

Breve evolución histórica del cáncer

Brief historical evolution of cancer

Alejandro Graña¹

RESUMEN

Se revisa la historia del cáncer desde tiempos remotos en la pre-historia, alcanzando la etapa de las civilizaciones más antiguas como Egipto, Grecia, Roma y Bagdad, mencionando las descripciones documentadas y tratamientos. Se resume también la evolución histórica de la medicina más cercana, en la Europa del siglo XIX, incidiendo en los descubrimientos que ayudaron al avance del tratamiento del cáncer entonces, como la cirugía, y pasos más recientes con el uso de la radioterapia y la quimioterapia, así como otras terapias de avanzada como las biológicas. Se recuerda además una breve historia de la cirugía y la cancerología en el Perú, concluyéndose finalmente que las expectativas del siglo XXI, de acuerdo a la evolución histórica, deberían incidir en la difusión educativa, el diagnóstico precoz, la accesibilidad a los servicios de cáncer y la disponibilidad amplia de los nuevos métodos de tratamientos avanzados para el mayor número posible de personas.

ABSTRACT

This review is about the history of cancer, since its appearance in pre-historic times and during ancient civilizations like Egypt, Greece, Rome and Bagdad, taking into account the documented descriptions of the disease and its treatments in antiquity. A more recent historic evolution of medicine and surgery is also reviewed, in reference to Europe during the XIX century, taking into account the scientific discoveries that contributed to the progress of medicine then, as well as cancer, with treatments like surgery and later, in the XX century, with radiotherapy and chemotherapy, as well as with modern and recent biological ones. A brief history of surgery and cancer in Peru is described, finally reaching the conclusion that the expectancies during the XXI century will probably reside in the diffusion of education in cancer, in early prevention and diagnosis, in the availability of specialized services, and in the accessibility to modern and advanced treatments for greater number of individuals.

Palabras clave: *Cáncer, historia, tratamiento*

Keywords: *Cancer, history, treatment*

Afiliaciones:

1, Asociación para la Historia de la Medicina Peruana

Autor para correspondencia:

Alejandro Graña Aramburú
Dirección: Malecón Armendariz 791, Miraflores
Teléfono: (511) 705-1400
Email: agrana19@gmail.com

Recibido el 6 de Mayo de 2015

Aceptado para publicación el 25 de Junio de 2015

INTRODUCCIÓN

Parece indiscutible que lo que conocemos hoy bajo el término genérico de cáncer ha existido siempre en el ser humano moderno, al menos con seguridad dentro del periodo de las civilizaciones en los últimos 5000 años, como lo atestiguan los hallazgos egipcios en el papiro de Smith y de Ebers.¹ Anterior a estas fechas aproximadas, no existe evidencia absoluta que los *Homo sapiens* de los últimos 200 000 años lo hayan padecido, aunque es de suponer que seguramente hace 40 000 años, en la época Cromagnon europea, existía tal condición, si se tiene en cuenta al menos la etiología genética. Es probable que a partir de la aparición de la agricultura y la domesticación de animales, entre 12 000 y 8 500 años atrás, cuando el *H. sapiens* tomó contacto cercano con las plantas y los animales, y mayor número de microorganismos, hayan aparecido ciertas formas de cáncer, considerando que la alimentación humana cambió radicalmente con nuevos granos, bayas y frutos; y con la ingesta de productos lácteos de la cabra, la vaca, el carnero, y tal vez de otros animales dentro de las 5 especies primariamente domesticadas.² Hay un

reciente hallazgo en el norte de Sudán, en un fósil de 3200 años de antigüedad, que muestra signos de metástasis, en especial en la escápula, considerado la documentación más antigua con respecto al cáncer.³ En total existen alrededor de 200 fósiles hallados que tienen alguna evidencia de haber padecido enfermedad maligna, algunos correspondientes al periodo pre-hispánico de México y Perú (CIMAC noticias, 2007).

EGIPTO, GRECIA, ROMA Y BAGDAD

El papiro egipcio más antiguo es el de Smith (1600 A.C.), actualmente recopilado en la Academia de Medicina de New York, es un documento que ilustra las afecciones de la época, describiendo 8 casos de úlceras o tumores removidos con el uso de un "cauterio" y posibles osteosarcomas. En el papiro de Ebers (1500 A.C.), lamentablemente perdido durante la segunda guerra mundial, hay una mayor descripción de lesiones tumorales con referencia a órganos afectados, como la piel, el estómago, el útero, el ano, y posiblemente la tiroides, así como relatos de extirpaciones quirúrgicas.^{1,4} También Hipócrates (Grecia siglo V), en su teoría de los

Graña

cuatro humores: flema, sangre, bilis amarilla y bilis negra, descrita en el *Corpus Hipocraticum*, relaciona los excesos y desequilibrios de los humores a estados como la melancolía y su posible relación con enfermedades, recomendando para el tratamiento de tumores el aceite de rosas y la extirpación quirúrgica. Hipócrates creó el término cáncer para designar los crecimientos malignos, palabra que significa cangrejo y sugiere el avance del proceso en todas direcciones.

Galeno, médico griego del siglo II, recomendó el cauterio y la cirugía para los crecimientos tumorales, a los que denominó “oncos”, que quiere decir “hinchazón”. Celso, en Roma, indicaba emplastos de miel, higos y col para esta condición, mientras el médico árabe Rhazes, siguiendo a Galeno, insistía en el empleo del cauterio y la cirugía. Todos conocieron la capacidad de recidiva que poseían ciertos crecimientos después de la ablación quirúrgica, complicación que era temida y con frecuencia considerada fatal.

EUROPA Y AMÉRICA

Hasta mediados del siglo XIX el tratamiento de tumores fue elemental en Europa, basado mayormente en la extirpación con técnicas muy rudimentarias. No existía disponibilidad de anestesia, ni asepsia alguna, y los resultados de inicio fueron desastrosos.^{1,4} Durante la edad media ciertas intervenciones quirúrgicas fueron posibles con la ayuda de la mandrágora y posiblemente del beleño egipcio, plantas somníferas que contienen escopolamina, atropina y hioscina, y también amenguan el dolor. Fue posible usar el tratamiento quirúrgico en algunas tumoraciones, pero el éxito resultaba casi siempre nulo por la infinidad de complicaciones y la remoción incompleta con la cirugía de entonces. La carencia de conocimientos científicos jugó un importantísimo papel, ya que no existían conceptos claros sobre la enfermedad ni sobre la patología para hacer una buena evaluación. La cirugía de la edad media se modernizó en el siglo XII, cuando Rogerio de Salerno escribió su tratado de *Práctica Chirurgiae*, describiendo el trato que debía darse a cada afección¹. Entonces las ideas con respecto a la etiología y al curso de los procesos mórbidos estaban ligadas a las creencias sobrenaturales o al merecimiento divino, y se careció de visión científica por un largo tiempo, hasta llegado el avance de mitad del siglo XIX, cuando Schann enunció su teoría celular y Virchow inició la histología patológica. La anatomía fue mayormente teórica por casi trece siglos, basada en los escritos de Galeno en el siglo II, enteramente en referencia a animales como el cerdo y el mono¹, lo cual dificultaba en extremo cualquier intervención quirúrgica. Recién en 1543, cuando Andrea Vesalius publica su *De Humanis Corporis Fabrica*, mostrando láminas de la anatomía humana procedente de cadáveres de ajusticiados, se tiene una mejor idea de las

estructuras anatómicas, que permitió mayor precisión para el médico o el artesano cirujano. La anatomía de Vesalius llegó recién al Perú con la fundación del Anfiteatro Anatómico de San Andrés por Hipólito Unanue, en 1792.⁵

Los descubrimientos médicos en la mitad del siglo XIX, como la anestesia por vapores de éter, empleados por William Morton, y del cloroformo por Young Simpson,⁶ así como la asepsia por lavado de manos debido a Ignaz Semmelweis y a Wendell Holmes, dieron el primer paso hacia el avance de la cirugía. La magna revelación que las infecciones se debían a microbios, demostrada por Louis Pasteur, y la aparición de la antisepsia con el fenol, iniciada por Joseph Lister,^{1,4} mejoraron radicalmente el avance quirúrgico en la segunda mitad del siglo.

Las primeras intervenciones mayores dentro del abdomen se refieren también al siglo XIX, cuando aparecieron cirujanos con atrevimiento y coraje extraordinarios. La cavidad abdominal era considerada muy peligrosa y su invasión terminaba casi siempre con la muerte debido a infección o hemorragia.⁷ Fue excepcional el caso de Ephrain McDowell que en 1809 intervino a una mujer con una gran tumoración ovárica en condiciones elementales. La operación se llevó a cabo sobre la mesa de la cocina de su casa en Kentucky y tuvo buen resultado, siendo repetida con éxito en más de tres ocasiones por el mismo cirujano.^{1,7} Desde entonces muchos médicos y anatomistas contribuyeron al progreso de la cirugía. James Douglas hizo la descripción de las referencias anatómicas del peritoneo e hizo posible su entendimiento y la mejor comprensión del progreso quirúrgico. Hubo investigadores extraordinarios como Theodore Billroth, pionero de la cirugía abdominal, o como Kocher que inició las intervenciones de la tiroides, que dieron un paso fundamental en el siglo. El cirujano Sims utilizó extensamente las suturas de plata para mejor sostén de los tejidos, contribuyendo al desarrollo de la técnica quirúrgica.

En 1894, William S. Halsted fue pionero en el uso de guantes de goma para las intervenciones quirúrgicas, que llegaron a Perú por Constantino T. Carvallo en 1899, junto con el primer aparato de rayos X.⁷ También Halsted fue pionero de la mastectomía radical en los EE.UU, aunque su técnica recomendaba la extirpación de ambas mamas, los ganglios y los músculos pectorales del lado afectado, siendo modificada más tarde por otros cirujanos. La mastectomía se había practicado en el pasado lejano en Egipto, con resultados no conocidos, y en Perú, durante la colonia, se solía hacer una operación de mastectomía para tratar el cáncer mamario o *Zaratán*, como se llamaba entonces, empleando la técnica europea de incisión en cruz, modificada por el cirujano francés J.L. Petit quien radicó y enseñó en Lima a fines del siglo XVIII.⁷

Graña

Otros investigadores en el siglo XIX contribuyeron notablemente al avance de la cirugía y por ende a los primeros avances para la terapia de cáncer. Notables en el aspecto de la ginecología fueron Freund en Alemania, quien practicó y estandarizó la técnica de la histerectomía total; Koeberle en Francia⁴, que ensayó modificaciones en la misma operación, y Schauta y Wertheim, en Viena, iniciando la operación radical para el cáncer del cuello uterino. El peruano Juvenal Denegri fue discípulo de Wertheim y trajo al Perú la operación radical de histerectomía, practicada en el hospital de Santa Ana, y más tarde realizó la primera gastrectomía radical por cáncer de estómago.⁸ Merecen ser recordados Constantino T. Carvallo, iniciador de la panhisterectomía, y Lino Alarco que realizó en Lima la primera ovariectomía exitosa en 1878, en el domicilio de la paciente, con uso de anestesia general por cloroformo y técnicas competentes de asepsia.⁷ En esa lejana época fueron apareciendo cirujanos que luego tomaron un gran papel en el siglo XX. Eduardo Bello, G. Gastañeta y C. Villarán, fueron los maestros de los primeros años del siglo en Perú, y propulsaron la cirugía general y de cáncer, así como la docencia y el nivel académico.^{7,9}

COMENTARIOS SOBRE EL SIGLO XX Y XXI

En el siglo XX se dio comienzo al tratamiento científico amplio del cáncer, ya no únicamente con la cirugía sino con otras terapias que se descubrieron. En los inicios del nuevo siglo surgió un enorme interés por los efectos biológicos favorables que podían obtenerse con el uso de los rayos X, descubiertos por Roentgen en 1895. Rápidamente siguió la aparición del radio (radium) con los trabajos de Marie Curie en 1898, y fue aislado en 1911. El uso de la radiación como terapia tomó gran impulso para empleo en diferentes enfermedades, en especial aquellas que afectan la piel, como el lupus y los epitelomas. Schiff y Freund reportaron éxito moderado al tratamiento del lupus facial, demostrando al menos alguna efectividad, aunque pronto se reconocieron efectos colaterales indeseables. Más tarde se orientó el uso de la radiación a enfermedades tumorales malignas. La Radioterapia ha avanzado mucho desde entonces y se han desarrollado técnicas modernas de mayor efectividad y menores reacciones adversas, constituyéndose en una ciencia indispensable para el tratamiento actual del cáncer, que incluye cáncer mamario,¹⁰ la braquiterapia o tratamiento de contacto con la zona tumoral,¹¹ y el uso de sustancias radioactivas como el yodo 131 para cáncer de tiroides. Paralelamente, el uso de las radiaciones en el diagnóstico de enfermedades neoplásicas ha tomado impulso, aportando técnicas muy modernas de diagnóstico como la mamografía avanzada, la tomografía axial computarizada (TAC) y el PETScan. Al diagnóstico por imágenes se ha sumado la ecografía o sonografía, aparecida en los años 60's, y más tarde la resonancia magnética, técnicas que no

utilizan energía radiante pero que permiten la exploración detallada de tejidos blandos.

Otro gran avance del siglo XX fue la aparición de la quimioterapia, originalmente inspirada en los efectos del gas mostaza durante la primera guerra mundial, que se utilizó al principio en linfomas. Más tarde se descubrieron los antifolatos, como el metrotexato, empleado en leucemias y luego en tumores placentarios como el coriocarcinoma.¹¹ Aparecieron otros fármacos derivados de *Catharanthus roseus* (antiguamente *Vinca rosea*), como la vincristina, y más adelante los taxanos. De gran valor resultaron los medicamentos en base al platino, cuyo prototipo es el cisplatino, de uso en crecimientos epiteliales malignos. Han tenido reciente aparición las antraciclinas, inhibidoras de la reproducción celular a nivel del ADN, así como los inhibidores de la tirosina-quinasa,¹² como el imatinib, para las leucemias, y el paclitaxel para cáncer de mama, pulmón, ovario y sarcoma de Kaposi.¹³ Los inhibidores del factor de crecimiento tumoral, tipo el erlotinib,¹⁴ son medicamentos de promesa para el control de cánceres en etapa avanzada, como el de páncreas y pulmón.

Los estudios sobre la estructura helicoidal del ADN iniciados por Watson y Crick en 1953 y el mapeo genético, revelaron finalmente el genoma humano en el siglo XXI. Esto permitió el inicio científico de la terapia hormonal en tumores sensibles como el de mama, reemplazando la castración quirúrgica de mediados del siglo XX. Los genes BRCA1 y BRCA2 se identificaron más tarde en los cromosomas 17 y 13 respectivamente, con especificidad para mama y otros como próstata, logrando un avance indiscutible. Se han logrado sintetizar por técnica recombinante, según el modelo del genoma, productos anti estrógeno como el tamoxifeno y el raloxifeno, así como inhibidores de la aromatasa, que hacen posible el bloqueo de la conversión andrógeno-estrógeno, evitando el estímulo sobre receptores específicos. La genética también ha permitido llegar al uso de proteínas inmunes, o anticuerpos monoclonales. Estos elementos obtenidos del suero de ratones, han llegado a sofisticarse hasta llegar a obtenerse anticuerpos humanizados de mucho mejor tolerancia y efectividad, como el moderno trastuzumab, usado para combatir el cáncer mamario, todo lo que ha servido enormemente, además, para favorecer la terapia adyuvante avanzada.¹⁵

En general, los tratamientos biológicos han representado un gran avance con el empleo de sustancias naturales como son los interferones (INFs), que pueden inducir una mejor respuesta del sistema inmune activando las células NK (natural killers) y las dendríticas. Las citoquinas, de otro lado, pueden provocar un refuerzo en los leucocitos, como la IL-2, que aumenta la producción de anticuerpos en los linfocitos Beta, incrementando su

eficiencia. Estas terapias se emplean en melanomas, sarcomas e hipernefomas. Se suman las perspectivas de las vacunas terapéuticas, portadoras de antígenos del propio tumor con el fin de estimular las células inmunes; la terapia con virus oncolíticos, aún en fase experimental, y la genética con introducción de ADN en células vivas para alterar el genoma, usando vehículos naturales como los virus.

Por último, el trasplante de médula ósea, arriesgada técnica que utiliza la extracción parcial y la reserva de la médula del propio paciente o de familiares inmunocompetentes, ha tenido resultados variables. Permite el uso masivo y potencialmente letal de quimioterapia, al punto que destruye la médula ósea, para luego trasplantar la que está en reserva y rescatar la competencia inmunológica del paciente. Su empleo se limita a linfomas y leucemias en estadios avanzados.

PERSPECTIVAS EN EL SIGLO XXI

La prevención y el tratamiento del cáncer no son únicamente un problema médico sino también social. Sin el apoyo de grandes instituciones y de centros sumamente especializados de investigación y terapia no sería posible manejar con precisión científica los innumerables casos de cáncer que se presentan anualmente en el mundo, que solo en EE.UU. supera el medio millón de pacientes. El cáncer mamario se presenta en alrededor de un millón de personas por año en el mundo y representa un 10% de las muertes por neoplasia. En Perú, el cáncer de estómago aparece en unas 5000 personas anualmente, a más de otros de alta incidencia como pulmón y próstata, y alrededor de 15 000 fallecimientos por cáncer de mama y cérvix uterino. Pese a que existen cerca de 200 variedades de cáncer, aquellos de pulmón, mama, cérvix, estómago y colon posiblemente representen más de la mitad de las incidencias anuales, y su control está centrado en la prevención y la detección temprana. En la actualidad están en uso las tecnologías de punta para el diagnóstico y el tratamiento.¹²

La creación de instituciones ejemplares y de alta eficacia, como el NCI (*National Cancer Institute*) en los EE.UU., que precisamente vigila el amplísimo espectro de las enfermedades neoplásicas a varios niveles y está dirigido a médicos y a la población general, utiliza la propaganda racional y favorable, la explicación coherente del problema, las estadísticas, la investigación, el control del tabaco, la alimentación preventiva y los tratamientos actualizados, y es una herramienta utilísima para el control del cáncer en el presente siglo. También los centros médicos de alta especialización que prestan servicios en todo el mundo, como son típicamente en EE.UU. el *MD Anderson* y el *Columbia Sloan Presbyterian*, reflejado en Perú por el INEN, deben encargarse de la cancerología en general y sobre todo aquella de gran competencia y eficiencia. El gran reto social en

el presente siglo radica en la esperanza de la investigación, pero también en que la información dirigida llegue a la gran población y pueda traducirse en una detección precoz, poniendo a disponibilidad servicios de alta especialización con el fin de subvenir la creciente demanda a lo largo de todos los pasos en la solución del problema del cáncer.

Ya desde 1914, en Perú, el Dr. Eduardo Bello manifestó inquietud por el problema creciente del cáncer cervical y propuso alguna forma de detección y el sometimiento de los pacientes a tratamiento quirúrgico.⁷ Luego de la fundación de la Sociedad Peruana de Cirugía en 1919, su presidente Constantino T. Carvallo propuso la lucha contra el cáncer, quedando el Dr. J.J. Mostajo encargado de iniciar tal campaña, cuyas bases aparecieron en 1921.⁷ Hacia 1940 se fundó la Academia Nacional de Cirugía, inicialmente liderada por el Dr. Fortunato Quesada,⁹ que empezó a regir mejor el curso de la cirugía y eventualmente el de la cancerología.

En 1939, en virtud a la ley 8892, se creó el Instituto Nacional del Cáncer, con fines preventivos y terapéuticos, iniciándose una residencia médica especializada hacia 1950. En 1952 la institución pasó a llamarse Instituto de Radioterapia, para casi inmediatamente ser cambiado por el de Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), quedando su eficiente control a cargo del Dr. Eduardo Cáceres Graziani, que también fue presidente de la Academia Nacional de Cirugía entre 1966 y 68. El INEN fue calificado en 1960 por la OEA como institución elegible para la enseñanza del cáncer.¹⁶

En 1983 se inauguró un moderno local para el INEN cuando ejercía la presidencia de la República el arquitecto Belaunde Terry, que tomó poco después la condición de instituto especializado y desconcentrado del Ministerio de Salud, terminándose finalmente la infraestructura en 1988, bajo el mandato del presidente Alan García Pérez y quedando la dirección de la institución bajo la égida del Dr. Luis Pinillos Ashton. Entre los logros científicos del INEN cabe mencionar la educación médica continuada y la elaboración del primer Registro Nacional de Cáncer. Recientemente aparecieron otras instituciones privadas dirigidas al diagnóstico y tratamiento del cáncer, siendo la primera Oncosalud, fundada por médicos especializados del INEN, y orientada en especial al servicio de las clases medias que podían lograr asegurarse y recibir una atención esmerada y de excelencia.¹⁶

El cáncer es un estado patológico que requiere al menos de dos elementos indispensables para generar su aparición, uno intrínseco y otro extrínseco. Es decir, deben existir factores etiológicos dentro del propio organismo, tales como

genes transmitidos mutaciones genéticas, “translocaciones” cromosómicas, alteraciones hormonales, cambios funcionales, o incompetencias inmunológicas del sistema defensivo. Pero también se requiere que el intercambio con el medio ambiente proporcione elementos biológicos específicos, como es el caso del VPH (virus del papiloma humano) o del *Helicobacter pylori*;¹⁷ sustancias químicas de extenso uso, como el tabaco; radiaciones; alteraciones del equilibrio nutricional como la alta ingesta de grasas saturadas, excesos proteicos, uso indiscriminado de productos lácteos o comidas industrializadas.

Cabe preguntarse cuáles son y cuáles podrían ser los factores futuros que influyen en la aparición del cáncer en la vida moderna e identificarlos con propiedad, teniendo en cuenta su significado biológico y filosófico. Definitivamente se ha determinado que el tabaco es directamente responsable de más de 400 000 muertes anuales en los EE.UU. y no únicamente por cáncer pulmonar. Deben mejorarse aún más las políticas de propaganda preventiva y de detección, ajustándose a las necesidades de la época. En cuanto a los factores nutritivos, la reducción de la ingesta de grasas saturadas, de sal y de exceso de proteínas de origen animal y productos industriales, así como el aumento del consumo de frutas, es probablemente de importante significación en la prevención primaria, en especial en lo referente a neoplasias como las de estómago, colon y mama. No obstante, nadie conoce de cierto cual debiera ser la verdadera alimentación del *Homo sapiens*, desvirtuada con seguridad en los últimos 5000 años con la aparición de agricultura, de las civilizaciones, y más recientemente con el uso de químicos y procesos físicos en las industrias alimentarias. En el caso de las etiologías virales, como el VPH, podrá seguirse con seguridad la búsqueda de mejores vacunas y de mejor manejo para los casos en estadios avanzados, como en el cáncer del cérvix uterino,¹⁸ así como otros elementos biológicos como los hormonales en órganos como la mama, y la valoración genética BRCA1 Y BRCA2¹⁹ y de las metástasis.²⁰

El constructivismo filosófico, basado en la visión de la experiencia, ve la enfermedad como parte del proceso evolutivo del hombre, como un elemento desequilibrante que puede llegar a ser fatal, aunque al mismo tiempo le concede un papel selectivo en la supervivencia, señalando su rol en la inmunidad y en el reto cultural por descubrir los orígenes y el tratamiento específico. Por tanto, en la propia enfermedad estaría la clave para contrastarla, como la elaboración de vacunas o terapias que refuerzan el sistema inmune.

Con respecto a los aproximadamente 50 millones de personas que mueren anualmente en el mundo por causa de enfermedades, cabría preguntarse cuál será el extenso papel que cumplirá la cancerología

en el siglo XXI. Deberá incluirla insistencia en la investigación dirigida, la mejora en los tratamientos biológicos y en las vacunas, así como el acceso amplio a la información a los menos pudientes, a los servicios de detección temprana y a las diversas formas de terapia actualizada, por costosas que sean. De esta manera será posible subvenir mejor la ocurrencia natural de la enfermedad, tal vez hasta lograr su control definitivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robinson V. The Story of Medicine. New Home Library, 1944. p.16-20.
2. Diamond J. Evolution, consequences and future of plant and animal domestication. 2002. Nature 418:700–707
3. Binder M, Roberts C, Spencer N, Antoine D, Cartwright C. On the Antiquity of Cancer: Evidence for Metastatic Carcinoma in a Young Man from Ancient Nubia (c. 1200BC). 2014. PLoS ONE 9: e90924
4. Fielding G. An introduction to the History of Medicine: with medical chronology, suggestions for study and biographic data. Philadelphia W.B. Saunders; 1921.p1913-899.
5. Paz Soldan CE. Himnos a Hipólito Unanue. IMS, UN-MSM, Lima; 1955. p.62-183.
6. Robb S. Victory Over Pain, A History of Anesthesia. Bull Med Libr Assoc. 1947; 35: 385.
7. Alayza F. Historia de la Cirugía en el Perú. Lima: Edit. Monterrico; 1992. p.144-145, 325-329.
8. Velásquez UM. Lima a fines del siglo XIX. Perú: Edit. Universitaria; 2008. p.162-173.
9. Vidal J. Visión Histórica de la Academia Peruana de Cirugía (1850-2009). Lima: REP SAC, 2008.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of Radiotherapy after breast conserving therapy on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death, meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomized trials. Lancet. 2011; 378:1707-16.
11. Corscaden JA, Gusberg SB. Corscaden's Gynecologic Cancer. 4° Ed. EEUU: Williams & Wilkims; 1970.
12. Weisberg E, Manley P, Mestan J, Cowan-Jacob S, Ray A, Griffin JD. AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. Br J Cancer 2006; 94:1765-9.
13. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez E, Saphner T. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N England J Medicine. 2008; 356:1663.
14. Steins M, Thomas M, Geissler M. Erlotinib. Recent Results Cancer Res. 2014; 201:109-23.
15. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, et al: Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy in women with early breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 980-91.
16. INEN. Perú. Ministerio de Salud. Reseña Histórica . Disponible en: <http://www.inen.sld.pe/portal/institucional/resena-historica.html>
17. González-Carbajal M. El problema de la erradicación del *Helicobacter Pylori*, la infección más difundida en el mundo. Rev Cubana de Med Gen integr. 2002; 18: 180 -182.
18. Heráclio SA, Schettini J, Oliveira ML, Souza AS, Souza PR, Amorim MM. High resolution anoscopy in women with cervical neoplasia. Int J Gynaecol Obstet. 2015; 128: 216-219.
19. Petrucelli N, Daly MB, Feldman GL. Hereditary breast

Graña

- and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2. *Genet Med.* 2010; 12: 245-59.
20. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormonal agents on survival in a population based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007; 110:973-9.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>