

## PRECURSORES DE LA INVESTIGACIÓN EN CÁNCER Y DE LA ONCOLOGÍA

Christian Rolfo<sup>1</sup>, Andrés F. Cardona<sup>2,4</sup>, Alejandro Ruiz-Patiño<sup>2,5</sup>

### Resumen

Esta revisión narra las contribuciones históricas de los pioneros del cáncer, comenzando con Hipócrates y terminando con los creadores de la oncología médica. Se mencionan nociones místicas que pronto cayeron en el olvido, como que Paracelso y van Helmont sustituyeron la bilis negra de Galeno por misteriosos sistemas *ens* o *archeus*. Del mismo modo, episodios desafortunados como el de Virchow, quien afirmó que las hipótesis de Remak eran impropias, y que nos recuerdan que las deficiencias humanas pueden afectar a grandes científicos. Se destacan las antiguas observaciones, teorías y prácticas de interés histórico y científico, incluidos extractos, como precursores de los descubrimientos recientes que dieron forma a la medicina moderna. Los ejemplos incluyen la mastectomía total limitada con escisión de los ganglios axilares para el cáncer de mama, una práctica ahora de rutina; la materia icorosa de Peyrilhe como factor cancerígeno cuya transmisibilidad se probó un siglo antes de que Rous confirmara la relación entre el virus y el cáncer; la advertencia de Hill sobre los peligros del tabaco que anunció la actual pandemia de cáncer causada por el tabaquismo; el papel de Pott que reportó el cáncer de escroto en deshollinadores, la primera neoplasia ocupacional comprobada; la notable previsión de Velpeau de que habría que descubrir un elemento subcelular aún desconocido para definir la naturaleza del cáncer, un punto de vista confirmado por la genómica tumoral dos siglos después, que terminó con Röntgen y los Curie, y Gilman introduciendo la radiación (1896, 1919) y la oncología médica (1942), respectivamente.

**Palabras clave:** *Cáncer; historia; precursor; fundador; investigación.*

- 
- 1 Departamento Oncología Clínica, Marlene and Stewart Greenebaum Comprehensive Cancer Center, Facultad de Medicina Universidad de Maryland, Baltimore, Maryland, Estados Unidos.
  - 2 Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer – FICMAC, Bogotá, Colombia.
  - 3 Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Clínica del Country, Bogotá, Colombia.
  - 4 Grupo de Investigación en Oncología Molecular y Sistemas Biológicos (FoxG), Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.
  - 5 Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

## PRECURSORS OF CANCER RESEARCH AND ONCOLOGY

### Abstract

This review chronicles cancer pioneers' history contributions beginning with Hippocrates and ending with the originators of medical oncology. Fanciful notions that soon fell into oblivion are mentioned, such as Paracelsus and van Helmont substituting Galen's black bile by mysterious ens or archeus systems. Likewise, unfortunate episodes such as Virchow claiming Remak's hypotheses as incorrect remind us that human shortcomings can affect otherwise excellent scientists. However, age-old benchmark observations, theories, and practices of historic and scientific interest are underscored, excerpts included, as precursors of recent discoveries that shaped modern medicine. Examples include limited total mastectomy with excision of axillary glands for breast cancer a now routine practice; Peyrilhe's ichorous matter a cancer-causing factor he tested for transmissibility one century before Rous confirmed the virus-cancer link; Hill's warning of the dangers of tobacco snuff heralding today's cancer pandemic caused by smoking; Pott reporting scrotum cancer in chimney sweepers, the first proven occupational cancer; Velpeau's remarkable foresight that a yet unknown subcellular element would have to be discovered to define the nature of cancer, a view confirmed by cancer genomics two centuries later, ending with Röntgen and the Curies, and Gilman ushering radiation (1896, 1919) and medical oncology (1942), respectively.

**Keywords:** *Cancer; history; precursor; founder; research.*

### Introducción

Probablemente todas las enfermedades a lo largo de la historia han sido envueltas por la incompreensión, la incertidumbre y el temor, cada una en su momento. Y es que, inevitablemente, muchas de ellas conllevan el vaticinio inexorable e implacable del fin de la vida, o de algún modo, la pérdida de su solidez. Toda enfermedad es, en cierto sentido, un riesgo para la vida, una puesta en relación del organismo consigo mismo, prueba de su consistencia y persistencia. Michael Foucault describió con arte las distintas épocas que constituyeron órdenes morales particulares y que validaron dinámicas para validar el confinamiento por la enfermedad, o bien la gestión y reducción de su

propio capricho, transformando en este transcurso la sociedad en su totalidad (1). La concepción del cáncer como *infirmus* (enfermedad) y los eventos enraizados con su emergencia tuvieron que ver con la actividad discreta del *interioribus corporis* (cuerpo interior) y de sus fronteras. En efecto, el término cáncer proviene del latín *cancrī*, que a su vez está relacionado con el griego *καρκινος* (*karkinos*), el sánscrito *karkah* (cangrejo), y la raíz indoeuropea *kar* (duro). Durante siglos estuvo vinculado a la denominación de costras, tumores y excrecencias (2). El primer uso etimológico aparece en el *Corpus Hippocraticum* donde se mencionan unas lesiones ulcerosas crónicas, algunas veces endurecidas y con crecimiento progresivo y sin control, hallazgo vital que se expande por los tejidos adyacentes de forma

semejante a los propodios, carpos y meros de los crustáceos, simplemente un cangrejo. Hipócrates también se refirió con precisión a la forma que adoptan las venas afectadas que rodean el tumor, donde las tenazas en sus patas evocan un instrumento de tortura, símbolo del sufrimiento encarnado con la enfermedad (3).

De igual forma, otras palabras dentro del rico vocabulario médico griego tuvieron relación activa con el cáncer; la raíz *ογκος* (hinchazón) se leía oncos, y fue utilizada en la antigüedad para describir el edema o la inflamación con cierta cronicidad. Este vocablo destiló en uno de los cinco signos clásicos de la inflamación, y se incluyó ampliamente en la obra de Celso (25 a.C. -50 d.C.) *De re medica libri octo*, lugar donde quedaría inscrito el futuro de la *mélaina cholé* o bilis negra de Galeno (4,5). El vínculo circular entre la conciencia melancólica y el genio creador de la enfermedad constituye una de las tradiciones más densas de la cultura médica, recorriendo un espectro amplio de manifestaciones, que abarca desde la sintomatología visceral de los clásicos hasta las vaguedades románticas y metafísicas. El *cancri* se esculpíó en la antigüedad como preocupación por el cuerpo, tristeza misma, temor con causa, obsesión por la muerte, afanes de grandeza, pérdida de la razón, hiperestesia y *taedium vitae*. La constancia en agrupar tantas manías y enfermedades bajo una misma palabra es un síntoma inequívoco del arraigo y la fidelidad ciega que las generaciones humanas han manifestado hacia las neoplasias. En aquel entonces, el *cancri* nació del espeso líquido negro –mitad pringue, mitad metáfora-, que parecía circular por el organismo de unos cuantos elegidos, en un recorrido fantasmagórico o material, según los tiempos, las modas y los enfermos.

Hay una larga historia médica de la melancolía y su representación física, esa enfermedad de invención griega que se producía por los excesos y desvíos de la *atrabilis*, el opaco segregado por las vísceras dólidas que algunos consideraron como el vehículo de las

cualidades espirituales, los sentimientos, e incluso las manías. La bilis turbia invadía todos los circuitos del organismo de igual forma al alquitran tibio y pegajoso, el “carbón humoral” que obstruía el curso natural de los impulsos vitales provocando la desgana del espíritu, la fatiga inmortal y la ponzoña caníbal que devora la conciencia y el cuerpo teñido de negro. Esta enfermedad, entonces y ahora, ensombrece la mirada sobre el mundo, inquiere unos ojos atrabilarios, tristes y extravagantes. La historia se encargó de darle fineza espiritual al mal, desde la *problemata* de Aristóteles hasta el furor *melancholicus del kankri*, para llegar finalmente al neologismo *oncología* (del griego *ογκολογια*, *onkos* que significa masa, bulto o hinchazón), término que se empleó por primera vez en 1857 para designar el estudio de los tumores y su tratamiento en medicina. El presente relato hace un recuento detallado de los precusores de la investigación en cáncer y de la oncología como ciencia misma.

### Precusores greco-romanos

Poco se sabe con certeza sobre quién era, cómo practicaba la medicina y de los escritos que se le atribuyen, cuáles son realmente suyos. Lo poco que sabemos sobre Hipócrates y su historiografía se lo debemos a su primer biógrafo, Sorano de Éfeso (un médico griego del siglo II d. C.), y a Aristóteles (384-322 a.C.), quien se refirió a él como el gran Hipócrates. Su imagen actual surgió en el siglo XVI después de ser constantemente inventada y reinventada, construido, deconstruido y reconstruido, moldeado y remodelado, de acuerdo con el contexto cultural, filosófico, social y político, o el trasfondo privado y moral de los intérpretes (6). Según el tiempo, Hipócrates surgió de un grupo de ilustres profesores de la afamada escuela de medicina del isla de Kos en el Mar Egeo, durante la Era de Pericles. Como sede del aprendizaje y sede provincial del museo de Alejandría, Kos fue un centro educativo y un patio de recreo para los príncipes de la dinastía ptolemaica. Su mercado era uno de los

más grandes del mundo antiguo y su puerto bien fortificado le dio prominencia en el comercio regional. El legado médico asociado al nombre de Hipócrates se ha vuelto legendario, siendo llamado el padre de la medicina por rechazar los puntos de vista prevalecientes sobre las causas sobrenaturales de la enfermedad y su cura a través de rituales y ofrendas, promoviendo un enfoque más racional. El *Corpus hipocrático*, es una colección de 60 escritos médicos sobre una variedad de temas que incluyeron “Sobre el aire, el agua y los lugares”, “Sobre la medicina antigua”, “Sobre las epidemias”, “Sobre la cirugía”, “Sobre lo sagrado y la enfermedad”, “Sobre las úlceras”, “Sobre las fracturas”, “Sobre las hemorroides”, los “Aforismos” (3), y “El juramento - Hórkos” (7). Hipócrates fue un errante asklepiada, del linaje directo de Asclepios (Esculapio), el mitológico hijo de Apolo (Febo) y Arsinoe. Floreció en la era intelectual y cultural de Grecia, la más deslumbrante en la historia de la humanidad, la de Sócrates, Platón y Protágoras en filosofía, de Herodoto y Tucídides en historia, de Esquilo, Sófocles y Eurípides en el arte dramático, y la de Fidias en escultura (8). En su momento, Inglis afirmó que Hipócrates hizo por la medicina lo que Sócrates por el pensamiento, liberarlo de su adolescencia y animar a su conversión en pensamiento racional.

En su libro “Sobre las epidemias”, Hipócrates aconsejó tomar nota de los síntomas y la apariencia de los pacientes a diario para evaluar la progresión o recuperación de la enfermedad. Creía que la salud y la enfermedad eran el resultado del equilibrio y el desequilibrio en los cuatro principales fluidos o humores corporales: sangre, bilis negra, bilis amarilla y flema. Cada humor estaba ligado a un órgano diferente (corazón, bazo, hígado, y cerebro), un temperamento personal (sanguíneo, melancólico, colérico, y flemático), un elemento físico terrenal (aire, tierra, fuego, y agua), y una estación específica. El dominio relativo de uno de los humores determinaba los rasgos de personalidad y su desequilibrio resultaba en una propensión a ciertas

enfermedades. El objetivo del tratamiento era restablecer el equilibrio mediante la dieta, el ejercicio y el uso juicioso de hierbas, aceites, compuestos terrenales y, ocasionalmente, metales pesados o cirugía. Por ejemplo, un individuo flemático o letárgico (uno con demasiada flema) podría recuperar el equilibrio mediante la administración de cítricos que se creía que contrarrestaban la flema. Si bien se le atribuye a Hipócrates, los verdaderos orígenes de este sistema son controvertidos. El *Corpus Hipocraticum* trata en detalle al *onkos* e incluye la palabra *karkinos* para describir los bultos ulcerosos símil actual para las neoplasias. Abogó por la dieta, el descanso y el ejercicio para las enfermedades leves, seguidos de los purgantes, los metales pesados y la cirugía para las enfermedades más graves, especialmente los *karkinomas*. Su enfoque de tratamiento escalonado se resume en uno de sus Aforismos, “Lo que la medicina no cura, el cuchillo cura con frecuencia; y lo que el cuchillo no cura, el cauterio cura a menudo; pero cuando todo esto falla, el *karkinos* es incurable” (3). Para su crédito, reconoció la progresión implacable de los *karkinomas* profundamente arraigados y el efecto a menudo negativo de la reacción al tratamiento: “Los cánceres ocultos no deben ser molestados. Al intentar tratarlos, rápidamente se vuelven fatales. Cuando no se les molesta, permanecen en un estado latente durante un período de tiempo” (Aforismo 3811) (3). Hipócrates murió en Larisa, en Tesalia, a la edad probable de cien años. Las **Figuras 1A y B** incluyen la relación entre la melancolía y el desarrollo de enfermedades tumorales hechas por Teofrasto de Ereso, al igual que la descripción del vómito negro como manifestación del cáncer.

Aulus Cornelius Celsus (25 a.C. – 50 d.C.) (**Figura 2**), fue un médico romano y prominente sucesor de Hipócrates. Describió la evolución de los tumores a partir de *cacoethes* resecables quirúrgicamente seguidos de *karkinos* que no responden (más tarde les llamó carcinomas) y las úlceras fungosas que deberían dejarse solas, porque “los carcinomas extirpados regresan y



**Figura 1A.** En el año 372 a.C Teofrasto de Ereso, (“Sistema Naturae”, manual de clasificación de las plantas medicinales y los tipos de sangre de animales) y demás discípulos de la Escuela Peripatética, elaboraron un estudio sobre la relación entre los Humores y el carácter de las personas. Así, según nos cuentan en sus escritos, “aquellos individuos con mucha sangre eran sociables; aquellos otros con mucha flema eran calmados; aquellos con mucha bilis eran coléricos y aquellos con mucha bilis Negra eran melancólicos.” Estos últimos se consideraron susceptibles al Kancro. B. Noticia de un específico para curar el vómito negro o atrabiliar cuyo autor fue D. Domingo Arandiga. Se encuentra en la hoja de guarda, donde el vómito negro no es otra cosa que la compulsión corporal del cáncer. La noticia recogida apareció publicada en el Diario de Madrid, el 9 de julio de 1789.

causan la muerte”. Aulus Cornelius Celsus explicó: “Es solo el *cacoethes* que se pueden eliminar; las otras etapas se irritan con el tratamiento; y cuanto más hay, más vigoroso es. Algunos han usado medicamentos cáusticos, algunos el cauterio, algunos la escisión; pero ningún medicamento le ha aliviado jamás; las partes cauterizadas se excitan inmediatamente y aumentan hasta causar la muerte”, ese fue y siempre será el cáncer (9).

Celsus reconoció que solo el tiempo podría diferenciar los *cacoethes* de los carcinomas, “Sin embargo, nadie, excepto por el tiempo y el experimento, puede tener la habilidad de distinguir un *cacoethes* que admite ser tratado de un carcinoma que no lo hace”. De igual forma, describió vívidamente la naturaleza invasiva de los carcinomas, “El *karkinos* también es una enfermedad

que se propaga. Y todos estos signos se extienden a menudo, y resultan de ellos una úlcera que los griegos llamaban *phagedaena* porque se propaga rápidamente y penetra hasta los huesos y devora la carne”. Según se ha informado, fue el primero en intentar una cirugía reconstructiva después de la extirpación de un cáncer.

Arquigenes de Apamea, Siria (d.C. 75-129) practicó en Roma en la época de Trajano. También enfatizó la importancia del diagnóstico temprano del cáncer cuando varios remedios pueden tener éxito, pero recomendó la cirugía para la enfermedad avanzada como absolutamente necesaria, pero solo en aquellos pacientes fuertes capaces de sobrevivir al procedimiento, diseñado para extirpar el tumor en su totalidad, advirtiendo, “si el cáncer ha tomado algo entre sus manos no se puede arrancar fácilmente”.



**Figura 2.** Aulus Cornelius Celsus (25 a.C.- 50 d. C.). De medicina. Venecia: Philippus Pincius, para Benedictus Fontana, 6 de mayo de 1497. Colocación: a-18 m6. 94 hojas, tipos romanos y griegos, espacios iniciales de 3-8 líneas con letras guía, dispositivo Fontana en el reverso final. Hecho por Arnaldus Vilanovanus (c. 1240-1311). Ópera. Lyons: F. Fradin, 1509.

Galeno (d.C. 129 - 216), el sucesor más destacado de Hipócrates y el que impulsó su legado durante casi quince siglos, nació de padres griegos en Pérgamo, la antigua capital del Reino de Pérgamo durante el período helenístico, bajo la Dinastía Attalid. En la época de Galeno, Pérgamo era un próspero centro cultural célebre por su biblioteca solo superada por la de Alejandría y su estatua de Asclepio. Su próspero padre arquitecto patricio, Aelius Nicon, supervisó la amplia y ecléctica educación de Galeno que incluía matemáticas, gramática, lógica e investigación de las cuatro principales escuelas de filosofía de la época: los platónicos, los peripatéticos, los estoicos y los epicúreos.

Comenzó sus estudios médicos en Esmirna y Corinto a los 16 años y más tarde vivió en Alejandría durante 5 años (152 - 157 d.C.) donde estudió anatomía y aprendió la práctica de la disección como un medio para comprender la salud y la enfermedad. Años más tarde escribió, “Mira el esqueleto humano con tus propios ojos. Esto es muy fácil en Alejandría, de modo que los médicos de esa zona instruyen a sus alumnos con la ayuda de la autopsia.” Su nombramiento como médico del gimnasio anexo al santuario de Asclepio de Pérgamo, en 157 d.C., lo llevó de regreso a su ciudad natal, donde se convirtió en cirujano de gladiadores locales. Cuando estalló el malestar civil, Galeno se

mudó a Roma, donde su talento y ambición pronto le trajeron fama, pero también numerosos enemigos que lo obligaron a huir de la ciudad en 166, el año en que golpeó la plaga. Dos años más tarde, el emperador romano Marco Aurelio lo convocó para servir como cirujano del ejército durante un brote entre las tropas estacionadas en Aquileia (168 – 169 d.C.) y cuando la plaga se extendió a Roma, fue nombrado médico personal del emperador y su hijo Cómodo, añadiendo brillo a su carrera en rápido ascenso (10).

Si bien los médicos de la época no estaban de acuerdo sobre si la experiencia o las teorías establecidas deberían guiar el tratamiento, aplicó el empirismo Aristotélico asegurándose de que las teorías establecidas dieran significado a las observaciones personales, y se basó en la lógica para resolver las incertidumbres y descubrir las verdades médicas. Galeno fue el primero en reconocer la diferencia entre sangre arterial (brillante) y venosa (oscura) que postuló como sistemas distintos que se originan en el corazón y el hígado, respectivamente. Usó vivisecciones para estudiar las funciones corporales. Por ejemplo, cuando cortó el nervio laríngeo de un cerdo, el animal dejó de chillar; un nervio ahora conocido como Nervio de Galeno. Asimismo, al atar los uréteres demostró que la orina procedía de los riñones y que el corte de los nervios de la médula espinal provocaba parálisis. Realizó operaciones audaces y delicadas como la extracción del cristalino para tratar cataratas, una operación que se convertiría en algo común 2.000 años después. Sus estudios anatómicos pioneros, basados en la disección de cerdos y primates, solo fueron superados por la obra fundamental de Andreas Vesalius de 1543 *De Humani Corporis Fabrica* basada en disecciones humanas (11). Los prolíficos escritos de Galeno incluyen 300 títulos, de los cuales aproximadamente la mitad han sobrevivido total o parcialmente. Muchos fueron destruidos en el incendio del Templo de la Paz (191 d.C.). La influencia de su trabajo en Occidente entró en declive después del colapso del Imperio Romano

por no haber traducciones al latín disponibles, lo que ocasionó que pocos eruditos pudieran leer en griego. Sin embargo, la tradición médica griega se mantuvo viva y bien en el Imperio Romano de Oriente. De hecho, el interés de los musulmanes por la ciencia y la medicina griegas durante el período abasí llevó a traducciones de la obra de Galeno al árabe, muchas de ellas por eruditos cristianos sirios. Asimismo, el número limitado de eruditos que dominaban el griego o el árabe dificultaba las traducciones a los idiomas modernos. Karl Gottlob Kühn de Leipzig reunió el compendio más completo y autorizado de la obra de Galeno entre 1821 y 1833. Recopiló 122 obras de Galeno en 22 volúmenes (cerca de 20.000 páginas), traducidas del griego original al latín y publicadas en ambos idiomas.

Galeno abordó los tumores de diversos tipos y orígenes, distinguiendo *onkoi* (bultos o masas en general) del *karkinos* (incluidas úlceras malignas), y los *karkinomas* (incluidos cánceres no ulcerantes). Su mayor contribución a la comprensión del cáncer fue clasificar los bultos y crecimientos en tres categorías que van desde los más benignos hasta los malignos. El *De Tumoribus Secundum Naturam* (tumores según la naturaleza) incluía todas las variantes de los procesos neoplásicos. *De Tumoribus Supra Naturam* (tumores más allá de la naturaleza) comprendía procesos como abscesos e hinchazón por inflamación que comparó con una “esponja empapada” porque “si se corta la parte inflamada, se puede ver salir una gran cantidad de sangre”. *De Tumoribus Praeter Naturam* (tumores sobre la naturaleza) incluía lesiones consideradas como cáncer en la actualidad (**Figuras 3A y B**). La clasificación de Galeno de bultos y crecimientos es el primer y único documento escrito de la antigüedad dedicado exclusivamente a los tumores tanto cancerosos como no cancerosos. Sin embargo, las contribuciones de Galeno para comprender la naturaleza y el tratamiento del cáncer fueron esencialmente nulas. Murió en Roma a la probable edad de 87 años (12).



**Figuras 3A.** Galeno de Pérgamo, izquierda, con Hipócrates, en la portada de Lipsiae (1677), libro de medicina de Georgii Heinrichi Frommanni. Biblioteca Nacional de Medicina, Bethesda, Maryland. B. Breve oncología Galénica parva sobre tumores del cuerpo humano – “Humani Corporis Tumoribus” (Guntheri christophori, 1695).

### Precursores desde Roma al Renacimiento

Desde la caída del Imperio Romano de Occidente, Bizancio despertó la ciencia a través del surgimiento de prominentes eruditos, incluidos Oribasio de Pérgamo (325-403), Aecio de Amideno (502-575) y Paulus Ægineta (625-?). Oribasius destacó la naturaleza dolorosa del cáncer y describió diversos tumores faciales, de seno y genitales. Aecio fue reconocido por la notable observación de que los vasos sanguíneos y la inflamación del cáncer de seno emula la distribución anatómica del cangrejo. Este, creía que la cirugía del cáncer de útero era demasiado riesgosa, pero defendía la escisión de los cánceres de seno potencialmente tratables. En sus escritos confirmó las observaciones sobre el cáncer de seno hechas por Leonides de Alejandría en el si-

glo II d.C., “El cáncer de seno aparece principalmente en mujeres y rara vez en hombres. “El tumor es doloroso debido a la intensa tracción del pezón ... por lo que evite operar cuando el tumor se ha apoderado de toda la arquitectura y se ha adherido al tórax; pero si el tumor escirro comienza en el borde del seno y se extiende más allá de la mitad, debemos intentar amputar el seno sin cauterización” (13). Por otra parte, Paulus Ægineta publicó siete libros dos siglos después, incluyendo un tratado “la descripción, las causas y la cura de todas las enfermedades tumorales, ya sea que estén situadas en partes de textura uniforme, en órganos particulares, o que consistan en soluciones de continuidad, y eso no meramente de manera resumida, sino con la mayor amplitud posible” (13).



En el libro IV, sección 26, Aegineta afirmó que el cáncer “Ocurre en todas las partes del cuerpo” ... pero es más frecuente en los senos de las mujeres. En el libro VI, sección XLV, citó el tratamiento quirúrgico de Galeno para el cáncer de seno, que él defendió como el manejo de elección para todos los cánceres operables, “Si alguna vez intenta curar el cáncer mediante una operación, comience sus evacuaciones purgando el humor melancólico y habiendo cortado toda la parte afectada, de modo que quede una raíz. Permitir que la sangre se descargue y no contenerla rápidamente, sino apretar las venas circundantes para expulsar la parte gruesa de la sangre y luego curar la herida como otras úlceras” (14). También llamó la atención sobre la presencia de ganglios linfáticos en las axilas de las mujeres con cáncer de seno y abogó por los extractos de amapola para combatir el dolor.

La tradición científica griega también se extendió ampliamente a través de escritores, eruditos y científicos cristianos siríacos que llegaron a tierras árabes principalmente a través de traducciones de textos griegos al árabe por parte de los “nestorianos”; seguidores de Nestorio, Patriarcado de Constantinopla. El nestorianismo se extendió por Asia Menor a través de iglesias, monasterios y escuelas donde los monjes se mezclaron con los árabes hasta que la secta fue abolida por herética en el Concilio de Calcedonia (451 d.C.). Un elemento fundamental para la adopción del pensamiento griego por los árabes fue la inclinación progriega de Ja'far Ibn Barmak, ministro del Califa de Bagdad, junto con miembros de ideas afines del séquito del Califa. “Así, la herencia nestoriana de la erudición griega pasó de Edesa y Nisibis, a través de Jundi-Shapur, a Bagdad”, los médicos eruditos islámicos y los escritores médicos se hicieron preeminentes en la temprana Edad Media, incluido el ilustre e influyente Abu Bakr Muhammad Ibn Sazariya Razi, conocido como Rhazes (865? - 925?), Abū 'Alī al - Ḥusayn ibn 'Abd Allāh ibn Sīnā, conocido como Avicenna (980-1037), Abū - Marwān 'Abd al - Malik ibn Zuhr o Avenzoar (1094-

1162), y Ala - al - din abu Al - Hassan Ali ibn Abi - Hazm al - Qarshi al - Dimashqi conocido como Ibn Al - Nafis (1213-1288) (15). Avenzoar fue el de mayor interés para la primitiva oncología ya que describió por primera vez los síntomas del cáncer de esófago y estómago, en su libro *Kitab al-Taysir fi 'l-Mudawat wa' l-Tadbir*, y propuso el uso de enemas de alimentación para mantener pacientes vivos con cáncer de estómago, un enfoque de tratamiento que sus predecesores intentaron sin éxito. Como Hipócrates, insistió en que el futuro cirujano recibiera capacitación práctica antes de que se le permitiera operar por su cuenta. A finales del siglo XIV, Avenzoar se hizo muy conocido en los círculos universitarios de Padua, Bolonia y Montpellier, donde fue considerado uno de los más grandes médicos de todos los tiempos (16). Las sucesivas publicaciones de su *Kitab al-Taysir* y sus traducciones aseguraron su influencia durante el siglo XVII cuando el nuevo paradigma de tratamiento de Paracelso, que enfatizaba los ingredientes químicos en lugar de las hierbas, difundido en la lengua vernácula en lugar de en griego o latín, puso en marcha el declive del Greco.

La rápida expansión del cristianismo y su omniscencia a través de la Europa madura de la baja edad media permitió la aparición de los *Hospitiums*. El más famoso fue el Studium de Salerno del siglo IX, una ciudad costera en el sur de Italia clave para el comercio con Sicilia y otras ciudades mediterráneas. Aunque inicialmente fue un humilde dispensario sostenido por las necesidades de los peregrinos en camino a Tierra Santa, evolucionó hasta convertirse en la Schola Medica Salernitana. La llegada a una abadía cercana en 1060 de Constantino el Africano, un monje benedictino de Cartago cuya guía médica para viajeros titulada *Viticum* y sus traducciones y anotaciones de textos griegos y árabes, llevaron a Salerno a ser conocido como Hipocratica Civitas (Ciudad de Hipócrates). A finales del siglo XI, la fama del Studium se había extendido por Europa gracias a la erudición y los escritos de sus profesores y eruditos todavía anclados en la tradición

hipocrático-galénica. Los escritos médicos prominentes que surgen del Studium incluyen el *Breviario sobre los signos, causas y curas de enfermedades de Joannes de Sancto Paulo*, el *Liber de Simplici Medicina de Johannes y Matthaeus Plantearius*, y *De Passionibus Mulierum Curandorum*, una recopilación de problemas de salud de la mujer atribuidos a Trotula, la médica más famosa de su tiempo. Dada su enseñanza ecléctica que fusionó las tradiciones médicas griegas, latinas, judías y árabes, el Studium se convirtió en la Meca para estudiantes, profesores y académicos. Su sucesora, la Schola Medica Salernitana, sirvió de modelo a las influyentes y duraderas facultades de medicina prerrenacentistas de Montpellier, Bolonia y París que se convirtieron en mecas del estudio y la práctica de la medicina y, finalmente, en el renacimiento del conocimiento sobre el cáncer (17).

El Renacimiento fue testigo de un resurgimiento del interés por la cultura griega, fomentado por la llegada a Europa occidental de doctos griegos que huían de Constantinopla después de la conquista turca de Bizancio, lo que permitió a los occidentales abandonar las traducciones al árabe de los maestros griegos. Este y otros acontecimientos trascendentales de esa época, como la invención de la imprenta, el descubrimiento de América y la Reforma, provocaron un cambio de dirección y perspectiva. Esta curiosidad tenía una base amplia, y abarcaba todas las áreas del conocimiento y el esfuerzo humano, desde el estudio de la anatomía hasta el escrutinio de los cielos, como lo demuestra la publicación de dos tratados revolucionarios e inmensamente influyentes. “*De Humani Corporis Fabrica Libri Septum*” (Siete libros sobre la estructura del cuerpo humano) de Andrés Vesalio (1514-1564) (18). Asimismo, se avanzó en las técnicas quirúrgicas y el tratamiento de las heridas, gracias a Ambrosio Paré (1510-1590), cirujano de los ejércitos franceses y médico privado de tres reyes franceses, padre de la cirugía moderna y la patología forense. Sin embargo, esta explosión de conocimiento renacentista no se extendió significati-

vamente al ámbito del cáncer. Por ejemplo, Paré llamó al cáncer *Noli me tangere* (no me toques) y declaró: “Cualquier tipo de cáncer es casi incurable y...si se opera...cura con gran dificultad” (19).

No obstante, comenzaron a surgir algunos de los atributos físicos del cáncer. A Gabriele Fallopius (1523-1562) se le atribuye el mérito de haber descrito las diferencias clínicas entre tumores benignos y malignos, lo que es ampliamente aplicable a la modernidad y en la actualidad. Identificó los tumores malignos por su firmeza leñosa, forma irregular, multilobulación, adhesión a tejidos vecinos y por vasos sanguíneos congestionados, que a menudo rodean la lesión. Por el contrario, masas más blandas de forma regular, móviles y no adherentes a estructuras adyacentes sugirieron tumores benignos. Al igual que sus predecesores, abogó por un enfoque cauteloso del tratamiento del cáncer, “*Quiescente cancro, medicum quiescentrum*” (cáncer latente; médico inactivo). Más importante aún, por primera vez en 1.500 años, la teoría de la bilis negra de Galeno sobre el origen del cáncer fue cuestionada y se formularon nuevas hipótesis. Por ejemplo, Wilhelm Bombast von Hohenheim (1493-1541) mejor conocido como Paracelso, propuso sustituir la bilis negra de Galeno por varios “ens” (entidades): astrorum (cósmico); veneni (tóxico); naturale et spirituale (física o mental); y deale (providencial). De manera similar, Johannes Baptista van Helmont (1577-1644) concibió un misterioso sistema “Archeus” (20). Si bien estas hipótesis eran retrocesos a las creencias prehipocráticas en las fuerzas sobrenaturales que gobiernan la salud y la enfermedad humanas, fue en este momento cuando René Descartes (1590-1650) publicó su “Discours de la méthode pour bien conduire sa raison et chercher la verité dans les sciences”.

Luego, el descubrimiento de la circulación sanguínea por William Harvey (1578-1657), de la linfa por Gaspare Aselli (1581-1626) y su drenaje hacia la circulación sanguínea a través del conducto torácico por

Jean Pecquet (1622-1674), llevó a la opinión de que la bilis negra de Galeno implicada en el cáncer no se podía encontrar en ninguna parte, mientras que la linfa estaba doquier en la estructura corporal, y por lo tanto consentía por primera vez la noción de metástasis (20).

### Los padres de la modernidad

El médico francés Jean Astruc (1684-1766) fue clave para la desaparición del vínculo entre la bilis negra, la melancolía y el cáncer. En 1759, comparó el sabor de las rebanadas cocidas de carne de res y el cáncer de seno, y al no encontrar diferencias apreciables, concluyó que el tejido mamario no contenía bilis ni ácido adicionales. Con base en esta nueva pista, Henri François Le Dran (1685-1770), uno de los mejores cirujanos de su tiempo, postuló que el cáncer se desarrollaba localmente y se diseminaba a través de los linfáticos y se volvía inoperable y fatal, una observación tan cierta hoy como entonces (21). Su contemporáneo, Jean-Louis Petit (1674-1750), abogó por la mastectomía total para el cáncer de seno, incluida la resección de las glándulas axilares (ganglios linfáticos), que consideró correctamente necesaria “para evitar recurrencias”. Tres siglos y medio después, el enfoque quirúrgico de Petit para la cirugía del cáncer de seno sobrevive después de muchas modificaciones que fueron posibles gracias al enorme progreso logrado en técnicas quirúrgicas (22).

Cómo fue el comienzo del cáncer y cuáles fueron sus causas seguían siendo un misterio, por lo que varias instituciones académicas promovieron la búsqueda de una respuesta. Por ejemplo, en 1773, la Academia de Lyon, Francia, ofreció un premio al mejor informe científico sobre “Qu’est-ce que le cancer” (¿Qué es el cáncer?). Lo ganó la tesis doctoral de Bernard Peyrilhe (1735-1804); la primera investigación para explorar sistemáticamente las causas, la naturaleza, los patrones de crecimiento y el tratamiento del cáncer que catapultó a Peyrilhe como uno de los fundadores de la

investigación experimental del cáncer (Figura 4). Postuló la presencia de una “materia Icorosa”; un factor promotor del cáncer similar a un virus, que emerge de la linfa degradada. Para probar si la materia Icorosa era contagiosa, inyectó extractos de cáncer de seno debajo de la piel de un perro, que mantuvo en casa bajo observación. Sin embargo, el experimento se interrumpió cuando sus sirvientes ahogaron al perro que aullaba constantemente. Peyrilhe también se suscribió a la noción del origen local del cáncer y llamó cáncer consecuente de enfermedad distal (metástasis), término posteriormente acuñado en 1829 por Joseph Recamier (1774-1852) (23).

En proximidad temporal, William Stewart Halsted (1852-1922) popularizó en 1882 las mastectomías “radicales”, que se extendían a los ganglios axilares y los músculos pectorales mayores y menores en un bloque. Sin embargo, los cirujanos más agresivos del siglo XX agregaron ooforectomía profiláctica, adrenalectomía e hipofisectomía, procedimientos que pronto se abandonaron por ser ineficaces y mutilantes. Mientras tanto, Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) contribuyó en gran medida a comprender la patología del cáncer a través de su monumental “De Sedibus et Causis Morborum per Anatomem Indigatis” (Sobre los asientos y las causas de las enfermedades investigadas por Anatomía), que contiene descripciones detalladas de las autopsias realizadas sobre 700 pacientes que habían muerto de cáncer de seno, estómago, recto y páncreas. En otro frente, preocupado porque no se satisfacían las necesidades especiales de los pacientes con cáncer, Jean Godinot (1661-1739), canónigo de la catedral de Reims, legó una considerable suma de dinero a la ciudad de Reims para erigir y mantener a perpetuidad un hospital de cáncer. Este Hôpital des cancers fue inaugurado en 1740 con 8 pacientes de cáncer: 5 mujeres y 3 hombres (24).

Mientras tanto, Bernardino Ramazzini (1633-1714), nacido en Capri, se centró en los problemas de salud

de los trabajadores visitando lugares de trabajo en un intento por determinar si las actividades y el medio ambiente afectaban su salud. Después de años de minuciosas observaciones de campo, publicó *De morbis artificum diatriba* (Enfermedades de los trabajadores). Allí informó una ausencia virtual de cáncer de cuello uterino, pero una mayor incidencia de cáncer de seno en las monjas en comparación con las mujeres casadas, lo que sugirió la actividad sexual como una explicación, una noción cuestionada dos siglos y medio después (25).

Años más tarde (1761), John Hill (1716? - 1775) advirtió sobre los peligros del entonces popular tabaco rapé afirmando: “Ningún hombre debería aventurarse a aspirarlo si no está seguro de no estar tan expuesto a un cáncer” (Figura 5) (26). Luego, en 1775 Percivall Pott (1714-1788) llamó la atención sobre el cáncer de escroto en los deshollinadores. En sus “Observaciones quirúrgicas relativas a la catarata, el pólipo de la nariz y el cáncer de escroto, etc.”, señaló con precisión, “El cólico de Poictou es un moquillo bien conocido, y todo el mundo está familiarizado con el trastorno de los que son responsables los pintores, fontaneros, vidrieros y los obreros de albayalde; pero hay una enfermedad tan peculiar de cierto grupo de personas que, al menos que yo sepa, no ha sido notada públicamente; Me refiero al cáncer de los deshollinadores. Es una enfermedad que siempre ataca primero y aparece por primera vez en la parte inferior del escroto; donde produce una llaga superficial, dolorosa, irregular, de mal aspecto, con bordes duros y ascendentes. El oficio se llamó verruga de hollín”. Ante la evidencia progresiva de la enfermedad también declaró “Si existe alguna posibilidad de detener o prevenir este daño, debe ser la eliminación inmediata de la parte afectada...porque si se deja que permanezca hasta que el virus se haya apoderado del testículo, generalmente es demasiado tarde incluso para la castración. Muchas veces hice el experimento; pero, aunque las llagas...se han curado amablemente, y los pacientes han salido del hospital

aparentemente bien, en el espacio de unos meses...han regresado con la misma enfermedad en el otro testículo, o glándulas de la ingle, o con enfermedad en algunas de las vísceras, y que pronto ha sido seguido por una muerte dolorosa” (27). En el Reino Unido, la ley de deshollinadores de 1875 disponía que estos tuvieran licencia y prohibieran el ascenso antes de los 21 años y el aprendizaje antes de los 16. Con el tiempo, varios gremios de deshollinadores sugirieron bañarse diariamente; una medida bien pensada que redujo drásticamente este riesgo laboral.

A pesar de una mejor comprensión de ciertos aspectos de la evolutiva noción sobre el cáncer, otras observaciones desconcertantes de ese momento incluyeron las descripciones sobre recurrencias distales, cánceres múltiples en un solo individuo, y familias con una alta incidencia de cáncer. Tales sucesos se explicaron por una cierta predisposición al cáncer o diátesis invocada por primera vez por Jacques Delpech (1772-1835) y Gaspard Laurent Bayle (1774-1816), posteriormente revitalizadas en toda Europa por Pierre Paul Broca (1824-1880), Sir James Paget (1814-1899) y Carl von Rokitansky (1804-1878). Los creyentes en la hipótesis de la diátesis vieron el cáncer como una manifestación clínica de un defecto constitucional subyacente. El patólogo Jean Cruveilhier (1791-1874) consideró la diátesis del cáncer y la caquexia del cáncer como diferentes manifestaciones del mismo proceso causado por la impregnación cancerosa de la sangre venosa (17). En consecuencia, hubo una actitud generalmente nihilista con respecto a la terapia, ya que las recaídas del cáncer eran casi inevitables a menos que se reseca temporalmente. Otros pioneros de las definiciones sobre el ámbito tumoral fueron el anatomista Heinrich von Waldeyer-Hartz (1836-1931), famoso por su trabajo sobre el tejido linfóide faríngeo o anillo de Waldeyer, y por acuñar las palabras cromosoma y neurona, el cirujano Franz König (1832-1910) a quien se le atribuye el primer uso de los Rayos-X para visualizar un sarcoma en una pierna amputada. Estas nociones darían paso

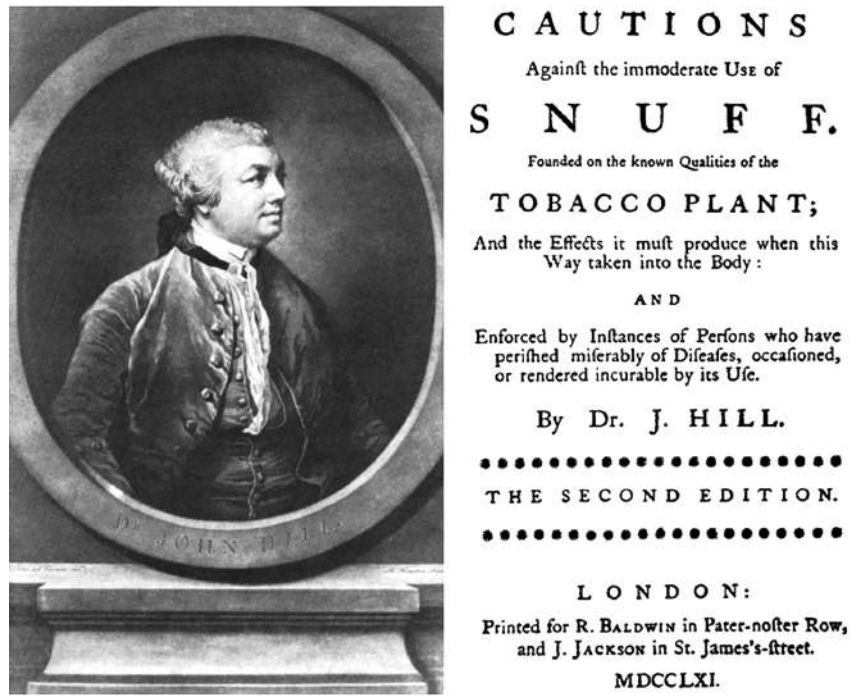


**Figura 4.** Bernard Peyrilhe (1735-1804), fue un cirujano francés, conocido como uno de los fundadores de la investigación experimental del cáncer. Peyrilhe nació en Pompignan, y se convirtió en profesor en la Escuela de Cirugía de París (École de Chirurgie). En 1773, Peyrilhe estaba estudiando su doctorado, cuando escribió la primera revisión sistemática sobre el cáncer en un ensayo premiado que envió a la Academia de Letras y Bellas Artes de Lyon en respuesta a un concurso de ensayos. El escrito titulado ¿Qué es el cáncer? cubrió la naturaleza de la enfermedad, su crecimiento, tratamiento y origen a través de un “virus” producido por el tumor que causaba desgaste (caquexia).

al ejemplar único de Pierre Paul Broca, cuyo *Mémoire sur l'anatomie pathologique du cancer* (Ensayo sobre la anatomía patológica del cáncer) proporcionó una base empírica para la estadificación del cáncer y, por lo tanto, la evaluación pronóstica que perdura en la actualidad (28).

En 1839, Johannes Müller (1801-1858) dedicó sus esfuerzos al estudio microscópico de los tumores y, en 1839, publicó “Sobre la estructura fina y las formas de las lesiones mórbidas”, escrito en el que postuló que el cáncer se originaba, no en el tejido normal, sino en la “gemación” anormal de la vida. Alternativamente, Adolf Hannover (1814–1894) imaginó que el cáncer surgía de una misteriosa “célula cancerosa” que era diferente a la normal en tamaño y apariencia. Sin embargo, Rudolph Virchow (1821-1902), no pudo confirmar la existencia de este tipo de células (29). La primera orientación sobre el origen celular articulado con el estroma tumoral fue hecha por Alfred Armand

Louis Marie Velpeau (1795-1867), quien después de examinar 400 tumores malignos y 100 benignos bajo el microscopio, anticipó clarívidamente las bases genéticas de la escritura del cáncer: “La llamada célula cancerosa es simplemente un producto secundario en lugar del elemento esencial de la enfermedad. Debajo, debe existir algún elemento más íntimo que la ciencia necesitaría para definir su naturaleza” (**Figuras 6A y B**) (Velpeau AALM. *Traité des maladies du sein et de la régin mammaire*. Paris: Masson, 1853.). En paralelo, Robert Remak (1815-1865) mejor conocido por sus estudios sobre el vínculo entre las capas germinales embrionarias y los órganos maduros, dio otro paso adelante al postular que todas las células se derivan de la fusión binaria de progenitores preexistentes, y que el cáncer no era un nuevo fenómeno en formación, sino más bien una transformación de los tejidos normales, que se asemeja al original y se produce por la degeneración del tejido de origen. Para enmarcar su teoría evolucionista del cáncer escribió: “Estos hallazgos son



**Figura 5.** John Hill en 1761, descripción acerca del riesgo de la exposición moderada al Snuff de tabaco y el desarrollo de cáncer. La segunda edición apareció a fines del mismo año.

tan relevantes para la patología como para la fisiología. Me atrevo a afirmar que los tejidos patológicos no están formados, como tampoco los tejidos normales, en un citoblasma extracelular, sino que son la progenie o productos de tejidos normales en el organismo” (30).

Louis Bard (1829-1894) amplió las observaciones de Remak sobre la división celular proponiendo, también correctamente, que las células normales son capaces de desarrollarse en un estado diferenciado maduro, mientras que las células cancerosas sufren defectos durante su evolución dando como resultado la formación de lesiones sólidas. Las nociones de Remak y Bard sobre la división celular fueron importantes para detallar el futuro de la genómica tumoral, sirviendo como precursores de la clasificación histológica actual de muchos subtipos de cáncer. Otro científico notable, que unió las opiniones de Velpeau sobre la causa pro-

bable del cáncer con nuestro conocimiento actual, fue Theodor Boveri (1862-1915) (31). En un ensayo titulado *Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren* (El origen de los tumores malignos), Boveri propuso por primera vez el papel de las mutaciones somáticas en el desarrollo del cáncer basándose en observaciones sistemáticas realizadas en erizos de mar. Descubrió que fertilizar un solo óvulo con dos espermatozoides a menudo conducía a un crecimiento y división anómalos de células progenitoras, un desequilibrio cromosómico y la aparición de masas dependientes del tejido primario (32).

Mientras pequeñas piezas del rompecabezas del cáncer iban cayendo lentamente en su lugar, la verdadera naturaleza de la enfermedad, el código que gobierna su desarrollo, crecimiento y diseminación seguían siendo un misterio, y su tratamiento continuaba sien-

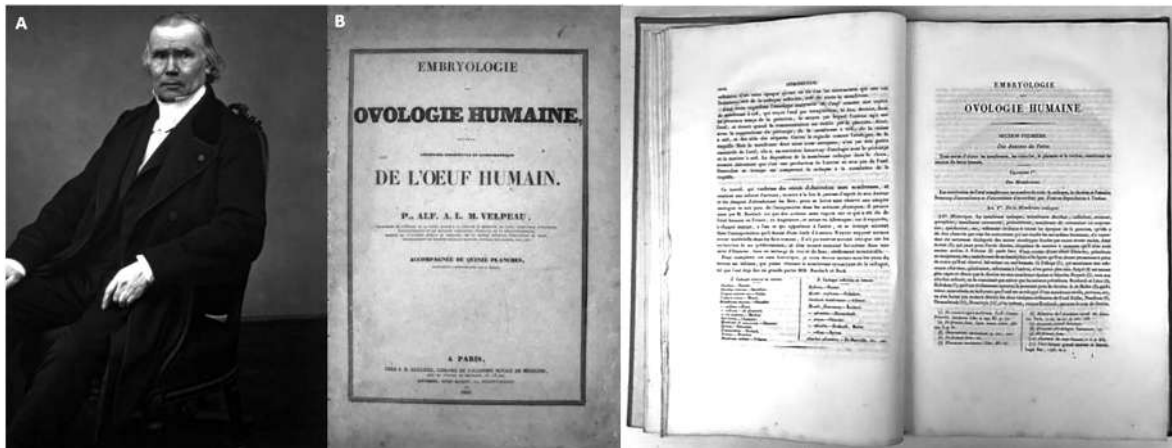
do esquivo e ineficaz. Al dirigirse a la Sociedad Médica de Massachusetts en 1860, Oliver Wendell Holmes (1809–1894) resumió el estado de la evolución de los medicamentos para ese momento de la siguiente manera: “Si toda la materia médica, como se usa ahora, pudiera hundirse en el fondo del mar, sería mejor para la humanidad y peor para los peces”. Este vacío alcanzó un cenit cuando Johannes Andreas Grib Fibiger (1867-1928) recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1926 por su descubrimiento del carcinoma de los espirópteros. En el discurso de presentación, el Decano del Royal Caroline Institute declaró: “Al alimentar ratones sanos con cucarachas que contienen larvas de espirópteros, Fibiger logró producir crecimientos cancerosos en el estómago de un gran número de animales. Por lo tanto, fue posible, por primera vez, transformar mediante un experimento células normales en células con todas las terribles propiedades del tumor” (33).

Buena parte de los descubrimientos más significativos de la naciente oncología se hicieron al ocaso del siglo XIX. En 1842 Crawford W. Long descubrió la anestesia (1815-1878), en 1867 Joseph Lister (1827-1912) detalló la utilidad de la asepsia, que junto con el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas, el advenimiento de antibióticos, y diversas mejoras médicas permitieron a la cirugía propulsar la vanguardia del tratamiento del cáncer en etapa temprana mejorando las tasas de curación. Asimismo, el descubrimiento de los rayos X en 1895 por Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923), del uranio por Henri Becquerel (1852-1908), y del radio y polonio por Marie Sklodowska - Curie (1867-1934) y su esposo Pierre Curie (1859-1906) (34), marcaron el comienzo de la radiología diagnóstica y terapéutica moderna, eventos que generaron expectativas sobre un tipo de tratamiento más exitoso. Pronto se descubrió que la curieterapia causaba irritación de la piel y caída del pelo, por lo que los rayos X se utilizaron para tratar varias afecciones tumorales, en especial de la piel. A J. Voigt se le atribuyó su uso en un paciente con cán-

cer nasofaríngeo, y V. Despeignes (1866-1937) merece también el crédito de haber controlado un cáncer gástrico con rayos X (35).

Durante la primera parte del siglo XX, la introducción de múltiples herramientas de investigación innovadoras permitió explorar sistemáticamente nuevas y antiguas hipótesis sobre el origen y la naturaleza del cáncer, lo que condujo a un progreso incremental en distintos frentes. Por ejemplo, la convicción de Percivall Pott del vínculo entre el alquitrán y el cáncer en los deshollinadores fue confirmada en 1915 por el asistente de Katsusaburo Yamagiwa (1863-1930), Koichi Ichikawa, quien pudo inducir un carcinoma de células escamosas en las orejas de conejos pintadas crónicamente con alquitrán de hulla. Del mismo modo, Peyton Rous (1879-1970) confirmó la relación entre los virus y el cáncer al generar tumores en pollos sanos inyectados con un filtrado libre de células y bacterias proveniente del tumor de un ave enferma, un experimento que recuerda al de Peyrilhe, más temprano. En su informe de 1910, Rous no hizo afirmaciones sobre la naturaleza del agente oncogénico transmisible, por lo que sus hallazgos fueron rechazados por gran parte del establecimiento médico, ya que desafiaban la visión predominante de la herencia genética del cáncer, descripción que le condenó al ostracismo durante muchos años. Su trascendental descubrimiento, ahora conocido como el virus del sarcoma de Rous, fue reconocido 50 años después cuando ganó el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1966 (36). Asimismo, se estableció la carcinogenicidad de la radiación ionizante, solar y ultravioleta, y de numerosos agentes ambientales (radón), productos industriales (asbestos), y de una lista creciente de productos de consumo (tabaco) (17).

Las grandes guerras del siglo XX cambiaron la historia natural de la investigación en cáncer. Alfred Gilman Sr. (1908-1984) y Louis S. Goodman (1906-2000) evaluaron el potencial terapéutico de la mostaza nitroge-



**Figura 6A.** Alfred-Armand-Louis-Marie Velpeau (1795-1867) fue un anatomista y cirujano francés que nació en un pueblo cercano a Tours. Fue estudiante y trabajó junto a Pierre Bretonneau. Durante sus primeros años de experiencia trabajó como cirujano en diversos hospitales de París. En 1833 Velpeau sucedió a Alexis de Boyer como presidente de la clínica de cirugía de la Universidad de París, una posición que mantuvo hasta su muerte. Fue un cirujano de renombre por sus conocimientos en cirugía anatómica y publicó alrededor de 340 títulos de cirugía embriología anatomía y obstetricia. En 1827 Velpeau fue el primer médico que descubrió la leucemia mieloide aguda. **B.** Tratado de embriología y ovología donde Velpeau hizo un símil entre las células de la placenta y las tumorales. Su trabajo original sobre embriología humana fue muy bien recibido y pasó por dos ediciones en Francia, dos en Alemania y también se publicó en Italia.

nada (donde el átomo de azufre del gas mostaza se sustituye por un átomo de nitrógeno), confirmando en sus estudios iniciales la toxicidad de este último para las células sanguíneas de los conejos, y su actividad antitumoral en ratones xenotrasplantados con tumores linfoides. Estos resultados alentadores llevaron al primer uso experimental de la mostaza nitrogenada en “JD”, un inmigrante polaco de 48 años con linfoma refractario. Al parecer, en agosto de 1940, JD había desarrollado una lesión amigdalina acompañada de adenopatías submandibulares y cervicales de rápido crecimiento. Una biopsia ganglionar reveló la presencia de un linfoma, hallazgo por el que fue referido al Centro Médico de la Universidad de Yale en febrero de 1941. JD “Se sometió a radiación de haz externo durante 16 días consecutivos con una reducción considerable del tamaño del tumor y una mejoría de sus síntomas. Sin embargo, en junio del mismo año, requirió cirugía para extirpar algunos

de los nódulos cervicales y se sometió a varios ciclos más de radiación para reducir el tamaño de los tumores residuales. Al final del año dejaron de responder y se habían extendido a la axila. En agosto de 1942 JD sufría de dificultad respiratoria, disfagia y pérdida de peso, y su pronóstico parecía desalentador”. Habiendo agotado lo que entonces era el tratamiento estándar del linfoma, Gilman, Goodman y Gustaf Lindskog (1903–2002), ofrecieron a JD la mostaza nitrogenada como tratamiento experimental. “A las 10 de la mañana del 27 de agosto de 1942, JD recibió su primera dosis de quimioterapia registrada como 0,1 mg kg-1 del “químico linfocida” de origen sintético. Esta dosis se basó en estudios de toxicología realizados en conejos. Recibió 10 inyecciones intravenosas diarias, y se observó una mejoría sintomática después del quinto tratamiento. La biopsia que siguió a la finalización del tratamiento no reveló de manera notable ningún tejido tumoral, y pudo comer y mover la cabeza sin



dificultad. No obstante, a la semana siguiente, su recuento de glóbulos blancos y plaquetas disminuyeron provocando hemorragia gingival que requirió soporte transfusional. Para el día 49 del tratamiento los tumores habían reaparecido y se reanudó la quimioterapia con un ciclo de “linfocidina” de 3 días, teniendo una respuesta marginal y posteriormente la muerte. Esta fue, para la historia, la primera vez que se utilizó la quimioterapia (37). Durante el período 1949-1955, se comercializaron la mecloretamina, el etinilestradiol, la trietilenmelamina, la mercaptopurina, el metotrexato, y el busulfán. Desde entonces, el desarrollo de mejores tratamientos ha permitido mejorar el pronóstico y la calidad de vida de quienes padecen cáncer.

A principios de la década de 1950, la tasa general de curación de la enfermedad fue del 33%. En 1976, la mitad de todos los pacientes con cáncer sobrevivieron más de 5 años después del diagnóstico. En 2005, cerca de dos tercios estaban vivos 5 años después de documentar la enfermedad. En la actualidad, cerca del 72% de los pacientes logran largas supervivencias gracias a la introducción de la secuenciación, oncología de precisión (terapias blanco dirigidas), inmunoterapia, terapia celular, y otros. A partir de cura del primer tumor sólido con quimioterapia (Roy Hertz y Min Chiu Li, 1953), la investigación clínica y de transferencia en cáncer no tiene fronteras.

Esta edición especial de la revista Medicina explora en profundidad los innumerables cambios que ha sufrido la historia del cáncer a partir de 1950, y recuerda el papel de un sinnúmero de gigantes.

## Referencias

1. Foucault M. El nacimiento de la clínica: una arqueología de la mirada médica. México, DF: Siglo XXI editores; 1966.
2. Castillo-Sepulveda J. Oncología y Ontología. En: Tirado-Serrano F. ed por. Oncología y Ontología: un análisis semiótico material del cáncer. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2012. p. 1-233.
3. Hipócrates. Aforismos. Tratados Hipocráticos . Madrid: Ed. Gredos; 1983.
4. Keil H. The historical relationship between the concept of tumor and the ending -oma. Bull Hist Med. 1950;24(4):352-77.
5. Galeno. La Bilis Negra. En: Ruiz A. ed. Por. Obras de Galeno. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires; 1947. p. 113-37.
6. Gourevitch D. Reinventing Hippocrates (book review) by David Cantor, ed. Reinventing hippocrates. The history of medicine in context. Bull Hist Med 2003;77:1418-19.
7. Patiño JF, Notas sobre Hipócrates. Universidad de los Andes, SICUA, 2005.
8. Patiño JF. El juramento hipocrático. Rev Colomb Cir. 2005;20(2):2-5.
9. Full Text of “De Medicina” [Internet]. Warchive.org.2020 [consultado 1 noviembre 2020]. Disponible en: [http://www.archive.org/stream/demedicina02celsuoft/demedicina02celsuoft\\_djvu.txt](http://www.archive.org/stream/demedicina02celsuoft/demedicina02celsuoft_djvu.txt)
10. Kühn CG. Claudii Galeni Opera Omnia. Leipzig: C. Knobloch, 1821. Reprinted in facsimile by rpt. Hildesheim: Georg Olms, 1964-5. (Greek, Latin trans.) Editio Kuchniana Lipsiae.
11. Hankinson RJ. The Cambridge companion to Galen. (Cambridge Collections Online) [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press.;2008.[consultado 14 octubre 2020]. Disponible en: <http://universitypublishingonline.org/cambridge/companions/ebook.jsf?bid=CBO9781139001908>
12. Nutton V. Galen, On my own opinions. Text, translation and commentary, CMG V.3.2. Berlin: Akademie Verlag, 1999.
13. Zervos S. Gynaekologie des aëtios. Leipzig: Fock, 1901.
14. Adams F. The Seven Books of Paulus Aegineta. Translated from the Greek with Commentary (Digitized version)[Internet]. London: Printed for the Sydenham Society, 1844. [consultado 01 noviembre 2020]. Disponible en: <https://archive.org/stream/sevenbooksofpaul02pauluoft#page/n7/mode/2up>
15. Hunt J. The pursuit of learning in the Islamic World, 610–2003. McFarland, 2005.
16. Haddad SI. Arabian contributions to medicine. Ann Med Hist. 1936;3:60–72.
17. Faguet GB. A brief history of cancer: age-old milestones underlying our current knowledge database. Int J Cancer. 2015;136(9):2022-36.
18. Andreae Vesalii Bruxellensis, scholae medicorum Pataviniae professoris, De humani corporis fabrica libri septem. Basiliae: Joannis Oporini (printer);1543.
19. Hamby WB, The case reports and autopsy records of Ambroise Paré. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1960.

20. Wolff J. The Science of cancerous disease from earliest times to the present. MA: Science History Publications, 1989.
21. Bett WR. Historical aspects of cancer. En: Raven RR, ed por. Cancer. London: Butterworth, 1957. 1–5 p.
22. Petit J-L. Oeuvres completes, Limoges, 1837. p 438 (cited in Wolf J. The Science of cancerous diseases from earliest times to the present). 1989, Sagamore Beach, MA: Science History Publications/USA, p 50.
23. Peyrilhe B. Dissertatio academica de cancro, Lyon, 1773 (cited in: Wolf J. The Science of cancerous diseases from earliest times to the present. 1989, Sagamore Beach, MA: Science History Publications/USA. p 54–5).
24. Pinell P. Naissance d'un fléau: histoire de la lutte contre le cancer en France (1890–1940), Editions Métailié, 1992.
25. Ramazzini B. De Moribus Artificum Diatriba. 1713. Birmingham, AL: Classics of Medicine Library; 1983.
26. Hill J. Cautions against the immoderate use of snuff and the effects it must produce when this way taken into the body.-Digital Collection – National Library of Medicine [Internet]. Collection.nlm.nih.gov. 2020 [consultado 01 noviembre 2020] Disponible en: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm.nlmuid-2166041R-bk>
27. Brown JR, Thornton JL. Percivall Pott (1714–1788) and Chimney Sweepers' cancer of the scrotum. Br J Int Med. 1957;14:68–70.
28. Broca PP. Mémoire sur l'anatomie pathologique du cancer. Bull Soc Anatom Paris 1850;5:45 et seq.
29. Virchow R. 1858 Die Cellularpathologie, 4a ed. Berlin: Hirschwald, 1871.
30. Harris H. The birth of the cell. New Haven: Yale University Press, 1999.
31. Bard L. Anatomie et classification des tumeurs. Paris: Masson, 1895.
32. Calkins GN, Boveri T. Zur Frage der Entstehung maligner tumoren. Science. 1914;40:857–859.
33. Peller S. Cancer research since 1900: an evaluation. New York: Philosophical Library, 1979.
34. Paschoff N. Marie Curie and the science of radioactivity. Oxford: Oxford University Press, 1996.
35. Wagener DJT. The history of oncology. AK Houten, Netherlands: Bohn Stafleu van Loghum (Springer Media), 2009. 125–8 p.
36. Rous P. A transmissible avian neoplasm (sarcoma of the common fowl). J Exp Med 1910;12:696–705.
37. Christakis P. The birth of chemotherapy at Yale Bicentennial Lecture Series: surgery grand round. Yale J Biol Med 2011;84:169–72.

**Recibido:** Noviembre 5, 2020

**Aceptado:** Noviembre 10, 2020

**Correspondencia:**

Andrés F. Cardona

[andres.cardona@clinicadelcountry.com](mailto:andres.cardona@clinicadelcountry.com)