

## Evolución en el Tratamiento del Cáncer de la Mama

Dr. Armando Márquez Reverón \*

Palabras Claves: Cirugía Mama. Carcinoma.  
Cirugía Radical. Tratamiento Actual.

El manejo del carcinoma de la mama ha sido siempre uno de los temas más calurosamente debatidos entre los cirujanos de todos los tiempos. Tales son las pasiones ocasionadas por este tema, que hay que deducir que las raíces de las disensiones no están solamente dentro de la arena de un conflicto científico sino que están arraigadas más profundamente en nuestro subconciente.

Dos hipótesis divergentes en lo concerniente al comportamiento biológico del cáncer de la mama han polarizado la atención de los cirujanos, estas hipótesis y sus derivaciones a su vez han dejado a otros con un verdadero torbellino intelectual y han resultado en que el resto estén confusos y tengan dificultades en hacer o tomar una decisión clínica correcta.

El cirujano práctico, confrontado con un paciente con carcinoma de la mama tiene que depender tanto de los estudios retrospectivos como de los estudios prospectivos, a fin de poder individualizar su opinión sobre dicho tratamiento.

El carcinoma de la mama es una enfermedad antigua y elusiva, que ha producido muchas víctimas en todos los estratos de la vida, en prácticamente cualquier edad y desde tiempo inmemorial. Generaciones, sobre generaciones de médicos y de cirujanos han tratado de curar esta enfermedad recurriendo a cualquier tipo de régimen terapéutico considerado curativo en su tiempo.

Parecería extraño que a pesar de los grandes avances en el arte de curar, la mortalidad por cáncer no ha reflejado de manera importante el beneficio de las drogas maravillosas y de la gran mejoría en el manejo quirúrgico de los pacientes.

Sin embargo, viviendo en una edad de modernos milagros médicos podemos esperar justamente que esta enfermedad, como otras muchas siniestras enfermedades de la antigüedad, pueda eventualmente ser conquistada.

El carcinoma de la mama es conocido desde la antigüedad y evidentemente atacaba tanto al hombre como a

los animales. En las reliquias pre históricas se puede ver la enfermedad en los dinosaurios del período mesozoico así como también se puede encontrar en las momias etruscas de las pirámides y en las momias peruanas.

Ya en el papiro quirúrgico de Edwin Smith, posiblemente escrito por Mihotep, quien vivió en el siglo XIII antes de Cristo, se encuentran descritos ocho casos en los cuales se hablaba de tumores y úlceras de la mama y hay una cita: "Si Ud. examina a un hombre con un tumor de la mama y encuentra que se ha esparcido a toda ella, si coloca la mano sobre este tumor y lo encuentra frío, no habiendo fiebre, si no contiene líquido ni da salida a ninguna secreción pero, se toca la protuberancia, Ud. debe pensar que el caso al cual debe enfrentarse es un tumor de la mama. Y, los sabios Egipcios se decían honestamente que no había ningún tratamiento para esto".

Hipócrates (31), a pesar de ser un erudito y haber escrito innumerables tratados sobre medicina, se refiere relativamente poco al cáncer de la mama. Sus referencias al cáncer son escasas y en el Corpus Hipocraticum refiriéndose al cáncer oculto hace el siguiente comentario: "Es mejor omitir todo tratamiento ya que, si estos pacientes son tratados se mueren prontamente, mientras que si se quedan o se dejan solos pueden durar un tiempo prolongado.

Celso que vivió en el 1er. siglo después de Jesucristo aconsejaba contra la extirpación del pectoral mayor.

Galeno estableció el dogma de que el cáncer era un problema sistémico debido a imbalance de los humores naturales y al exceso de bilis negra (algunos piensan que era melancolía) y propuso que el tratamiento debía ser a base de dietas y aplicaciones locales, la mastectomía se reservaba sólo como castigo a aquellos acusados de desviaciones religiosas o como castigos especiales como fue el caso de Santa Agata, a quien por no rendir su virginidad le amputaron ambas mamas.

Santa Agata es en la actualidad la patrona de las enfermedades mamarias.

LE Dran (35) y Petit (44), están entre los primeros en reconocer que el carcinoma de la mama fundamentalmente se extendía a los ganglios axilares y Banks (7), a comienzos

\* Cirujano del Centro Médico de Caracas.

## EVOLUCIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE LA MAMA

del siglo XIX hizo un intento de limpiar la axila de su contenido ganglionar.

En 1842 Sir James Syms (48) escribió: "El resultado de las operaciones por carcinoma de la mama cuando los ganglios están afectados es casi siempre poco satisfactorio, no importa lo perfecto que parezca la extirpación. La razón para esto es que los ganglios no participan en la enfermedad, a menos que el sistema esté predispuesto".

Este dictum fue ignorado por 120 años y es sólo en los últimos años cuando se le ha prestado atención de nuevo a lo expuesto por Syms.

En 1867 Charles Moore (40-1) en Londres, le dio gran importancia a la teoría del origen local y extensión de los tumores de la mama. En su libro titulado "Sobre la influencia de operaciones inadecuadas en la Teoría del Cáncer" él observaba que las recidivas después de operaciones limitadas eran generalmente cerca de la cicatriz y que su patrón de crecimiento seguía un crecimiento centrífugo a partir del punto de partida original, él concluía que el fracaso quirúrgico se debía no a un problema de diástasis, sino a la incapacidad del Cirujano a remover localmente todo el tumor y exponía tres principios quirúrgicos:

- 1) No es suficiente extirpar sólo el tumor, hay que extirpar todo el órgano
- 2) En ningún momento se debe pasar cerca o cortar sobre el tumor
- 3) Los ganglios axilares enfermos deben extirparse en la misma operación, incluyendo los linfáticos intermediarios.

Kuster (34), en Berlín en 1871, incluía también los ganglios axilares estuviesen o no invadidos palpatoriamente en la disección de la axila.

Con todos estos antecedentes y la teoría de Handley (27), que exponía que los cánceres se originaban en un foco y se extendían exclusivamente a través de los linfáticos, este crecimiento se hacía por continuidad, por permeación, en vez de por embolismo y ocurría igualmente en todas las direcciones. Los ganglios regionales que eran perfectos filtros detenían el progreso de la permeación, hasta que las células cancerosas eran capaces de crecer a través de ellos y era entonces cuando por embolismo que las células cancerosas llegarían al torrente sanguíneo de tal manera, que la diseminación hematogena ocurría sólo muy tardíamente.

Por todo lo expuesto el terreno estaba abonado para la mastectomía radical y tan era así, que prácticamente en forma simultánea Halstead (25-26), en Baltimore y Meyer (40) en Nueva York, desarrollaron la mastectomía radical. Estas operaciones diferían muy poco. Meyer resecaba el pectoral mayor en vez de dividirlo, como hacía Halstead, y vaciaba la axila antes de extirpar la mama.

En realidad la operación que se usó posteriormente, como operación de mastectomía radical de Halstead, era

más bien la técnica descrita por Meyer que la original de Halstead.

Esta teoría de la permeación linfática tuvo tanta acogida que hasta hace poco tiempo se incrementaba la amplitud de la cirugía con las mastectomías super radicales y se hacía irradiación post-operatoria a la axila, a la cadena de la mamaria interna y al lecho mamario así como a los ganglios supraclaviculares, en un intento de abarcar un campo más amplio y por lo tanto esterilizar más células neoplásicas.

Karl Popper (46), escribió: "En vez de discutir la probabilidad de la hipótesis deberíamos tratar de ver que pruebas, qué adversidades ha aguantado. Deberíamos de pesar por cuanto tiempo ha probado la capacidad de sobrevivir".

En 1880 Gross (23), publicó un tratado sobre carcinoma de la mama y presentó una serie de pacientes tratados con mastectomías simples con una sobrevida de 9% a los 10 años. Esta sobrevida era exactamente igual a la que presentaron Lewis y Rinehoff (36), cuando publicaron en 1932, los resultados obtenidos en 10 años, entre 1898 y 1932, en el John Hopkins, el resultado era sólo del 12%, muy similar al obtenido por Gross.

Para los años 1940, la operación de Halstead había sido objeto de críticas por algunos médicos y centros dedicados al tratamiento del cáncer de la mama. Unas críticas consideraban la operación poco radical como Handley (28,29,30), quien proponía la biopsia de los ganglios de la cadena mamaria interna e irradiación con tubo de radium a estos ganglios.

A él se unió un grupo de cirujanos Europeos como Bucalossi y Veronesi (10) en Italia, Dahl-Iversen (14) en Dinamarca, Urban (50) y Wangensteen (51), en U.S.A. y también el autor de este trabajo se unió por un tiempo a este criterio de super radicalidad en la creencia de que mientras más amplia la extirpación más adecuada la operación.

Este tipo de operación la practicábamos únicamente en los pacientes que tenían tumores en los cuadrantes internos o en la zona del pezón y la areola.

También para esta época aparecieron publicaciones como la de Patey y Dyson (42-1), quienes proponían una modificación de la operación de Halstead haciéndola menos agresiva, conservando el pectoral mayor y sacrificando el pectoral menor para de esta manera obtener un vaciamiento más satisfactorio de la axila.

Ya en esta publicación los autores hablan de la posibilidad de la quimioterapia cuando decían: "El desideratum principal en el tratamiento del carcinoma de la mama, así como en otras formas de carcinoma, es el descubrimiento de un agente de acción general que pueda tener acción sobre los depósitos tumorales, fuera del campo del tratamiento local".

Desde 1963 el autor de este trabajo consideró que esta operación era más que adecuada para el tratamiento

del carcinoma de la mama y la ha utilizado en todos aquellos casos de tumores en que la lesión es de mayor tamaño que el que puede considerarse adecuado para un tratamiento de menor envergadura.

Mc Whirter (39), de Edimburgo escribió en el mismo año: "Un énfasis considerable se ha hecho sobre la importancia de medir el verdadero valor de un método de tratamiento de tal manera, que si no es el adecuado, pueda ser reemplazado por uno mejor sin retardos innecesarios. Se ha expresado el punto de vista de que la publicación de casos seleccionados ha confundido mucho el hecho y ha producido una tendencia que ha hecho creer que la mastectomía radical es un método sumamente exitoso en el tratamiento del cáncer de la mama. Cuando la mastectomía radical es el único método usado y cuando se toma en consideración todos los casos que llegan a un hospital, la sobrevivencia de la mastectomía radical, difícilmente sobrepasa el 25%".

Mc Whirter presentó su método de tratamiento que consistía en una mastectomía simple, seguida de radioterapia al lecho, a la axila y a las regiones supraclaviculares y mamaria interna, obteniendo con este procedimiento una curación de 43.7%.

Pero no era Mc Whirter, el único en usar radioterapia como método de tratamiento, ya en 1917 Janeway (32), en el Memorial Hospital de Nueva York, había presentado un trabajo sobre el uso de los implantes de radium en el tratamiento del carcinoma de la mama.

Baclesse (6), en Francia, consideraba que la tumorectomía seguida de radioterapia, era un tratamiento tan efectivo como la mastectomía radical.

Pero, los primeros trabajos randomizados fueron los de Mustakallio (41) quien en Finlandia demostró que la tumorectomía más radioterapia producía los mismos resultados curativos a los 5 y 10 años, que la mastectomía radical.

Sin embargo, todos estos trabajos eran basados en sentimiento más que en verdaderos datos científicos, los datos científicos aparecen con los estudios cooperativos realizados por Fisher (17,18,19), y los experimentales de Bernard Fisher y Edwin Fisher (20), quienes demuestran que canalizando el linfático aferente de la región poplitea y el linfático eferente e inyectándole células tumorales y glóbulos rojos marcados con Cromio-191, que las células tumorales pasaban libremente a través de los ganglios, reteniéndose solamente el 40% de las células tumorales en cambio, se retenía el 90% de las células rojas marcadas. Este porcentaje se mantenía independientemente de la cantidad de tumor que se inyectase al conducto aferente. Además, se demostró que no todo el material se recuperaba en el contenido del conducto eferente ni tampoco se había salido a los tejidos vecinos sino que había pasado a la circulación venosa y se recuperaba en la vena femoral. Estos experimentos demuestran, que ya no se puede decir que la diseminación tumoral es hematogena o linfática y que los ganglios son una barrera efectiva al paso de las células tumorales como se había creído hasta ahora.

Si estas conclusiones animales pueden transplantarse a los humanos, la presencia o ausencia de ganglios linfáticos tendría poco valor en la determinación de la diseminación tumoral linfática y por eso De Witt (15), considera que las metástasis a los ganglios axilares son una expresión de mal pronóstico pero no el factor determinante de éste.

De estos hallazgos podríamos sacar las siguientes conclusiones:

- 1) La ausencia de ganglios positivos puede ser el resultado de una travesía rápida de las células tumorales a través del ganglio.
- 2) Las células tumorales podrían ser destruidas más rápidamente cuando van al torrente sanguíneo que cuando se quedan en los ganglios.
- 3) Aquellas células que atraviesan los ganglios pueden ser menos aptas para desarrollar metástasis y
- 4) Aquellas células que son retenidas en los ganglios, son las que tienen mayor capacidad de producir metástasis.

De cualquier manera la hipótesis alternativa de Fisher hace especial énfasis en la importancia de la diseminación hematogena de la enfermedad y llega a ir un paso más allá considerando o sugiriendo que el cáncer de la mama es una enfermedad sistémica desde su comienzo y por lo tanto, el corolario que se desprende de esta hipótesis es que las variaciones en el tratamiento locoregional van a tener muy poco impacto sobre la sobrevivencia de estos pacientes.

Park y Lees (43), consideran que el comportamiento del cáncer humano está biológicamente predeterminado desde su comienzo. Ellos sostienen que no hay evidencia alguna de que un diagnóstico precoz, el tamaño de la lesión primaria o el tipo de cirugía que se efectúe tengan ninguna influencia en el resultado final del tratamiento del cáncer. La evolución subsiguiente de la hipótesis alternativa de Fisher de los años 70, sugiere que el único impacto que podría ser hecho sobre esta enfermedad sería el advenimiento efectivo de una terapia sistémica.

Sin embargo, hay algunos datos que están en contra de este determinismo biológico y en los trabajos de Adair (1), se demuestra que a medida que aumenta el tamaño del tumor primario hay una relación inversa con el porcentaje de curación y los estudios de mamografía hechas tanto por el Swedish National Board of Health (49), y el Health Insurance Plan of Greater New York (47), demuestran que cuando los tumores son diagnosticados mamográficamente, sin tener evidencia alguna de la existencia clínica de este tumor, su porcentaje de curación es mucho más alto. Estos dos hechos demuestran evidentemente que existe una relación proporcional entre el tamaño y volumen del tumor primario y la probabilidad de aparición de metástasis a distancia y por lo tanto, que esta no es una enfermedad sistémica desde su comienzo.

## EVOLUCION EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE LA MAMA

Otro problema que ha surgido en el tratamiento del cáncer de la mama data de los estudios de Crile (13) y Baum (8), quienes consideran, basados en trabajos experimentales, que la extirpación de los ganglios podría ser mas bien dañina pues alteraría la relación inmunitaria entre el paciente y su tumor. Sin embargo, si es cierto que en los estudios animales se ha encontrado que existen linfocitos transformados que son capaces de reaccionar en los ganglios cuando hay tumor presente y que, cuando el tumor es removido quirúrgicamente estas células se diseminan por todo el cuerpo pero, puede ser peligroso extrapolar de un modelo animal al humano porque para el momento en que se encuentra un tumor mamario palpable a la enfermedad es biológicamente tardía, la respuesta inmunitaria es generalizada y no limitada a los ganglios de tal manera, que la extirpación de los ganglios no acarrearía ningún problema.

El no tratar los ganglios tiene teóricamente dos desventajas: 1) deja una cantidad desconocida de masa tumoral y 2) deja un nido de posible recidivas locales. Este último punto demostró ser valedero en el estudio hecho por el Cancer Research Campaign del Reino Unido (12), en donde trataron 1243 pacientes T1 ó T2 NOMO, mediante: primero mastectomía simple más radioterapia y segundo mastectomía simple solamente.

La recidiva loco-regional fue mejorada considerablemente en los tratados, apareciendo sólo el 11% de recidivas contra los no tratados que presentaban 30% de recidivas. Sin embargo, la sobrevida fue similar: 67% en los tratados contra 65% en los no tratados.

Donegan (16), considera que es importante extirpar los ganglios axilares por varias razones:

- 1º) Porque es la forma de catalogar por estadios a los pacientes, detectando metástasis ocultas cuando ellas no son clínicamente evidentes, lo cual sirve de información pronóstica y para determinar qué paciente deberá recibir quimioterapia u hormono-terapia.
- 2º) La disección profiláctica mejora el control regional de las recidivas y las reduce del 16.4% a 1.4%. (La radioterapia fue igualmente efectiva).
- 3º) La baja frecuencia de recidivas axilares después del vaciamiento evita la necesidad de irradiación a esta zona y
- 4º) La extirpación de la metástasis no mejora el pronóstico de sobrevida, lo que hace pensar que las metástasis son un signo de enfermedad generalizada en vez de fuente de generalización.

A través de estas hipótesis podemos seguir la evolución de la cirugía de la mama siguiendo la teoría de Handley (27,28,29,30), Halstead (25,26) y Meyer (40), surgió como es lógico la mastectomía radical, la cual se continuó efectuando como el tratamiento no discutido del cáncer de la mama hasta alrededor de los años 50. A partir de esta fecha y basado como hemos dicho en los trabajos de Baclesse (6), Mc Whirther (39) y Muskallio (41,42), se comenzó a variar un poco el tratamiento re-

duciendo la agresividad de éste y surgieron entonces las operaciones como las de Patey y Dyson (42-1), en la cual ya no se hacía una extirpación de los músculos pectorales sino se preservaba el pectoral mayor evitándose así la depresión muy anti estética, producida por la extirpación de este músculo. El vaciamiento total de la axila se siguió haciendo igual que en el Halstead.

Posteriormente Auchincloss (4), en la Universidad de Columbia, demostró que el vaciamiento ganglionar axilar no era necesario llevarlo hasta el tercer nivel ya que, cuando existen ganglios positivos a este nivel, lo cual también lo había demostrado anteriormente Haagensen (24) cuando practicaba su triple biopsia como factor pronóstico, que los enfermos con tumores a esta altura se pueden considerar prácticamente incurables. Basado en este hecho Madden concibió una mastectomía aún menos radical, en la cual se preservan ambos músculos del pectoral mayor y el menor produciendo por supuesto menos deformidad de la pared y menos chance de edema de los brazos. Sin embargo, a partir de la hipótesis de Fisher (18,19,20), en los años 70, se considera que el tratamiento radical, desde el punto de vista quirúrgico, es completamente innecesario para la curación de un carcinoma de la mama y que basta con una tumorectomía amplia, donde los bordes estén libres de tumor, e irradiación de la mama y vaciamiento o no de la axila para producir los mismos resultados curativos que se obtienen con la cirugía más radical.

En contra de este tratamiento más limitado surgieron muchas especulaciones entre ellas que el porcentaje de curación no iba a ser igualmente alto que con la cirugía radical ya que, en un porcentaje elevado que llega hasta un 74% en los trabajos de Gallager (21,22), había enfermedad multicéntrica es decir, tumor diseminado en los otros cuadrantes de la mama lejanos al tumor primario.

Aparentemente estos resultados de Gallager no son exactamente correctos ya que ellos incluyen como tumor multicéntrico la hiperplasia intraductal con atipias así como, el carcinoma lobulillar in situ.

De acuerdo con B. Fisher y Edwin Fisher (17,19,20), sólo el 13.4% al 15% de las lesiones son multicéntricas y él establece un patrón de definición como sigue:

### MULTICENTRICOS:

Son aquellos tumores que ocurren en todos los cuadrantes, excepto en el cuadrante en donde está situado el tumor primario.

Hay una serie de factores que aumentan la multicentricidad:

- 1) Tumores mayores de 5 cms
- 2) Los que tienen un componente intraductal
- 3) Los que tienen una configuración estrellada
- 4) Los carcinomas bilaterales.

### MULTIFOCALES:

Tumor multifocal es el que crece o se encuentra en el mismo cuadrante del tumor primario. Esto puede de-

ARMANDO MARQUEZ REVERON

berse a tumor incompletamente extirpado o a verdadera multifocalidad del tumor.

Quiere decir que hay tumores mamarios que no se pueden extirpar por tumorectomías y éstos son los que recidivan localmente y es por esto que es importante la irradiación de la mama ya que este procedimiento controlaría tanto las lesiones multifocales, como las multicéntricas. Estos hechos han sido confirmados por un estudio de "National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project", que demostró un 28% de recidivas locales, en los enfermos tratados con tumorectomía y vaciamiento axilar pero sin radioterapia.

En este mismo protocolo hubo un hecho intrigante: en el grupo de casos con ganglios axilares negativos tratados por tumorectomía y vaciamiento axilar, sin radioterapia, presentaron un resultado significativamente peor de sobrevida sin metástasis (72%), que los tratados con radioterapia (82.5%).

Igualmente es muy importante la extirpación o tumorectomía ya que, los resultados obtenidos cuando sólo se hace biopsia del tumor y luego se irradia, son poco satisfactorios, así en la serie de Pierquin (45), de Creteil, de 300 casos el 28% presentó recidivas locales.

Desde los trabajos de Mustakallio (41,42), han aparecido muchos otros de tipo prospectivo con un número alto de pacientes y un tiempo prolongado de control, en los

cuales los resultados del tratamiento llamado conservador, son iguales a los obtenidos por la cirugía más radical.

Los que han publicado mayor número de casos con un control más prolongado ha sido la Escuela Francesa, así Calle (11), del Instituto Curie de París, presenta 606 casos tratados entre 1960 y 1971, con un seguimiento mínimo de 10 años.

El tipo de tratamiento varió de acuerdo al tamaño de la lesión:

- 1) Menores de 3 cms: Tumorectomía más radioterapia.
- 2) Mayores de 3 cms: Biopsia por punción seguida de radioterapia entre 5.000 y 6.000 rads.

A los tumores que no regresaron después de la irradiación, se les practicó una mastectomía y el resto recibió una dosis extra sobre la zona del tumor hasta llegar a los 8.000 rads.

De los 143 pacientes tratados con excisión más radioterapia, sólo 20 (14%) desarrollaron recidivas locales o axilares. De los 20 a 18 se les practicó cirugía de rescate y 13 (72%) estaban libre de enfermedad a los 5 años.

La escuela de Marsella: Amalric y Spitalier (2), presentan una experiencia de 20 años con excisión o sin excisión del tumor en un total de 1.440 pacientes tratados.

**RESULTADOS A LOS 5 AÑOS:**

No. Tratados	Perdidos	Vivos	S.E.E.	Vivos S.E.E. con sus mamas
1.400	16	947	871/60.4%	688 (47%)

**Resultado a los 10 años:**

320	6	187	176 55 %	125 (39%)
-----	---	-----	----------	-----------

**METASTASIS A DISTANCIA A LOS 10 AÑOS:**

ST <sub>1</sub>	=	15%
ST <sub>2</sub>	=	36%
ST <sub>3</sub>	=	62%

**SOBREVIDA A LOS 10 AÑOS:**

Con Cirugía de Rescate	72/104	(69%)
Sin Cirugía de Rescate	115/210	(55%)
Total	187/314	(60%)

Los fracasos locales en los enfermos con tumorectomía y radioterapia, ocurrieron en el 41% de los casos tratados después de los 5 años. La incidencia de recidivas locales tardías es importante, por lo que es indispensable el control riguroso con exámenes clínicos y mamografías por lo menos una vez al año.

La comparación entre la cirugía radical y conservadora parece demostrar que los resultados son similares.

**MASTECTOMIA RADICAL      CIRUGIA CONSERVADORA**

	Memorial Hosp. Columbia		Curie	Marsella
T <sub>1</sub> NO	76%	76%	73%	77%
T <sub>1</sub> -2N <sub>1</sub>	44%	51%	38%	60%
T <sub>3</sub> NO-1	34%	41%	30%	34%

Uno de los problemas en el tratamiento conservador es la selección de los pacientes:

- 1) Algunos autores restringen la escogencia a pacientes que tienen tumores de menos de 3 cms; otros llegan hasta 5 cms. Aparentemente los resultados son similares siempre y cuando el tumor primario pueda ser extirpado sin ocasionar problemas cosméticos.
- 2) Edad: El problema de escoger el tratamiento es difícil en:
  - a) Mujeres por debajo de 35 años de edad ya que hay preocupación por los posibles efectos tardíos de la irradiación.

## EVOLUCIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE LA MAMA

- b) En personas de edad avanzada, en quienes la radioterapia ambulatoria y sus secuelas pueden acarrear algunos problemas. Sin embargo, Fisher considera que el tratamiento es aplicable a cualquier paciente.
- 3) En pacientes con ciertos tipos de tumores: Carcinomas intraductales, carcinoma intraductal multifocal y tumores con pobre diferenciación nuclear. Este grupo de pacientes tiene 37% de recidivas locales, comparado con 8% en otros casos.
- Las dosis extras o booster, en la zona de tumor primario, no mejoran la situación ya que con este tratamiento se presenta un 34% de recidivas locales.
- 4) Otra área de discusión es la disección axilar y cuan extensa ha de ser ésta. Ya anteriormente hemos comentado sobre la importancia y las razones por lo cual es conveniente practicar el vaciamiento axilar.
- 5) El momento del comienzo de la quimioterapia.

Indudablemente que desde los trabajos de Bonadonna (9) y otros autores, la quimioterapia coadyuvante se ha hecho una realidad en el tratamiento del carcinoma de la mama.

Los factores pronósticos más importantes para poder predecir una metástasis son: el tamaño del tumor primario, el nivel de aparición de las metástasis axilares y el número de ganglios tomados por tumor y, la invasión linfática peritumoral aún sin invasión ganglionar y posiblemente los receptores estrogénicos.

Es evidente que los pacientes con estos parámetros positivos requerirán un tratamiento sistémico para tratar de controlar la aparición de metástasis a distancia.

Otro hecho importante del siglo XIX, es el descubrimiento de que el cáncer de la mama era hormono dependiente. En 1896 Beatson (8-1) de Escocia reporta dos casos de carcinomas avanzados de la mama en los cuales una ooforectomía bilateral había producido una regresión considerable aunque temporal del tumor. Posteriormente, Huggins y Bergenstal (31-1), en 1951 demostraron los beneficios de la adrenalectomía y Oliver Crona y Luft (37), en 1953 los de la hipofisectomía. Sin embargo, la selección de los pacientes era un proceso inexacto hasta que Jensen (33) descubrió que los tumores dependientes de estrógenos contienen una proteína específica en el citoplasma celular que selectivamente fija el Estradiol, es decir que son tumores estrógenos dependientes y que estos tumores responden a manipulaciones hormonales.

Un hecho que a mí me llama poderosamente la atención es porque si la teoría Halstediana de diseminación del tumor es obsoleta, de acuerdo a la nueva teoría de Fisher (17,18,19,20) y sus colaboradores, porque todavía siguen siendo los indicadores pronósticos más importantes aquellos relacionados con la diseminación linfática del tumor? y Porque si la enfermedad es generalizada cuando se diagnostica, no se administra quimioterapia a aquellos enfermos con tumor T1N0 y T2N0 cuando de

acuerdo con estas teorías debería darse quimioterapia a todos los casos, máxime cuando sabemos que un 16% de los T1N0 y 26% de los T2N0, desarrollaron metástasis antes de los 10 años.? No sería ideal en estos casos con pequeña carga tumoral, administrarles quimioterapia?.

Hay dos teorías para explicar la razón de la quimioterapia y el tipo de ésta que se debe utilizar:

La hipótesis de Goldie-Goldman, que postula que las mutaciones espontáneas del tumor resultan en resistencia a las drogas haciendo por lo tanto, fracasar la quimioterapia. Por ese motivo, los autores sugieren que la quimioterapia debe comenzarse precozmente y utilizar drogas que eviten la resistencia cruzada.

La hipótesis de Norton-Simon considera que la mayoría de los tumores sólidos crecen en forma gonepertziana por lo que, la rata de regresión decrece por encogimiento del tumor de tal manera, que una cura puede no alcanzarse jamás.

Las implicaciones de esta hipótesis son que el nivel necesario para obtener una regresión del tumor o una completa erradicación de éste puede no ser suficiente para eliminar la enfermedad.

Las consecuencias terapéuticas de ésta son que la terapia requerida para iniciar la regresión puede ser insuficiente para mantener la regresión del tumor y producir una curación.

Ellos proponen por lo tanto que la quimioterapia coadyuvante se haga por intensificación tardía y con drogas que no desarrollen resistencia cruzada, que haya podido ocurrir en la etapa inicial de la terapia.

Es evidente, de lo antes expuesto, que la quimioterapia coadyuvante debe iniciarse precozmente y que deberá tomarse en consideración la resistencia cruzada que puedan desarrollar las drogas.

Recientemente se ha comenzado inclusive a usar la quimioterapia neoadyuvante, en la cual se comienza el tratamiento pre-operatoriamente, en todos los enfermos con carcinoma de la mama. Personalmente, no hemos tenido ninguna experiencia con este tipo de terapia.

Como podemos ver, de toda la discusión anterior sobre el tratamiento del carcinoma de la mama, éste continúa siendo controversial y podemos aún preguntarnos si la operación de Halstead y la más conservadora de Patey, ya no juegan ningún papel en el tratamiento del carcinoma de la mama o si aún están justificadas en ciertos tipos de lesiones.

Por qué motivo son reportados en algunos trabajos de tratamientos conservadores mejores resultados que la cirugía radical. Es que en estos enfermos por un hecho misterioso, aún no explicado por los proponentes de la nueva teoría, lo que antiguamente se llamaba el genio de la enfermedad, se hace menos agresivo? o es que la menor agresión quirúrgica hace que se desarrollen nuevos factores inmunitarios que mejoren el porcentaje de curación?.

ARMANDO MARQUEZ REVERON

¿Por qué se descarta la progresión del tumor por permeación linfática y por embolia en forma tan olímpica, cuando los patólogos encuentran continuamente evidencias de uno y de otro? y, ¿por qué si la diseminación es primordialmente por vía sanguínea continúan siendo aún los mejores índices pronósticos: el tamaño del tumor, la invasión linfática y el número de ganglios positivos en la axila?

BIBLIOGRAFIA

- 1 Adair, F.; Berg, J.; Joubert, L. Robbins, G. F.- "Long term follow up of breast cancer patients a 3<sub>0</sub> Year report", *Cancer* 33:1145, 1974.
- 2 Amalric, R.; Santamaria, F.; Spitalier, J. M. et al.- "Curative radiotherapy for operable breast Cancer: 5 and 10 year Results". In: *Diagnosis and Treatment of Breast Cancer*. Eds. Lewison F. Montage A.C.W. William and Wilkins Baltimore, p. 185, 1987.
- 3 Andreasen, M.; Dahl-Iversen, E.; Sorensen, B.- "Glandular metastasis in carcinoma of the Breast: Results of a more radical operation". *Lancet*: 1:176-182, 1949.
- 4 Auchincloss, H.- "Significance of location and number of axillary metastasis in carcinoma of the breast: A justification for a conservative operation". *Ann. Surg.* 158:37, 1963.
- 5 Auchincloss, H.- "Modified radical mastectomy: Why not?" *Am. J. Surg.* 119:506, 1970.
- 6 Baclesse, F.; Ennuyer, A., Cheguillaume, J.- "Est-on autorise a pratiquer une tumorectomie simple suivie de radiotherapie. en case de tumeur mammaire?" *J. Radiol. Electrol.* 41:137, 1960.
- 7 Banks, W. M.- *British Medical Journal* 1:5, 1902.
- 8 Baum, M.; Coyle, P. J.- "Simple mastectomy for early breast cancer and the behavior of the untreated axillary nodes" *Bull. Cancer* 64:603-610, 1977.
- 8-1 Beatson, G. T.- "On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mama: Sugestions for a new treatmen with illustrative cases. *Lancet* 2:104, 1896.
- 9 Bonadonna, G.; Valagussa, P.; Rossi, A.; Veronesi, U.- "Improvement of disease free and overall survival by adjuvant CMF in operable Breast Cancer". *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 19:215, 1978.
- 10 Bucalossi, P.; Veronesi, U.; Zingo, L.; et al.- "Enlarged mastectomy for breasts cancer. Review of 1.213 cases". *Am. J. Roentgen Rad. Ther. Nuc. Med.* 111: 119, 1971.
- 11 Calle, R.; Vizcog, J. R.; Pilleron, J. R. et al.- "Conservative treatment of operable breasts carcinoma by irradiation with or without limited surgery. 10 years results. In: Harris, J. R.; Hellman, S.; Sillen, W. (eds.) *Conservative Management of Breasts Cancer*. pp 3-9. Philadelphia. J. B. Lippincott, 1983.
- 12 Cancer Research Campaign Working Party: *Cancer Reaserch campagne trial for early Breast Cancer. Lancet* 2: 55-60, 1980.
- 13 Critie, G. J. R.- "A biological consideration of the treatment of Breast Cancer. FT Lauderdale, Charles A. Thomas, 1967.
- 14 Dahl-Iversen, E.- "Recherches sur la metastases microscopiques des canceres du sein dans les ganglios lymphatic paraesternaux et susclaviculaires". *Mem. Acad. de Chir.* 78: 651, 1952.
- 15 Dewitt, J. E.- "The significance of regional Lymph node metastasis in Breasts Carcinoma. *Can. Med. Assoc. J.* 93: 283, 1965.
- 16 Donegan, W. L.; Spratt, J. S.- "Cancer of the breasts". W. B. Saunders, Co. Philadelphia p. 419, 1988.
- 17 Fisher, B.; Fisher, E. R.- "Barrier of function of lymph node to tumor cell and erythrocytes in normal nodes". *Cancer* 20:1907-1911, 1967.
- 18 Fisher, B.; Gebhardt, M. C.- "The evolution of breast cancer surgery past, present and future. *Semin. Oncol.* 5:385, 1978.
- 19 Fisher, B.- "Some thoughts concerning the primary therapy of breast cancer. Recent results". *Cancer Res.* 57:150-154, 1975.
- 20 Fisher, B.; Fisher, E. R.- "Transmigration of lymf nodes by tumor cells". *Science* 152:1397-1398, 1966.
- 21 Gallager, H. S.; Martin, J. E.- "Early phases in the development of breast cancer". *Cancer* 24:1170, 1969.
- 22 Gallager, H. S.; Martin, J. E.- "The study of mammary carcinoma by mammography and whole organ sectioning. Early observations". *Cancer* 23:855, 1959.
- 23 Gross, S. W.- "A Practical Teatrise of tumors of the Mammary Gland". New York Appelton, 1880.
- 24 Haegensen, C. D.; Stour, A. P.- "Carcinoma of the Breast: Criteria of operability". *Ann. Surg.* 118:859-870 y 1032-1051, 1943.
- 25 Halstead, W. S.- "The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the John Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *John Hopkins Hospital Reports* 4: 497, 1894-1895.
- 26 Halstead, W. S.- *John Hopkins Hospital Reports* 28:557, 1898.
- 27 Handley, R. S.- "Cancer of the breast and its treatment". 2nd. Edition. London John Murray p 256, 1922.
- 28 Handley, R. S.- "Observation on the Internal Mammary lymph chain in carcinoma of the breast". *Proc. R. Soc. Med.* 45:565, 1952.
- 29 Handley, R. S.; Thackray, A. C.- "Invasión of the internal mammary lymph glands in carcinoma of the breast. *Bri. J. Cancer* 1:15-20, 1947.
- 30 Handley, R. S.; Thackray, A. C.- "Conservative radical mastectomy (Patey's operation)". *Ann. Surg.* 170:880-885, 1969.
- 31 Hippocrates:- Works edited by Jones W. H. S. and Withington E. T. 4 Vols. New York: Putnam 1923-31.
- 31-1 Huggins, C.; Bergenstal, D. M.- "Inhibition of human mammary and Prostatic cancer by Adrenalectomy. *Cancer Res.* 12:134, 1952.
- 32 Janeway, H. H.- "Radium therapy in cancer at Memorial Hospital New York". *Hober* 184-190, 1917.
- 33 Jensen, E. V.; Desombre, E. R.; Jungblut, P. W.- "Estrogen receptors in hormone responsive tissue and tumors". In: Wisler R. W.; Dao, T. L. and Wood, S. (Eds.) *Endogenous factors influencing host tumor balance*. Chicago University of Chicago Press p 15, 1967.
- 34 Kuster, E.- *Behandlung des Brustknebses. Arch. Clin. Chir.* 29:723-729, 1883.
- 35 Le Dran, H. F.- "Memoire avec un precis de pleusiers observations sur le cancer". *Mem. de L'Acad. Roy. de Chir.* 3: 1-56, 1757.
- 36 Lewis D., Rinehoff.- *Ann. of Surg.* 95:336, 1932.
- 37 Luft, R.; Olivercrona, H.; Ikkos, D. et al.- "Hypophysectomy in the management of metastatic cancer of the breast". In: Currie, A. (Ed.) *Endocrine Aspects of Breast Cancer*. pp 27-35. Edimburg Livingstone 1958.

## EVOLUCION EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE LA MAMA

- 38 Margottini, M.; Jacobellig, C.- "The end results of enlarged radical mastectomy". *Acta Unio. Int. Contra. Cancrum.* 19: 1555-1559, 1963.
- 39 Mc. Whirter, R.- "Treatment of cancer of the breast by simple mastectomy and Roentgen therapy". *Arch. Surg.* 59: 830-842, 1949.
- 40 Meyer, W.- "An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast". *Med. Rec.* 46:746, 1894.
- 40-1 Moore, C. H.- "On the influence of inadequate operations on the teory of cancer". *Med. Chir. Trans.* 32:245-, 1867.
- 41 Mustakallio, S.- "The treatment of breast Cancer by tumor extirpation and roentgen therapy instead of radical operation. *J. Fac. Radiol.* 6:23-26, 1954.
- 42 Mustakallio, S.- "Conservative treatment of breast carcinoma. Review of 25 years follow-up. *Clin. Radiol.* 23:110, 1972.
- 42-1 Patey, D. M.; Dyson, W. H.- "The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed". *Br. J. Cancer* 2:7, 1948.
- 43 Park, W. N.; Lees, J. C.- "The Absolute curability of cancer of the breast". *Surg. Gynecol. Obts.* 93:129-135, 1951.
- 44 Petit, J. L.- "Traite des maladies Chirurgicales". Paris: T.P. Didot Jeune, 1774.
- 45 Pierquin, B.; Otnezguine,; Lobo, R. A.- "Conservative management of Breast Carcinoma. The Creteil experience. *Acta Radiologica* 22: 101-107, 1983.
- 46 Popper, K. R.- "The logic of scientific discovery". London Hutchinson, 1959.
- 47 Shapiro, S.; Venet, W.; Strax, P.; Venet, Ll.; Roesner, R.- "Selection, follow-up, and analysis in the Healt Insurance plan study: a radomized trail with breats cancer screening". *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 67:65-74, 1985.
- 48 Syme, Sir J.- "Principles of Surgery". 1842.
- 49 Tabar L., Gada.- "Screening for breast cancer: The Swedish Trial". *Radiology* 138:219-222, 1981.
- 50 Urban, J. A.; Baker, H. W.- "Radical mastectomy in continuity with en block resection of the internal mammary lymph chain". *Cancer* 5:992-1008, 1952.
- 51 Wangenstein, O. H.- "Carcinoma of the breast". *Ann. Surg.* 132: 833-843, 1950.