante casi tres cuartos de siglo la intervención universalmente aceptada para el tratamiento del cáncer de mama, pues su diseño respondía perfectamente a los conocimientos existentes sobre la propagación de la enfermedad: la enfermedad es inicialmente

local haciéndose posteriormente locorreional por invasión de los linfáticos y finalmente sistémica por invasión de la corriente sanguínea. Los buenos resultados obtenidos por Halsted (consigue un 45% de supervivencia a los 3 años) hacen que se difunda rápidamente su técnica y se admita como modelo de cirugía oncológica (figura 8).

Pese a ello, Halsted tuvo detractores. En el Hospital General de Massachusetts,

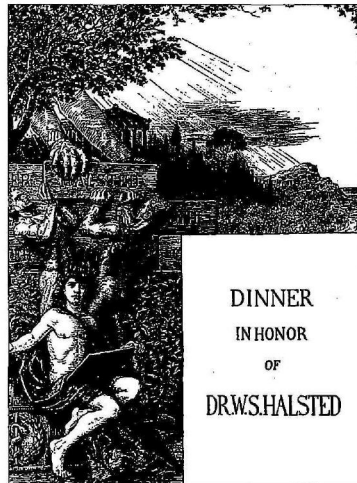


Figura 9.—Invitación a la cena homenaje a Halsted para la entrega de la medalla de oro de la National Dental Association en abril de 1922, ilustrada por el artista Max Brödel, y ejemplo del prestigio de Halsted.

GREENOUGH defiende las resecciones incompletas, aduciendo mejor supervivencia (34). El propio Rudolph MATAS criticó la intervención al considerar que era imposible una extirpación completa dada la complejidad de los vasos y ganglios linfáticos (54).

No obstante, y como ya hemos mencionado, el gran prestigio de Halsted arraiga en la comunidad quirúrgica y sus tesis se difunden de manera universal (figura 9).

Pero el siglo XIX aporta otro de los más decisivos avances científicos que marcará la evolución de la cirugía del cáncer de mama: las radiaciones. Estudiando el efecto de las descargas eléctricas a través de gases enrarecidos (E. GEISLER, W. CROOKES) son descubiertos los rayos canales (E. GOLDSTEIN), los rayos catódicos (J. PLÜCKER, W. HITTORF) y, como no sospechada consecuencia, los rayos X por RÖENTGEN (1845-1923) en 1895. A los dos meses del descubrimiento de los rayos X, Emil GRÜBE (1875-1960), siendo estudiante de Medicina en Chicago, realiza la primera radiación de un cáncer de mama, previa protección del resto de la piel con papel de estaño. A partir de aquí, el empleo de la *radioterapia* será progresivo y decisivo en la búsqueda de otras opciones terapéuticas más eficaces y menos agresivas, llegando a constituir en la actualidad la base que permite el tratamiento quirúrgico conservador del cáncer de mama pues, mediante su empleo, se llegará a conseguir el control locorregional de la enfermedad. Debemos mencionar varios hitos acaecidos a lo largo del siglo XX que han permitido la concepción de la radioterapia como agente terapéutico coadyuvante de primer orden. BAGLESE, en la Fundación Curie, describe en 1939 por primera vez la radiosensibilidad del cáncer de mama (4). En 1948, en Edimburgo, MC WIRTHER procede a realizar mastectomía simple seguida de radiación de los ganglios supraclaviculares, los de la mamiaria interna y los axilares, obteniendo un 62% de supervivencia a los 5 años, resultados superponibles a la cirugía (56). G. KEYNES, en el St. Bartholomew de Londres, obtuvo con la radioterapia una supervivencia a los 5 años del 77% si no había afectación ganglionar, cifra que caía al 36% en caso contrario (44). CRILE, a partir de 1955, comienza a tratar a sus enfermas mediante mastectomía simple, a veces seguida de radioterapia; más tarde, él mismo trata a las pacientes mediante la simple extirpación de tumor y obtiene los mismos resultados que cuando practicaba la mastectomía simple e incluso con mejores resultados que con la

técnica de Halsted (15); en 1975 afirma que la supervivencia es la misma con la cirugía conservadora, es decir, no practicando la exéresis completa de la mama, que con la mastectomía radical de Halsted (16).

Otro hito en esta evolución de la praxis lo constituye los estudios de Oliver COPE, en el Hospital General de Massachussets; a partir de 1956 trata a sus pacientes mediante tumorectomía y posterior radioterapia, al considerar que cuando la paciente acude al médico la enfermedad está extendida por todo el organismo y por tanto una mayor mutilación es innecesaria; obtiene los mismos resultados que con la mastectomía radical (14).

Es obligado resaltar alguno de los momentos históricos más relevantes respecto a la otra gran arma terapéutica actual, cual es la *quimioterapia*. Los estudios de quimioterapia complementaria se iniciaron con el NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast cancer*), en 1957, con tiotepa (TTP) (25) y alcanzaron su dimensión real en 1972 con el empleo de L-PAM (mostaza de L-fenilalanina) en Estados Unidos (24), y el inicio, en 1973 de la poliquimioterapia tipo CMF (ciclofosfamida-metotrexate-fluoruracilo), en Milán (10). Sus conclusiones han supuesto una profunda revolución en la evaluación y el tratamiento del cáncer de mama y dieron pie a la realización posterior de multitud de ensayos clínicos. En 1985, el *Early Breast cancer Trialists' Collaborative Group* diseñó un meta-análisis reuniendo los datos de todos los ensayos clínicos prospectivos, randomizados y publicados sobre tratamiento quimioterápico en el cáncer de mama operable, estableciendo que la quimioterapia y la hormonoterapia adyuvante (tamoxifen en postmenopáusicas y ablación ovárica en premenopáusicas) producían reducciones significativas en la mortalidad y las recidivas comparadas con el no tratamiento sistémico adyuvante. En 1992 se actualizaron y publicaron (20) los resultados de este estudio, que incluía a 75.000 mujeres en 133 ensayos clínicos, apreciando que la reduc-

ción global con el tratamiento adyuvante en la probabilidad de recaída y muerte fue 21% y 11%, respectivamente. Tras estos estudios, las Conferencias de Consenso del NIH en 1985 y 1990 (13, 65) y las Conferencias de St. Gallen en 1992 y 1995 (33), ha quedado claramente indicado el empleo del tratamiento adyuvante en pacientes con afectación ganglionar. Aún hoy es controvertido su uso en pacientes sin afectación ganglionar.

Hemos de volver hacia atrás en el tiempo para hablar de la Cirugía Superradical. Ya entrado el siglo XX, en el marco de esa teoría mecanicista de la propagación del cáncer, se pretende desde un primer momento mejorar la supervivencia a base de ampliar las exéresis quirúrgicas. El propio HALSTED, en un principio, ampliará su cirugía practicando la exéresis de la aponeurosis del recto anterior del abdomen, de los músculos serrato y subescapular y de los ganglios supraclaviculares, técnicas estas que pronto abandonó. A mediados de siglo toma cuerpo lo que se ha dado en llamar *cirugía súper-radical o cirugía radical ampliada*. W. S. HANDLEY, en 1922, consciente de que en gran cantidad de enfermas el cáncer había progresado e invadido los ganglios de la cadena mamaria interna, propone la biopsia paraesternal de dichas cadenas ganglionares para, en caso de estar afectadas, proceder a su tratamiento (39). De hecho, su hijo, también cirujano del Hospital Middlesex de Londres, Richard S. HANDLEY, practica, en 1952, la biopsia de dichas cadenas ganglionares en una serie de 119 pacientes, encontrando que nada menos que el 34% se encontraban infiltradas (38). La evidencia de que la mastectomía radical clásica puede quedar insuficiente para la pretendida radicalidad de la cirugía, gana adeptos a mediados de siglo. MARGOTTINI, en Italia practica en 1949 sistemáticamente la ampliación de la exéresis a la cadena de la mamaria interna (52). En EE. UU., SUGARBAKER, en 1953 (84) y URBAN en 1964 (90), practican la exéresis de esta cadena ganglionar en bloque con el resto de la pieza quirúrgica. El

afán reseccionista, en el convencimiento de estar aumentando la supervivencia, va en progresivo incremento y, así, WANGENSTEEN y cols. en 1956 (97) y VERONESI en 1967 (94), propugnan la mastectomía superradical añadiendo a la mastectomía radical clásica de Halsted la extirpación de los ganglios supraclaviculares, los de la mamaria interna y los mediastínicos, primero en dos tiempos y después en un sólo tiempo quirúrgico. El cénit de la cirugía superradical llegó con PRUDENTE, que en 1949 y años siguientes practica lo que denomina desarticulación inter-escápulo-mamotorácica, es decir, junto con la mastectomía practica la desarticulación del miembro superior homolateral al tumor mamario (72, 73). Incluso, basado en el carácter bilateral de muchos cánceres mamarios, PACK, en 1951, propone la mastectomía contralateral profiláctica (67).

Esta cirugía superradical no consiguió el propósito que pretendía, es decir, no incrementó la supervivencia de las pacientes; por el contrario, la agresividad quirúrgica se vio gravada por una alta morbilidad y una alta mortalidad durante la que, sin duda, constituye la época más controvertida durante el siglo XX de la cirugía del cáncer de mama. Desde otro punto de vista, confirmó el hecho de que la supervivencia del cáncer de mama no estaba en relación con la magnitud de la exéresis quirúrgica, sino que debía estar en relación con factores de tipo biológico más complejos.

Durante el mismo período de tiempo, e incluso antes, surgieron otras corrientes quirúrgicas más conservadoras y cuyos mejores resultados a largo plazo, junto con la menor morbimortalidad y mejores resultados estéticos, ganaron rápidamente adeptos, para acabar desplazando, como veremos más adelante, a la clásica mastectomía de Halsted.

A final de los 40, PATEY y DYSON publican en el *British Journal of Cancer* su técnica de mastectomía (69), menos agresiva que la clásica de Halsted, pues conservan el músculo pectoral mayor, ya que tanto desde el

punto de vista funcional como estético mejora los resultados, sin afectar la supervivencia. La técnica de Patey adquirió una gran aceptación en Inglaterra y posteriormente en EE. UU. Su técnica, en realidad, no era nueva; BANKS la había propuesto 70 años antes (5) y, en Uruguay, MEROLA ya defendió la conservación del pectoral mayor en la intervención que denominó *aponeurectomía axilar*, técnica que el propio FINOCHIETTO practica en Argentina en aquellos casos de mal estado general del paciente o en enfermos de edad avanzada. En esa corriente de menor agresividad, AUCHINCLOSS, en 1963 (3), PICKEN y cols. (70), y MADDEN en 1965 (51), en EE. UU., proponen la conservación de ambos músculos pectorales sin que ello afecte a la supervivencia de los pacientes. Estas técnicas, a las que se denomina *mastectomía radical modificada*, desplazan definitivamente no sólo a la cirugía superradical, sino también a la mastectomía radical clásica de Halsted. Por tanto, vemos que conforme avanza la segunda mitad del siglo XX las actuaciones quirúrgicas sobre el cáncer de mama tienden a ser menos agresivas. Pero surgen nuevos interrogantes. Los estudios de supervivencia demostraban que podía haber diseminación metastásica sin que hubiera previamente recidiva local y sin que existiera afectación ganglionar, y tales resultados estaban en contraposición con las teorías halstedianas de la diseminación linfática del tumor. La propagación del cáncer con la aparición de metástasis sin que hubiera afectación ganglionar debía tener otras explicaciones.

FISCHER, en 1971, en contraposición a la teoría mecanicista de la diseminación linfática del tumor, propone su *Teoría Alternativa*: el cáncer de mama es desde su comienzo una enfermedad sistémica que se propaga tanto por vía linfática como por vía hemática y de modo independiente haya o no invasión neoplásica de los ganglios axilares e incluso antes de que el tumor se evidencie clínicamente; los estudios de FISCHER demostraron que los ganglios linfáticos

regionales tenían más importancia biológica que anatómica y que las dos rutas de diseminación tumoral estaban tan interrelacionadas, que no podían considerarse como caminos distintos para la propagación del tumor; por tanto, el crecimiento y la diseminación tumoral va a depender de distintos factores biológicos e inmunológicos, así como de la interrelación huésped-tumor.

Este planteamiento hace patente la incongruencia de efectuar un tratamiento agresivo local para una enfermedad que es sistémica, y la cirugía va cambiando su orientación y reduce su campo, posicionándose más al servicio del diagnóstico y estadaje del tumor y como base para el empleo de otras armas terapéuticas.

En la década de los 70, con los trabajos de VERONESSI, SARRAZIN y FISCHER, podemos decir que comienza la era moderna de la *cirugía conservadora* del cáncer de mama. VERONESSI y cols., comienzan en 1973 el primer estudio clínico controlado en el Instituto Nazionale di Tumori de Milán, realizado en 701 pacientes, en el que compara un grupo sometido a mastectomía radical tipo Halsted, frente a otro al que se practica cuadrantectomía (exéresis del cuadrante mamario que contiene el tumor), linfadenectomía axilar y radioterapia, y observan que no existen diferencias entre ambos grupos respecto a las tasas de supervivencia global ni al intervalo libre de enfermedad (91, 95). FISCHER y cols., publican los resultados del *National Surgical Adjuvant Breast Project*, estudio clínico controlado multicéntrico (realizado en 34 hospitales de EE. UU. y Canadá) que incluyó 1.843 pacientes con enfermedad en estadios I y II y con tumores de hasta 4 cm de diámetro y distribuidos aleatoriamente en tres grupos: mastectomía radical modificada en el primer grupo, mastectomía segmentaria y linfadenectomía axilar sin radioterapia en el segundo grupo y, en el tercero, mastectomía segmentaria con linfadenectomía axilar y radioterapia. A los 8 años las tasas de supervivencia global fueron iguales para los tres grupos (27).

A partir de estos trabajos mencionados se suceden estudios clínicos que demuestran –y así se admite en la actualidad– que en los estadios precoces (estadio I y algunos estadios II) la cirugía conservadora obtiene la misma supervivencia que otras opciones quirúrgicas más agresivas (23, 62, 78).

En nuestra provincia, el grupo de MARTÍNEZ MUÑOZ posee una de las más amplias experiencias a nivel nacional en cuanto a cirugía conservadora del cáncer de mama (19, 53, 58).

La tendencia actual hacia actitudes quirúrgicas más conservadoras no significa la erradicación de la mastectomía. La exéresis mamaria es la indicación quirúrgica para aquellos estadios superiores (II-III) y en aquellas pacientes en las que no está indicada la cirugía conservadora por determinadas características, tales como el tamaño tumoral/volumen mamario inadecuado, la multicentricidad del tumor, los tumores localmente avanzados, la mala respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y la recidiva tras cirugía conservadora.

Pero no sólo la tendencia a la conservación de la glándula constituye uno de los grandes cambios de la praxis quirúrgica en las últimas décadas. La linfadenectomía axilar, que clásicamente hemos denominado vaciamiento axilar, está experimentando una importante evolución, constituyendo en la actualidad un tema controvertido. Se ha definido con precisión que la exéresis de los ganglios linfáticos axilares no mejora la supervivencia y que de hecho, tales órganos son indicadores pero no rectores de la supervivencia (12, 26). En tumores que presentan menos de 5 mm en la mamografía, la incidencia de afectación ganglionar oscila entre el 0% y el 3% y este bajo porcentaje hace cuestionar la necesidad de su exéresis (21). Con la intención de disminuir la morbilidad que conlleva la linfadenectomía axilar, diversos autores han estudiado la distribución linfática (el mapa linfático) y la biopsia del denominado *ganglio centinela* (considerado como el primer ganglio del

drenaje linfático que recibe el flujo de la linfa) (1, 46, 92). Estudios muy recientes demuestran que la inyección peritumoral de un radioisótopo (tecnecio marcado) y/o el colorante azul patente permite identificar el ganglio centinela entre el 92% y el 99% de los pacientes (6, 7, 41, 64, 93). La biopsia por punción de dicho ganglio permite igualmente conocer la afectación ganglionar para el estadiaje tumoral, evitando las exéresis quirúrgicas innecesarias cuando dicho ganglio centinela no presenta afectación neoplásica. MILTENBURG y cols., en un reciente meta-análisis (61), confirman que el ganglio centinela se identifica mediante estas técnicas en el 97% de los casos y que la biopsia del mismo refleja el estado de la axila también en el 97% de los casos. Parece claro que la biopsia del ganglio centinela sustituirá en un futuro próximo a gran parte de los vaciamientos ganglionares axilares, con la consiguiente reducción de la morbilidad que esta actuación conlleva y al menos con la misma efectividad.

Se ha indicado la *mastectomía profiláctica* en pacientes con elevado riesgo de padecer cáncer de mama (45). HARTMANN y cols. (40), estudiando de modo retrospectivo la experiencia de la Mayo Clinic, demuestran que la cirugía profiláctica es efectiva en pacientes de alto riesgo. Se han identificado alteraciones genéticas en dos genes, con transmisión autosómica dominante, que se consideran responsables del 10% de los cánceres de mama. El más importante es el BRCA1, localizado en el cromosoma 17 (en el intervalo 17q12-21) y del que se han descrito alrededor de 600 mutaciones cuya existencia puede suponer un riesgo del 85% de desarrollar cáncer de mama antes de los 74 años y de más del 50% antes de los 50 años. El segundo gen es el BRCA2, localizado en el brazo largo del cromosoma 13 y que es el causante del 70% de los casos hereditarios en los que no se encuentra el BRCA1. Ambos genes parecen estar implicados en el control de la recombinación meiótica y mitótica y en el mantenimiento de la estabilidad genómica (9, 80). SCHRAG

y cols. (79), encuentran que en pacientes con mutaciones BRCA1 y BRCA2 la mastectomía profiláctica supone un aumento de la expectativa de vida entre 3 y 5 años y, muy recientemente, REBBECK y cols. (74), que la ooforectomía profiláctica bilateral conlleva una marcada reducción del riesgo de padecer cáncer de mama en pacientes con mutación del BRCA1.

Otro de los grandes avances en esta sucesión de acontecimientos en la cirugía del cáncer de mama lo constituye la *cirugía reconstructora*. La primera referencia de la que tenemos constancia es de TANSINI (87), quien en 1906 describe una plastia por rotación de la piel de la espalda incluyendo el músculo dorsal ancho para cubrir la superficie resultante de una mastectomía. En el mismo año, Louis OMBREDANNE describe un colgajo del músculo pectoral para la reconstrucción inmediata postmastectomía (88). La reconstrucción tras la mastectomía ha constituido un problema bastante olvidado hasta épocas más recientes. A lo largo del siglo XX, cabe citar las primeras experiencias con materiales protésicos descritas por PANGMAN (68) en 1953, quien utilizó en la esponja de Ivalon, las experiencias de GILLES (31) en 1957 y de SNYDERMAN (83) en 1971, así como el empleo de las prótesis de silicona descritas por CRONIN y GEROW en 1963 (17). En 1976, OLIVARI (66) actualiza el procedimiento de cobertura y lo define como tal colgajo miocutáneo. BOSTWICK (11) populariza en 1979 el colgajo miocutáneo del dorsal ancho y, en el mismo año, MC GRAW (55) describe la técnica TRAM (*transverse rectus abdominis myocutaneous*) utilizando la plastia del músculo recto anterior del ab-

domen. Más recientemente se propugna la reconstrucción plástica de la mama en el mismo acto quirúrgico (22, 29, 36, 76, 82). WARREN, radiólogo de la Universidad de Rochester, fue de los primeros en usar la *mamografía* clínica, en el decenio de 1930 (98). En los años 50, LEBORGUE, en Uruguay, señaló las imágenes de microcalcificaciones y las correlacionó con la histopatología del tumor (48), y GERSHON-COHEN, en EE. UU. (30), describe las principales características radiológicas de las lesiones benignas y malignas. A mediados de los años 60, en Estrasburgo, GROS diseña la primera unidad radiológica mamográfica (35). A partir de entonces se difunde la práctica de la mamografía para el diagnóstico de las neoplasias mamarias y hoy constituye la base de las campañas de detección precoz del cáncer de mama. Diversos estudios clínicos controlados (75, 81, 85) han demostrado que los programas de detección precoz consiguen una reducción de la mortalidad que llega hasta el 30%, obteniéndose el mayor beneficio entre los 50-65 años (32) frente a otros grupos de edad (60).

La tendencia hacia un diagnóstico cada vez más precoz y los avances en el control de la enfermedad, tanto local como sistémico, así como la incorporación de nuevos conocimientos genéticos e inmunológicos, harán que, con toda probabilidad, la cirugía del cáncer de mama siga evolucionando en las próximas décadas hacia técnicas cada vez menos agresivas. ◀

José M.^a Capitán Vallvey, Jefe de Servicio de Cirugía General y de Ap. Digestivo. Hospital «Princesa de España». Jaén.

Referencias bibliográficas

1. ALBERTINI, J.J.; LYMAN, G.H., y COX, C., et al.: «Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer». *JAMA*, 276 (22):1.818-22, 1996.
2. ATKINS, HJB.; FALCONER, MA., y HAYWARD, J.L. et al.: «Adrenalectomy and hypophysectomy for advanced cancer of the breast». *Lancet*, 1:1.148, 1960.
3. AUCHINCLOSS, H.: «Significance of location and number of axillary metastases in carcinoma of the breast: a justification for a conservative operation». *Ann. Surg.*, 158:37, 1963.
4. BACLESE, F.; GRICOUROFF, G., y TAILHEFER, A.: «Essai de Roentgentherapie du cancer du sein suivi d'opération large. Résultats histologiques». *Bull. Assoc. Franc. cancer*, 28:729, 1939.
5. BANKS, W.: *A plea for the more free removal of cancerous growths*. M & Red, Liverpool, Manchester, 5, 192, 1878.
6. BASS, SS.; COX, CE., y KU, NN., et al.: «The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer». *J. Am. Coll. Surg.*, 189 (2):183-94, 1999.
7. BASS, SS.; DAYWAY, E., y MAHATME, A., et al.: «Lymphatic mapping with sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer < 1 centimeter (T1A-T1B)». *Am. Surg.*, 65 (9):857-61, 1999.
8. BEATSON, GT.: «On the treatment of inoperable cancer of the breast: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases». *Lancet* 2, 104:162, 1895.
9. BLACKWOOD, MA., y WEBER, BL.: «BRCA1 and BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine». *J. Clin. Oncol.*, 16 (5):1.969-77, 1998.
10. BONADONA, G.; BRUSAMOLINO, E., y VALAGUSSA, P., et al.: «Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer». *N. Engl. J. Med.*, 294:405, 1976.
11. BOSTWICK, J.; VASCONEZ, LO., y JURKIEWICZ, MJ.: «Breast reconstruction after radical mastectomy». *Plast. Reconstr. Surg.*, 61, 5:682-93, 1978.
12. CADY, GM.; DRESSLER, LG., y OWENS, MA., et al.: «Lymph node metastases: Indicators, but no governors, of survival». *Arch. Surg.*, 119:1.067-72, 1984.
13. «Consensus Conference. Adjuvant Chemotherapy for Breast cancer». *JAMA*, 254:3.461-63, 1985.
14. COPE, O.: *The breast*. Boston. Houghton Mifflin Co. 1978.
15. CRILE, G. Jr., and HOERR, SO.: «Results of treatment of carcinoma of the breast by local excision». *Surg. Gynecol. Obstet.*, 132:780, 1971.
16. CRILE, G. Jr.: «Results of conservative treatment of breast cancer at ten and 15 years». *Ann. Surg.*, 181:26, 1975.
17. CRONIN, TD., and GEROW, FJ.: «Augmentation mammoplasty: A New Natural Feel Prosthesis. Transactions Third International Congress. Plastic and Reconstructive Surgeons». *Excerpta Medica* 41. Amsterdam, 1964.
18. DIE GOYANES, A.: «Breve relato de la evolución histórica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama». *Cir. Esp.*, 54 (1):61-68, 1993.
19. DUEÑAS, B.; MEDINA, M., y GÓMEZ-ORTEGA, A., et al.: «Incidencia y estratificación del cáncer de mama en Jaén en 1994». *Cir. Esp.*, 60, 2:131-34, 1996.
20. Early Breast cancer trialists' Collaborative Group.: «Systemic treatment of the early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. 133 randomized trials involving 31.000 recurrences and 24000 deaths among 75.000 women». *Lancet*, 339:1-15, 71-85, 1992.
21. FEIN, DA.; FOWBLE, BL., y HANLON, A. L., et al.: «Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes». *J. Surg. Oncol.*, 65 (1):34-39, 1997.
22. FELLER, WF.; HOLT, R., y SPEAR, S., et al.: «Modified radical mastectomy with immediate breast reconstruction». *Am. Surg.*, 52:129, 1986.
23. FINDLAY, P.; LIPPMAN, M., y DANFORTH, D., et al.: «A randomized trial comparing mastectomy to radiotherapy in the treatment of stage I-II breast cancer: A preliminary report». *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 5:246-263, 1986.
24. FISCHER, B.; CARBONE, P., y ECONOMOU, SG., et al.: «L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancers». *N. Engl. J. Med.*, 292:117, 1975.
25. FISCHER, B.; RAVDIN, RG., y AUSMAN, RK., et al.: «Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation». *Ann. Surg.*, 168:337-56, 1968.
26. FISCHER, B.; REDMOND, C., y FISCHER, ER., et al.: «Ten years results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and mastectomy with or without radiation». *N. Engl. J. Med.*, 312:674-81, 1985.
27. FISCHER, B.; REDMOND, C., y POISSON, R., et al.: «Eighth-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer». *N. Engl. J. Med.*, 320:822-828, 1989.

28. FOLCA, PJ.; GLASCOCK, RF, y IRVINE, WT.: «Studies with tritium-labelled hecstroll in advanced breast cancers». *Lancet* 2, 796, 1961.

29. FRAZIER, TG., y NOONE, RB.: «An objective analysis of immediate simultaneous reconstruction in the treatment of carcinoma of the breast». *Cancer*, 55:1.202, 1985.

30. GERSHON-COHEN, J., y INGLEBY, H.: «Neglected roentgenography of breast disease». *JAMA*, 157:325, 1955.

31. GILLIES, H., y MILLARD, DR.: *Principles and art of plastic surgery*. Boston. Little, Brown & Co, 1957, 413.

32. GLASZON, PP; WOODWARD, AJ., y MAHON, CM.: «Mammography screening trials for women aged under 50: a quality assesment and metaanalysis». *Med. J. Austr.*, 162 (12):625-29, 1995.

33. GOLDBIRTSCH, A.; WOOD, WC., y SENN, H-J., et al.: «Meeting Highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer». *J. Natl. Cáncer. Inst.*, 87:1.441-45, 1995.

34. GREENOUGH, RB.: «Early diagnosis of cancer of breast». *Ann. Surg.*, 102:233-238, 1935.

35. GROS, CM.: «Methodology: Symposium sur le sein». *J. Radiol. Electrol. Med. Nucleaire*, 48:638, 1967.

36. GROTTING, JC.: «Immediate breast reconstruction using the free TRAM flap». *Clin. Plast. Surg.*, 21:207, 1994.

37. HALSTED, WS.: «The results of operations for the cure of cancer of breast performed at Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894». *Johns Hopkins Hosp. Rep.*, 4:297-350, 1894.

38. HANDLEY, RS., and THACKRAY, AC.: «The internal mammary lymph chain in carcinoma of the breast». *Lancet* 2, 276, 1954.

39. HANDLEY, WS.: «Paraesternal invasion of the thorax in breast cancer and its supression by the use of radium tubes as an operative precaution». *Surg. Gynecol. Obstet.*, 45:721-782, 1927.

40. HARTMANN, LC.; SCHAID, DJ., y WOODS, JE., et al.: «Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer». *N. Engl. J. Med.*, 340 (2):77-84, 1999.

41. HILL, AD.; TRAN, KN., y AKHURST, T., et al.: «Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer». *Ann. Surg.*, 229 (4):528-35, 1999.

42. HOUEVILLE, A.: *La Guérison du cancer au sein*. Rouen, 1693. Citado en: TEJERINA, F, y TEJERINA, A.: *Tratamiento del cancer de mama*. Salvat Editores. 1986.

43. HUGGINS, C., and BERGENSTAL, DM.: «Influence of bilateral adrenalectomy, adrenocorticotropin, and cortisone acetate on certain human tumors». *Science*, 144:482. 1951.

44. KEYNES, G.: «Conservative treatment of cancer of the breast». *Br. Med. J.*, 2:643, 1937.

45. KLIN, JG.; JANIN, N., y CORTÉS-FUNES, H., et al.: «Should prophylactic surgery be used in women with a high risk of breast cancer?». *Eu J. cancer*, 133 (13):2.149-59, 1997.

46. KRAC, D.; WEAVER, D., y ASHIKAGA, T., et al.: «The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study». *N. Engl. J. Med.*, 339 (14):941-46, 1998.

47. LAÍN ENTRALGO, P.: *Historia de la Medicina*. Salvat Editores. 1982.

48. LEBORGUE, R.: «Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography. Calcifications in carcinomas». *Am. J. Roentgenol. Rad. Ther.*, 65:1, 1951.

49. LE DRAN, HF.: «Memoire avec une précis de plusieurs observations sur le cancer». *Mem. Acad. Roy. Chir.*, París, 3:1, 1757.

50. LUFT, R., and OLIVECRONA, H.: «Experiences with hypophysectomy in man». *J. Neurosurg.*, 10:301. 1953.

51. MADDEN, J.: «Modified radical mastectomy». *Surg. Gynecol. Obstet.*, 121:1.221, 1965.

52. MARGOTTINI, M., y BUCALOSI, P.: «Le metastasi linfoghiandolari mammarie interne nel cancro della mammellae». *Oncologia*, 23:70, 1949.

53. MARTINEZ, JL.; DUEÑAS, B., y MEDINA, M., et al.: «Tratamiento quirúrgico del carcinoma de mama. Experiencia propia con la opción conservadora». *Seminario Médico*, 47 (2):78-84, 1995.

54. MATAS, R.: «Personal experience with remarkk on the operative treatment of cancer of the breast». *Tr. Am. S. A.*, 16:165, 1898.

55. MCGRAW, JB.; DIBBELL, DG., and CARRAWAY, JH.: «Clinical definition of independent myocutaneous vascular territories». *Plast. Reconstr. Surg.*, 60:341, 1977.

56. MC WHIRTER, R.: «The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of the breast». *Br. J. Radiol.*, 21:599, 1948.

57. MEADE, RH.: *An Introduction to the History of General Surgery*. Filadelfia. W.B. Saunders & Co., 153, 1968.

58. MEDINA, M.; DUEÑAS, B., y COSANO, A., et al.: «Tratamiento conservador del carcinoma de mama». *Cir. Andal.*, 9:46-53, 1998.

59. MEYER, W.: «An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast». *Med. Rec.*, 46:746-749, 1894.

60. MILLER, AB.; BAINES, CJ., y WALL, C.: «Canadian National Breast Screening Study I. Breast cancer detection and death rates among women

- aged 40-49 years». *Can. Med. Assoc. J.*, 147:1.459-76, 1992.
61. MILTENBURG, DM.; MILLER, C.; KARAMLOU, TB., y BRUNICARDI, FC.: «Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer». *J. Surg. Res.*, 84 (2):138-42, 1999.
 62. MONTAGUE, E.; CUTIÉRREZ, A., y BARKER, J., et al.: «Conservative surgery and irradiation for the treatment of favorable breast cancer». *Cancer*, 43:1.058-61, 1979.
 63. MOORE, CH.: «On the influence of inadequate operations on the theory of cancer». *Med. Chir. Transact.*, 50:245. 1867.
 64. MORGAN, A.; HOWISEY, RL., y ALDAPE, HC., et al.: «Initial experience in a community hospital with sentinel lymph node mapping and biopsy for evaluation of axillary lymph node status in palpable invasive breast cancer». *J. Surg. Oncol.*, 72 (1):24-30, 1999.
 65. NHI Consensus Conference. «Treatment of early stage breast cancer». *JAMA*, 265:391-95, 1991.
 66. OLIVARI, N.: «The latissimus dorsi flap». *Br. J. Plast. Surg.*, 29:126, 1976.
 67. PACK, GT.: «Bilateral mastectomy». *Surgery*, 20:929, 1951.
 68. PANGMAN, WJ.: «Comments on breast plasty». *South Gen. Pract. Med. Surg.*, 115:256-57, 1953.
 69. PATEY, DH., and DYSON, WIL.: «The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the types of operation performed». *Br. J. Cancer*, 2:7, 1948.
 70. PICKEN, JW., and RUBE, J.: «Modification of conventional radical mastectomy». *Cancer*, 18:942, 1965.
 71. PRATS ÉSTEVE, M.: «Un enfoque senológico de la mastectomía». En: HERRANZ MARTÍ, M.: *La mastectomía: soluciones a un problema*. Págs. 1-12. Ed. Grupo Iquinoso-Faes, 1994.
 72. PRUDENTE, A.: «L'amputation inter-scapulo-mammothoracique (technique et résultats)». *J. Chir.*, 65:729, 1949.
 73. PRUDENTE, A., y MELEGA, H.: *Nouvelles techniques opératoires dans la chirurgie du cancer*. Ed. Masson. Paris, 217-240, 1951.
 74. REBBECK, TR.; LEVIN, AM., y EISEN, A., et al.: «Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers». *J. Natl. Cancer Inst.*, 91 (17):1.475-79, 1999.
 75. ROBERTS, MM.; ALEXANDER, FE., y ANDERSON, TJ., et al.: «Edimburg Trial of Screening For Breast cancer: mortality at seven years». *Lancet*, 335:241-46, 1990.
 76. RODRIGO CUCALON, MA.: *Amputación-reconstrucción inmediata con colgajos miocutáneos en el cáncer de mama*. Institución Fernando el Católico». Publicación núm. 1.830. Zaragoza. 1997.
 77. RUTKOW, IM.: *Surgery: An illustrated history*. Mosby-Year Book, Inc. Missouri, 1993.
 78. SARRAZIN, D.; LE, M., y ROUESSE, J., et al.: «Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeters or less». *Cancer*, 53:1.209-1.213, 1984.
 79. SCHARF, D.; KUNTZ, KM.; GARBER, JE., y WE-EKS, JC.: «Effects of Prophylactic Mastectomy and Ooforectomy in Life Expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 Mutations». *N. Engl. J. Med.*, 336 (20):1.464-71, 1997.
 80. SCULLY, R.; CHEN, J., y PLUG, A., et al.: «Association of BRCA1 with Rad51 in mitotic and meiotic cells». *Cell*, 88 (2):265-75, 1997.
 81. SHAPIRO, S.; VENEN, W., y STRAX, P., et al.: «Ten to fourteen year effect of breast cancer screening on mortality». *J. Natl. Cancer Inst.*, 69:349-55, 1982.
 82. SLAVIN, SA.; LOVE, SM., y GOLWYNG, MD.: «Recurrent breast cancer following immediate reconstruction with myocutaneous flaps». *Plast. Reconstr. Surg.*, 93:1.191, 1994.
 83. SNYDERMAN, RK., and GUTHRIE, RH.: «Reconstruction of the female breast following radical mastectomy». *Plast. Reconstr. Surg.*, 47:565-67, 1971.
 84. SUGARBAKER, ED.: «Radical mastectomy combined with incontinuity resection of the homolateral internal mammary node chain». *Cancer*, 6:969, 1953.
 85. TABAR, L.; FAGERBERG, CJ., y GAD, A., et al.: «Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography : Randomized trial from the Breast cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare». *Lancet* 1:829, 1985.
 86. TAMAMES, S.; TAMAMES, S., Jr., y MARTÍNEZ, C., et al.: «Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Evolución histórica y estado actual». En: *Avances en Cirugía General y del Aparato Digestivo*, tomo I, págs. 173-187. Monografía Glaxo, 1994.
 87. TANSINI, I.: «Sopra il mio nuovo processo di amputazione della mamella». *Gazetta Med. Italiana*, 57:141, 1906.
 88. TEIMOURIAN, B., y ADHAM, MN.: «Louis Ombredanne and the origin of muscle flap use for immediate breast wound reconstruction». *Plast. Reconstr. Surg.*, 72 (6):905-10, 1983.
 89. TEJERINA, F., y TEJERINA, A.: *Tratamiento del cáncer de mama*, págs. 373. Salvat Editores. 1986.
 90. URBAN, JA.: «Surgical excision of internal mammary nodes for breast cancer». *Br. J. Surg.*, 51:209, 1964.

91. VERONESI, U.; BANFLA, A., DEL VECCHIO, M., et al.: «Comparisson of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cáncer: long-term results». *Eu. J. Clin. Oncol.*, 22, 9:1.085-89, 1986.
92. VERONESI, U.; PAGANELLI, G., y GALIMBERTI, V., et al.: «Sentinel-node biopsy to avoid dissecction in breast cáncer with clinically negative lymph-nodes». *Lancet*, 349 (9069):1.864-67, 1997.
- 93.- VERONESI, U.; PAGANELLI, G., y VIALE, C., et al.: «Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cáncer: results in a large series». *J. Natl. Cáncer Inst.*, 91 (4):368-73, 1999.
94. VERONESI, U., y RINGO, L.: «Extended mastectomy for cáncer of the breast». *Cáncer*, 20:677, 1967.
95. VERONESI, U.; SACCOZZI, R., y DEL VECCHIO, M., et al.: «Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast». *N. Engl. J. Med.*, 305:6-11, 1981.
96. VOLKMAN, R.: *Beitrage zur Chirurgie*, 329. Leipzig. 1875.
97. WANGENSTEEN, OH.; LEWIS, FJ., y ARHELGER, SW.: «The extended or súper-radical mastectomy for carcinoma of the breast». *Surg. Clin. North Am.*, 36:1.051, 1956.
98. WARREN, SL.: «A roentgenologic study of the breast». *Am. J. Roentgenol Rad. Ther.*, 24:113, 1930.
99. WILMANN, JC.: «Surgical treatment of breast carcinoma since Hippocrates of Cos». *Gynaecol. geburtshilfliche Rundsch*, 35 (2):103-11, 1995.