

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y  
CIRUGÍA DE ANDALUCÍA ORIENTAL

## **El cáncer de mama**

**Las visiones de la enfermedad a  
lo largo de la historia. Su relación  
con el diagnóstico y el tratamiento**

DISCURSO LEÍDO

EL DÍA 7 DE NOVIEMBRE DE 2014

EN SU RECEPCIÓN PÚBLICA

POR EL ILMO. SR.

D. EMILIO ALBA CONEJO

Y CONTESTACIÓN DEL ILMO. SR.

D. EDUARDO DE TERESA GALVÁN



GRANADA

2014



## ❖ INDICE ❖

DISCURSO DEL ILMO. SR. D. EMILIO ALBA CONEJO	pág. 5
-------------------------------------------------	--------

---

Salutación y agradecimientos.	pág. 7
-------------------------------	--------

---

El cáncer de mama. Las visiones de la enfermedad a lo largo de la historia. Su relación con el diagnóstico y el tratamiento.	pág. 11
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------

---

Introducción	pág. 11
--------------	---------

---

La importancia de la enfermedad. Su incidencia y su mortalidad	pág. 12
-------------------------------------------------------------------	---------

---

La actitud de las mujeres hacia la mama como origen de la visión científica del cáncer.	pág. 13
-----------------------------------------------------------------------------------------------	---------

---

La visión médica de la enfermedad hasta el siglo XIX.	pág. 14
----------------------------------------------------------	---------

---

La visión de Halsted. La primera teoría científica de la enfermedad.	pág. 17
-------------------------------------------------------------------------	---------

---

La radioterapia. Un actor nuevo en el mundo de Halsted y sus descendientes. La cirugía conservadora en la glándula y en la axila.	pág. 18
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------

---

Los Programas de Diagnostico Precoz. Los resultados y enseñanzas de la mamografía de cribado.	pág. 20
-----------------------------------------------------------------------------------------------------	---------

---

---

Las teorías de Bernard Fisher; una  
recuperación de la visión galénica de la  
enfermedad.      pág. 22

---

Los heterodoxos entre Halsted y Fisher:  
Baum, Retsky y Demicheli, la cirugía como  
un Dios Jano.      pág. 24

---

La biología comienza a dominar el  
tratamiento. El receptor estrogénico y el  
oncogén HER2.      pág. 25

---

Los subtipos intrínsecos y la segmentación  
de la enfermedad.      pág. 28

---

La frontera. Que podemos esperar del  
futuro inmediato.      pág. 31

---

**Bibliografía**      pág. 33

---

**CONTESTACIÓN DEL ILMO. SR. D. EDUARDO  
DE TERESA GALVÁN**      pág. 37

---

DISCURSO DEL ILMO. SR.

D. EMILIO ALBA CONEJO



## SALUTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS

**E**xcelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía oriental, Ilustrísimos Sres. Académicos, Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades, amigos, compañeros, Señoras y Señores.

Hoy es un día solemne para mí. Un día en el que voy a leer el discurso de recepción preceptivo para el ingreso en la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental. Una institución cuyo origen data de 1757, más de 250 años en un mundo que sería irreconocible para sus fundadores. Una institución nacida históricamente en una época donde la Ilustración devenía como la fuerza intelectual que iba a transformar la sociedad existente hasta ese momento e iba a modelar intelectualmente las sociedades modernas tal como las conocemos hoy día. La Academias en general, y la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental en particular, fueron junto con otras instituciones civiles como los Ateneos, donde surgieron, se contrastaron y se decantaron las ideas motrices de las sociedades modernas. Unas sociedades donde las cotas de bienestar, libertad y dignidad alcanzada por las personas no ha tenido parangón a lo largo de toda la existencia de la humanidad. Y aunque en este mundo hipertecnificado pueda parecer que instituciones como ésta están obsoletas, a mi juicio siguen teniendo el mismo valor que han tenido siempre y quizá algún valor añadido adicional como instituciones nodrizas de reflexión y conocimiento. En una época como la nuestra en la que como teorizaba el filósofo húngaro George Lukacs se está produciendo un asalto a la razón desde múltiples puntos de vista, instituciones como en la que nos encontramos ahora mismo son, deben ser y tienen la responsabilidad de ser un foco de pensamiento ilustrado moderno que contribuya a construir una sociedad más digna en todos los aspectos, especialmente en el aspecto de las ideas.

Y si la Academia nació con el espíritu ilustrado, su historia es la historia de los últimos 200 años de medicina en Granada y más recientemente de sus provincias limítrofes. Un cuadro que retrata el devenir de la ciencia médica en nuestra región, de sus aportaciones contribuciones al conocimiento general de la medicina en sus diferentes campos.

Estos motivos son los que hacen para mí que este acto sea un acto solemne. La solemnidad que cualquier persona percibe al comparar la brevedad y particularidad de una vida aislada y una aportación científica personal en relación con una institución centenaria y con un colegio de miembros que han aportado una cantidad ingente de conocimiento previo. Por tanto es para mí un honor y un privilegio formar parte de esta institución y manifestar mi absoluta disposición a colaborar en todo aquello que se me encomiende y, en lo posible, a contribuir en el necesario intercambio de ideas y en la aportación del conocimiento nuevo que esté a mi alcance.

Y en momentos como este es cuando cualquier persona se pregunta acerca de las causas que han motivado la proposición para ser miembro de una institución como la Real Academia de Medicina. Dejando aparte los méritos personales, ya que son unos méritos que han de juzgar los demás porque uno es muy mal juez de sí mismo, no hay más remedio que reflexionar sobre los méritos colectivos de aquellos que nos han guiado, enseñado y ayudado a llegar hasta aquí. Y cuando uno reflexiona con cuidado sobre este punto se sorprende de cuantas personas uno es deudor en mayor o menor medida. Sería un ejercicio dilatado y tedioso para ustedes nombrarlos a todos, pero es de justicia nombrar aunque sea brevemente a algunos de ellos que recuerdo de una forma especial. Mi primera maestra cuando yo era un niño en mi Archidona natal, Sor Manuela una hermana del Sagrado Corazón de Jesús, mi profesor de Filosofía en el Bachillerato, D. Antonio Cabo y ya en el tiempo de mi formación



como oncólogo médico, la Dra. Carmen Alonso, oncóloga del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo que me enseñó gran parte de lo que sé sobre el cáncer de mama y me inculcó la inquietud investigadora en este campo. Y más tardíamente quiero expresar mi reconocimiento al Dr. Jose Miguel Laín, aquí presente, porque cuando tuvo que decidir apostó por el desarrollo de la oncología médica en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria donde he desarrollado casi toda mi carrera profesional.

Y en lo personal reconocer profunda e íntimamente a todas las personas que han hecho que haya llegado hasta aquí como la persona que soy. Mis padres que se esforzaron y me guiaron hacia el camino de la vida adulta, mis amigos, aquí presentes también, que son el soporte de la vida diaria y como no a Lola, mi mujer, que durante prácticamente toda mi vida ha sido mi sabia y amorosa compañera. Y mis hijos que casi cada día me enseñan lo nuevo, y me confrontan con las nuevas formas de ver la vida.

Y para finalizar mostrar mi agradecimiento a los Ilustres Académicos que apadrinaron mi candidatura, los Dres. Joaquin Fernández-Crehuet Navajas, Miguel Angel Arráez Sánchez y Ramón Gálvez Vargas, y a los que me aceptaron. Y como no al Ilustre Académico, compañero y amigo D. Eduardo de Teresa Galván encargado de la contestación de mi discurso de aceptación, al que admiro y aprecio a partes iguales. Y sin más, paso a pronunciar ante ustedes el discurso: " El cáncer de mama. Las visiones de la enfermedad a lo largo de la historia. Su relación con el diagnóstico y el tratamiento."





# **EL CÁNCER DE MAMA. LAS VISIONES DE LA ENFERMEDAD A LO LARGO DE LA HISTORIA. SU RELACIÓN CON EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO.**

## **Introducción**

Las enfermedades son alteraciones de la salud que afectan a las personas y dependiendo de su gravedad y de las circunstancias sociales, afectan también a la sociedad que las alberga. Las enfermedades infecciosas, con las que han convivido los humanos desde los albores de la especie, son el ejemplo a lo largo de la historia de enfermedades frecuentes y con un gran impacto sobre la salud individual y colectiva. Baste nombrar enfermedades como la diarrea aguda, la neumonía, la peste bubónica, la tuberculosis o la malaria, para comprender el impacto de estas sobre los individuos y sociedades a lo largo de las diferentes localizaciones geográficas y los diferentes periodos históricos. Sin olvidar sus repercusiones en cómo los médicos han enfocado las enfermedades y en cómo estas sociedades han organizado la asistencia médica. Hoy día las enfermedades infecciosas clásicas no son problemas generalizados de salud, al menos en lo que difusamente llamamos el mundo desarrollado. Sin embargo han sido sustituidas por otro tipo de patologías infecciosas, fundamentalmente de origen vírico, que también plantean importantes retos de salud tanto a nivel del individuo como de la sociedad.

De todas formas, conforme los niveles de pobreza han ido disminuyendo progresivamente en casi todos los lugares del mundo, hemos asistido a una transición epidemiológica en la que la importancia de las enfermedades infecciosas agudas ha sido sustitui-

da gradualmente por enfermedades relacionadas con el envejecimiento y con los hábitos de vida. Esta transición epidemiológica ha cambiado radicalmente la manera como enfermamos en el mundo moderno en el que vivimos actualmente, con la sustitución, como problema de salud y como problema en el imaginario social, de las antes omnipresentes enfermedades infecciosas por enfermedades crónicas como son las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

La literatura, siempre un fiel reflejo de las claves del pensamiento de las sociedades, nos enseña que la visión romántica de las enfermedades infecciosas en el siglo diecinueve que destila "La dama de las camelias" de Alejandro Dumas sería totalmente extraña en nuestro mundo actual. Un mundo que entiende como más propia, la visión humorística (negra) y desesperada de Philip Roth en "Némesis" y "Sale el espectro" con su especial recreación de un paciente anciano que sufre cáncer de próstata.

Y entre este pletórico grupo de enfermedades que denominamos con una sola y única palabra, cáncer, yo voy a hablar hoy de uno de los tumores más frecuentes, uno de los de mayor repercusión clínica y sin duda alguna, el de mayor repercusión social en el sentido amplio de la palabra. Me voy a referir al cáncer de mama.

## **La importancia de la enfermedad. Su incidencia y su mortalidad.**

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres. Las cifras cercanas nos dan una idea numérica de esta percepción subjetiva que todos tenemos en mente por la frecuente presencia de la enfermedad en familiares y amigas. En España se diagnostican cada año 27.000 nuevos casos de cáncer de mama. En Andalucía son aproximadamente unos 6.000 nuevos casos cada año. La inci-

dencia de la enfermedad aumentó de forma importante, hasta casi duplicarse, entre los años 70 del siglo pasado y el año 2000, y a partir del cambio de siglo, por motivos no bien conocidos, comenzó a descender hasta cifras similares a las observadas a mediados de los años 90. La edad media del diagnóstico de la enfermedad en España es 62 años, pero el cáncer de mama es el responsable de casi el 40% de los tumores que aparecen en las mujeres entre los 20 y los 64 años. A partir de esa edad, disminuye su frecuencia relativa, aunque siempre es el primer diagnóstico de cáncer en números absolutos. Afortunadamente la mortalidad es más baja. Cada año mueren en España a consecuencia de la enfermedad aproximadamente 6200 mujeres, dos mil quinientas de ellas en Andalucía. La mortalidad ha bajado de forma lenta pero ininterrumpida desde mediados de los años 90, y hoy día según los datos de EURO CARE 5, en España se curan el 82% de las pacientes, una cifra que está en la media de la obtenida en el conjunto de la Unión Europea. No obstante sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres y la primera causa absoluta de muerte en mujeres entre 45 y 60 años. Por tanto del cáncer de mama podemos concluir que es una enfermedad frecuente y grave, siendo estos los fundamentos objetivos de su gran repercusión social. Pero como veremos a continuación esta importancia objetiva es sólo una de las causas de su importancia en el imaginario colectivo de las mujeres modernas.

## **La actitud de las mujeres hacia la mama como origen de la visión científica del cáncer**

La actitud de las mujeres hacia la mama ha sido una fuerza dominante a través de todas las culturas asociada a importantes efectos culturales y artísticos, a menudo con lecturas mágicas, que sin embargo han

estado profundamente enraizadas en el conocimiento no reglado de los pueblos acerca de cuestiones primigenias. La mama femenina ha sido asociada universalmente a un símbolo de belleza. En el arte, la literatura, el teatro, el cine y la publicidad la mama femenina ha sido glorificada. Desde el Paleolítico temprano la mama ha sido representada de forma generosa y presumiblemente repleta de leche simbolizando claramente su función biológica. Probablemente la mama como órgano en el que asienta la lactancia un proceso fundamental de la vida en los mamíferos devino evolutivamente en un símbolo cultural de belleza. Como en otras tantas cuestiones las raíces últimas de la cultura se hunden en la biología. Esta percepción de la mama por la sociedad, especialmente por las mujeres, ha tenido una importancia cada vez más grande en cómo se ha enfocado científicamente el cáncer de mama.

## **La visión médica de la enfermedad hasta el siglo XIX**

La primera descripción documental del cáncer de mama se encuentra en el papiro de Edwin Smith originalmente escrito entre el 3000-2500 aC. Aunque su autor es desconocido, se piensa que se trata de un maestro del conocido médico egipcio Imhotep. JH Breasted que fue director del Instituto Oriental de la Universidad de Chicago, que tradujo y comentó el papiro, afirma que en este, se describen por primera vez ocho casos de tumores de la mama:

“Si examinas a un paciente con un bulto en la mama, que la ocupa en su totalidad, no está caliente, no tiene fiebre ni granulación ni secreción de líquido, entonces es un caso de cáncer. No hay tratamiento”

En contraposición a los tumores de causa infecciosa en los que se recomendaba cauterización, en caso de tumores malignos la aproximación era totalmente nihilista, desaconsejando cualquier tipo de tratamiento. En algunas circunstancias el nihilismo terapéutico en relación al cáncer en general se ha mantenido hasta tiempos relativamente recientes.

En la antigua Grecia, Herodoto describe el caso de la princesa Atossa, que fue curada de un tumor mamario por el médico Demócedes, aunque no queda claro en su texto si se trataba de un tumor maligno. Hipócrates, el padre de la medicina, no hizo mención extensa del cáncer de mama en su obra, aunque recomendaba no llevar a cabo tratamientos activos en esta enfermedad porque aceleraban el proceso evolutivo. Sin embargo, y más importante, Hipócrates fue el padre de la teoría de los cuatro humores que tanta influencia tuvo luego en Galeno.

En resumidas cuentas, una visión expectante con respecto a la enfermedad sin ningún tipo de tratamiento activo más que medidas locales superficiales fue la visión dominante del tratamiento del cáncer de mama en el mundo griego y helenístico hasta los escritos de Galeno. Galeno se refirió explícitamente al cáncer de mama y es casi seguro que extirpó alguno en pacientes en etapa temprana de la enfermedad. Pero su contribución más importante a la visión de la enfermedad consistió en explicar el cáncer como una alteración en los humores hipocráticos. Según su teoría el cáncer se producía por un exceso de bilis negra (curiosamente la otra enfermedad producida por exceso de este humor era la depresión). Esta teoría, la primera teoría sistémica, se mantuvo como dogma en vigor durante más de 1000 años, aunque no fue óbice para que algunos cirujanos árabes y europeos realizaran y describieran extirpaciones de cáncer de mama a lo largo de toda la Edad Media y los albores de la Edad Moderna.

Las teorías de Galeno fueron dominantes hasta que fueron discutidas y puestas en entredicho por Vesalio, el padre de la anatomía moderna, en el siglo XVI. En su "Tratado de Anatomía" Vesalio describe con precisión la anatomía de la glándula mamaria y construye los cimientos de las futuras técnicas quirúrgicas en el cáncer de mama. De hecho, el mismo trató algunos casos por medio de excisión del tumor primario y ligadura de los vasos para controlar la hemorragia. Este viraje de una teoría sistémica humoral a una teoría anatómica local del cáncer de mama tuvo, como veremos posteriormente, un gran impacto en la visión del cáncer en general durante los siglos XIX y XX.

Pero fue en el siglo XIX donde se gestó la primera teoría científica moderna acerca de la enfermedad. En el siglo XIX ocurrieron dos circunstancias que prepararon el terreno para poder explotar terapéuticamente las teorías anatómicas defendidas por Vesalio. La primera fue de orden material, el avance sin parangón en la ciencia quirúrgica tras el descubrimiento de la anestesia y de la antisepsia. La segunda circunstancia fue de orden conceptual, la formulación de la teoría celular del cáncer por el gran patólogo alemán Rudolf Virchow. Los tumores, al igual que los tejidos normales, estaban constituidos por células, que en el caso del cáncer eran células anormales. Por tanto cualquier terapia efectiva debía tener como objetivo la eliminación o al menos el control de estas células anormales. A pesar de que la actitud quirúrgica hacia el cáncer de mama fue muy discutida durante el siglo XIX, estas dos circunstancias propiciaron el advenimiento de la teoría halstediana de la enfermedad, teoría que dominó el pensamiento conceptual y práctico del cáncer de mama durante los siguientes 100 años de una forma prácticamente incontestada hasta hace muy poco tiempo.



## **La visión de Halsted. La primera teoría científica de la enfermedad.**

La visión y el tratamiento del cáncer de mama fueron revolucionados a finales del siglo XIX tras los estudios de William Halsted, cirujano del John Hopkins Hospital en Baltimore, que se basó en la teoría celular formulada previamente por Virchow. Su teoría está fundamentada en un meticuloso estudio postmortem de la mama, la axila y las estructuras contiguas como el pectoral mayor y el pectoral menor. Los datos obtenidos en este análisis, hicieron postular a Halsted que la enfermedad progresaba de una forma ordenada como una especie de onda maligna, con el crecimiento primero en la glándula mamaria, la posterior invasión de los ganglios axilares por permeación o embolización, seguido todo ello en una tercera y tardía etapa por la diseminación metastásica a distancia que ocurría a partir de las células malignas acantonadas en los ganglios axilares. Es lo que Halsted denominó la teoría centrífuga del cáncer de mama. Desde un punto de vista terapéutico esto significaba que el cáncer de mama localizado debía ser tratado de forma radical y agresiva. Cuanto más radical fuera el tratamiento quirúrgico más probable sería la curación. Esta teoría fue la base de la mastectomía radical de Halsted. Si el crecimiento era ordenado y progresivo, el corolario terapéutico era evidente. La resección en bloque de la glándula mamaria, los ganglios axilares y los pectorales era la única terapéutica eficaz si el cáncer no se había diseminado. Esta técnica quirúrgica, ampliamente defendida por discípulos insignes de Halsted como Haagensen y Urban, fue dogma durante los siguientes 100 años, sin duda por su eficacia en el control local de la enfermedad que evitaba la presencia de enfermedad local incontrolada y mejoraba claramente la calidad de vida de las mujeres.

## **La radioterapia. Un actor nuevo en el mundo de Halsted y sus descendientes. La cirugía conservadora en la glándula y en la axila.**

En 1895, prácticamente al mismo tiempo que Halsted presentaba al mundo su mastectomía radical en Baltimore, Wilhem Roentgen descubría los rayos X en Wurzburg, Alemania. Sólo un año después, Emil Grube un estudiante de medicina de Chicago de solo 21 años, trató a una paciente con un cáncer de mama recurrente con rayos X, describiendo así el primer caso de respuesta local al tratamiento con radioterapia. A partir de ese momento, y tras sucesivos avances tecnológicos, la radioterapia fue un elemento más en el armamentario terapéutico contra la enfermedad. De hecho la radioterapia fue la terapéutica que posibilitó uno de los avances más importantes del siglo XX en el cáncer de mama: la cirugía conservadora. El trabajo multidisciplinar realizado en centros de excelencia por parte de cirujanos intrépidos intelectualmente como Bernard Fisher y Umberto Veronesi, junto con radioterapeutas avanzados a nivel conceptual y tecnológico, demostraron fuera de cualquier duda razonable que una cirugía parcial de la mama, prácticamente solo la exéresis del tumor macroscópicamente visible, seguido de radioterapia con la finalidad de eliminar la enfermedad microscópica remanente, obtenía los mismos resultados que la mastectomía radical en términos de número de recidivas locales y de supervivencia de las mujeres. Posteriores estudios en múltiples centros diferentes de Europa y América confirmaron estos resultados de una forma uniformemente consistente. De esta forma, aunque no sin la oposición de las escuelas quirúrgicas formadas en el dogma de la cirugía radical, la cirugía conservadora se entronizó como el tratamiento estándar del cáncer de mama localizado.

Una vez que la cirugía conservadora fue la reina del tratamiento local, se produjo otro paso en el mismo sentido, en el sentido de proporcionar un tratamiento más conservador y por ende asociado a menos morbilidad quirúrgica. Esta vez el territorio fue la axila. La teoría centrífuga de Halsted veía los ganglios axilares como una estación intermedia entre el crecimiento del tumor en la glándula y la diseminación metastásica a distancia. Los ganglios eran una estructura intermedia a partir de la cual ocurrían las metástasis. Otras escuelas, basadas en los nuevos conocimientos inmunológicos, sostenían que los ganglios axilares en realidad eran una barrera defensiva que intentaba controlar la diseminación metastásica. Estas dos maneras contrapuestas de enfocar el papel de los ganglios axilares daban lugar a dos enfoques terapéuticos diferentes, siendo el más popular sin duda, el enfoque halstediano que preconizaba la exéresis lo más completa posible de los ganglios axilares por medio del vaciamiento axilar.

A principios de los años 90 del siglo pasado un grupo de cirujanos norteamericanos interesados en la cirugía oncológica liderados por Morton, Krag y Giuliano acuñaron el concepto de ganglio centinela. El ganglio centinela era el primer ganglio que recibía el drenaje de la linfa de la glándula y por tanto las primeras células tumorales que viajaban fuera de la mama. Si se resecaba este ganglio, y no había sido afectado por el tumor, la probabilidad que otros ganglios axilares estuvieran afectados era muy pequeña, tan pequeña que las pacientes podían ahorrarse el vaciamiento axilar y por tanto la morbilidad asociada a este procedimiento. Al igual que la cirugía conservadora, esta aproximación terapéutica era cierta y así se demostró de forma consistente en los 15 años siguientes. De forma que hoy día el tratamiento recomendado a las pacientes es la cirugía conservadora y biopsia selectiva del ganglio centinela sin vaciamiento axilar si este es negativo. Recientemente Giuliano y otros

cirujanos del grupo del Colegio Americano de Cirujanos han dado un paso adicional en este mismo sentido. Han demostrado que aun habiendo afectación del ganglio centinela, en un grupo importante de pacientes puede omitirse el vaciamiento axilar, de forma que éste queda reservado hoy día a un grupo muy pequeño de pacientes. Sin embargo esta nueva aproximación terapéutica nos ha proporcionado un dato científicamente intrigante (y que en la práctica ha ocasionado mucha resistencia a su aceptación); esto es, en las mujeres con ganglio centinela positivo y que no se realiza vaciamiento axilar, prácticamente en un tercio de todas ellas queda afectación ganglionar axilar microscópica. A pesar de este hecho (y en presencia de tratamiento adyuvante moderno) no hay ni un aumento de recidiva axilar ni del número de metástasis a distancia. El significado biológico es claro y conceptualmente crucial. Los ganglios axilares ni son una barrera que impide la diseminación ni son fuente de metástasis, en el mejor de los casos son marcadores de lo que está ocurriendo en el organismo en su conjunto. Un impacto, a mi juicio definitivo, en la línea de flotación de la teoría centrífuga de Halsted y su corolario práctico en forma de cirugía radical de la mama y axila.

## **Los Programas de Diagnóstico Precoz. Los resultados y enseñanzas de la mamografía de cribado.**

La teoría centrífuga no solo tuvo consecuencias a nivel del tratamiento quirúrgico de la enfermedad, también lo tuvo en otros campos como el del diagnóstico precoz. Si el tumor crecía lentamente en la glándula hasta alcanzar un tamaño determinado y luego se extendía fuera de la glándula, entonces en caso que fuéramos capaces de diagnosticarlo en etapas muy precoces con tamaños muy pequeños, la eficacia del tratamiento quirúrgico sería máxima. A mediados de los años 60 la mamografía se consideró lo suficientemente sensible

en el diagnóstico del cáncer de mama que se lanzaron los primeros programas de cribado en mujeres asintomáticas en Estados Unidos, Canadá, Gran Bretaña y los países nórdicos. Estos programas demostraron una disminución de la mortalidad por cáncer de mama y como consecuencia de ello se generalizaron rápidamente en todos los países con sistemas sanitarios avanzados. Esta disminución de la mortalidad parece demostrar que la teoría centrífuga es cierta, al menos cuando los tumores son muy pequeños. Sin embargo en la actualidad estos programas generalizados están muy discutidos, porque aunque hayan conseguido demostrar una disminución de la mortalidad del cáncer de mama, no han conseguido demostrar una disminución de la mortalidad general y se ha visto que están asociados a un porcentaje importante de sobrediagnóstico y sobretratamiento con las consecuencias negativas asociadas. De todas formas la mamografía de cribado ha devenido en un procedimiento que ha sobrepasado lo meramente sanitario y es un distintivo cultural de sociedades avanzadas, habiendo contribuido, quizá por mecanismos diferentes a los que se pensaron cuando fueron diseñados, a la disminución de la mortalidad de la enfermedad.

Todos estas aproximaciones a la enfermedad descritas hasta este momento, la cirugía radical, la cirugía conservadora, la técnica del ganglio centinela, los programas de diagnóstico precoz descansan en un concepto común a todas ellas, un concepto que entiende el cáncer de mama como un proceso local que crece ordenadamente desde el ducto mamario a la metástasis a distancia. Sus principales padres intelectuales son Vesalio, Virchow y Halsted y la ciencia sobre la que se sustentan es fundamentalmente la anatomía macro y microscópica. ¿Pero y si Galeno tuviera razón? ¿Y si la teoría de los humores fuera cierta aunque fuera parcialmente?. Veremos que en realidad esto es así. A su manera Galeno estaba en lo cierto de la misma forma que Demócrito lo estaba acerca de la teoría atómi-

ca miles de años antes del advenimiento de la física moderna y de cómo Erasmo de Rotterdam había realizado conjeturas acerca del big-bang siglos antes del descubrimiento de las galaxias. El cáncer de mama en realidad era una enfermedad sistémica.

## **Las teorías de Bernard Fisher: una recuperación de la visión galénica de la enfermedad**

Bernard Fisher fue un cirujano educado en la Universidad de Pittsburgh en la más estricta ortodoxia halstediana. Sin embargo la confrontación con el hecho tozudo que por más radical que fuera la mastectomía la tasa de curaciones no superaba en ningún caso la cifra del 30% le hizo redescubrir a dos cirujanos heterodoxos, Geoffrey Keynes y George Crile. Ambos sostenían que la teoría centrífuga de Halsted no era cierta, que la biología del cáncer de mama era determinante en su evolución y que los tratamientos locales aislados, por más radicales que fueran, no aumentaban el número de curaciones. Apareció en escena la teoría determinista de la enfermedad, que sostenía que en la mayoría de los casos el cáncer de mama era una enfermedad sistémica con la presencia de focos micrometastásicos a distancia indetectables clínicamente. Fisher, uno de los padres de la cirugía conservadora junto con Veronesi, demostró este hecho en la práctica. Basándose en una idea previa de uno de los padres de la quimioterapia del cáncer, Paul Carbone, hipotetizó que si en el momento del diagnóstico existían focos micrometastásicos de enfermedad, entonces quizá la quimioterapia podría ser capaz de eliminarlos y así aumentaría la tasa de curaciones. A tal efecto diseñó el primer estudio de quimioterapia tras la cirugía, lo que a partir de ese momento se llamaría quimioterapia adyuvante. Ese estudio de Fisher, junto a otro estudio italiano liderado por Gianni Bonnadona un oncólogo forma-

do en Milan y en Bethesda, demostraron de forma clara a mediados de los años 70 que la utilización de quimioterapia tras la cirugía aumentaba la tasa de curaciones de las mujeres con cáncer de mama. La teoría de la presencia de focos micrometastásicos a distancia era cierta. A partir de esos primeros estudios, los esquemas de quimioterapia se desarrollaron durante los siguientes 30 años incorporando nuevos fármacos y nuevos esquemas que consiguieron disminuciones adicionales de la mortalidad. Asimismo proporcionaron las bases conceptuales para la utilización de la quimioterapia adyuvante en otros muchos tumores sólidos de los adultos.

Otra vuelta de tuerca en esta misma dirección se mostró también de una eficacia impresionante. Es la historia del puzzle del tratamiento hormonal del cáncer de mama, que comienza con una observación clínica y finaliza en una terapia molecular exitosa. Desde finales del siglo XIX eran conocidos los trabajos de un médico escocés, Georges Beatson, que demostraban que algunas mujeres con cáncer de mama local o diseminado mejoraban de su enfermedad cuando se les practicaba una ooforectomía. En los años 20 del pasado siglo se descubrieron los estrógenos, la hormona producida en el ovario y en los años 70 se descubrieron los receptores de los estrógenos, la molécula que mediaba su efecto biológico. El puzzle había tardado 80 años en ser resuelto. Los ovarios producían los estrógenos y estos a través de su interacción con el receptor estrogénico eran los causantes del crecimiento fisiológico de muchos tejidos normales pero también de algunos tumores de la mama. De forma que si se eliminaban los estrógenos, como hizo Beatson, o se impedía que interaccionaran con el receptor, como hacia un fármaco llamado tamoxifen, entonces se podría alterar la evolución de algunos de estos tumores. Armados con estos conocimientos clínicos y biológicos, otro cirujano, esta vez inglés, Michael Baum, intento repetir el éxito de Fisher y Bonnadona con la quimioterapia, y diseño el primer estudio en el que en vez de tratamiento citotóxico, se utilizó el tamoxi-

fen, un fármaco antiestrogénico, de forma adyuvante tras la cirugía. De nuevo fue un éxito. La utilización del tamoxifen, un fármaco sin apenas toxicidad comparado con la quimioterapia, también disminuía el número de muertes por la enfermedad. Aquí comenzó el uso de la hormonoterapia adyuvante. La utilización conjunta de la quimioterapia y de la hormonoterapia tras la cirugía ha salvado miles de vidas de mujeres con cáncer de mama y constituyen hoy en día uno de los pilares, junto con el diagnóstico precoz, en los que se fundamenta la disminución de la mortalidad por la enfermedad. Sustituycamos micrometástasis por bilis negra y a su manera Galeno estaba en lo cierto, el tratamiento local es sólo parte de la historia, porque en la mayoría de las situaciones el cáncer de mama es una enfermedad sistémica. Comienza lentamente la transición de un paradigma explicativo anatómico a un paradigma biológico.

## **Los heterodoxos entre Halsted y Fisher: Baum, Retsky y Demicheli, la cirugía como un Dios Jano**

Hasta ahora he descrito las bases conceptuales de la cirugía y la controversia que han existido a lo largo de la historia acerca de su correcta extensión en el tratamiento de la enfermedad, pero siempre asumiendo un hecho que nos parece de una obviedad innegable. La cirugía es el arma fundamental en el tratamiento. Tendrá que ser más o menos radical, pero el algún momento tendrá que hacerse. Sin embargo en este momento de transición, un grupo de médicos heterodoxos, cirujanos en su mayoría, construyen una teoría alternativa en la que sostienen que la cirugía puede diseminar la enfermedad en algunas circunstancias. Esta teoría se basa en un hecho sumamente intrigante en la historia natural del cáncer de mama. Independientemente del tamaño del tumor, de la ausencia o presencia de ganglios axilares afectados o de cualquier otra característica anatómica



o biológica, las recurrencias del cáncer de mama tras la cirugía no se distribuyen de una forma uniforme o aleatoria a lo largo del tiempo. Las recurrencias presentan un patrón estructural claro que se repite en todas las series estudiadas. Apenas hay recurrencias durante el primer año tras la intervención, a los 18-24 meses de la cirugía hay un pico de recurrencias de gran intensidad, una especie de Everest en medio de un valle, a continuación aparece un nadir durante el tercer y cuarto año y luego ocurre un segundo pico, este ya más suave, alrededor de los 60 meses de la cirugía. Las causas de este patrón tan curioso son desconocidas y están siendo estudiadas en la actualidad desde diferentes puntos de vista, pero este grupo de autores sostiene que la cirugía a través de mecanismos endocrinos o inmunológicos contribuye de alguna manera al primer pico de metástasis. Esta visión sería la negación más radical del paradigma halstediano en esta época del advenimiento del paradigma biológico como discurso explicativo de la enfermedad.

## **La biología comienza a dominar el tratamiento. El receptor estrogénico y el oncogén HER2**

Hasta mediados de los años 80 del pasado siglo las decisiones terapéuticas en las pacientes con cáncer de mama, ya fueran referentes al tratamiento local, como la extensión de la cirugía o la utilización de radioterapia, o al incipiente uso del tratamiento sistémico se tomaban en función de parámetros estrictamente anatomopatológicos como el tamaño tumoral, la presencia de afectación axilar, el grado histológico o ciertas características histológicas del tumor. El estado del arte se cimentaba sobre la anatomía. Y eso era lógico porque la anatomía era la ciencia sobre la que se fundamentaba la primera teoría científica moderna acerca de la historia natural y el tratamiento del cáncer de mama.

Pero algo se movía ya en el tratamiento de la enfermedad de la mano de una ciencia emergente, la biología molecular. En 1968 Elwood Jensen un químico de Chicago que estudiaba la normal fisiología de las hormonas femeninas descubrió el receptor estrogénico, una molécula que mediaba a nivel celular el efecto de los estrógenos ováricos y extraováricos. También descubrió para su perplejidad que en las células de los tumores de mama, algunas células expresaban el receptor mientras otras veces no lo hacían. Y las dividió en dos grupos que han perdurado hasta la actualidad, los tumores con receptores de estrógenos positivos y aquellos con receptores de estrógenos negativos. Esta división no tendría sólo una gran importancia académica y en el campo de la investigación sino que tendría cruciales repercusiones terapéuticas desde entonces. El descubrimiento de los receptores de estrógenos tuvo una importante contrapartida en el campo del tratamiento, una contrapartida que fue una mezcla de talento y suerte. En 1962 un grupo de químicos del ICI británico patentaron el tamoxifen, un antiestrógeno sintetizado originariamente como anticonceptivo. Los ensayos de tamoxifen como anticonceptivo fueron un fracaso, pero su utilización en mujeres con cáncer de mama metastásico por la Dra Moya Cole en Manchester en 1969 fue un éxito. Demostró que un tercio de las mujeres que recibían el fármaco experimentaban una respuesta de la enfermedad. Exactamente igual que los resultados obtenidos por Beatson casi un siglo antes con la ooforectomía. Poco después Craig Jordan cerró el círculo al demostrar que las mujeres que respondían al tamoxifen lo hacían porque tenían el receptor estrogénico, mientras que aquellas que no lo tenían no respondían al fármaco. En estudios experimentales demostró que el tamoxifen impedía que los estrógenos se unieran a su receptor y estimularan a las células tumorales. Era como si el tamoxifen impidiera que la llave entrara en la cerradura e impidiera que se abriera la puerta del crecimiento

incontrolado de las células malignas. Se había descubierto el primer fármaco que actuaba bloqueando una vía necesaria para el crecimiento del cáncer, el primer tratamiento antidiana en terminología actual. Como he comentado anteriormente su utilización tras la cirugía aumentó de forma muy importante las curaciones en mujeres con tumores con receptores de estrógenos positivos. Probablemente el tamoxifen, utilizado todavía en la actualidad, es el fármaco que ha curado más mujeres con cáncer de mama de todos los que tenemos en el vademécum contra esta enfermedad. El receptor estrogénico y el tamoxifen, la pareja que comenzó a cambiarlo todo.

Otro descubrimiento realizado a finales de los años 80 en un contexto científico diferente abrió otra puerta en la misma dirección. En los laboratorios de Genentech, entonces una pequeña empresa pionera en el campo nuevo de la biología molecular radicada en California, un oncólogo de la UCLA, Denis Slamon descubrió un oncogen, el oncogen HER2, que se expresaba en aproximadamente un 20% de los tumores de mama y que se asociaba a una mayor agresividad de la enfermedad, con una mayor frecuencia de metástasis y una evolución clínica más rápida. Un anticuerpo monoclonal desarrollado en Genentech, el trastuzumab, era capaz de bloquear el crecimiento de las células tumorales que sobreexpresaban este oncogen. Slamon estaba ante una triada crucial: un oncogen, una enfermedad activada por este oncogen y un fármaco capaz de inhibir el proceso. El trastuzumab , un anticuerpo monoclonal, cambió la historia natural de este subtipo especial de cáncer de mama y disminuyó de forma dramática la mortalidad en las mujeres que lo padecían.

Como podemos observar nos encontramos de lleno en el campo de la biología y la medicina molecular. Un receptor que se expresa en algunos cánceres de mama, que cuando se expresa es el responsable principal del crecimiento y un fármaco que es capaz de bloquear

el crecimiento de las células tumorales al ser capaz de bloquear el mecanismo molecular sobre el que se construye la enfermedad. Casi sin darnos cuenta, y contemporáneamente a los estudios que refinaron el tratamiento local, un nuevo paradigma se abría paso de forma exitosa. El paradigma biológico, que en la práctica venía a decir que para curar la enfermedad, aparte de su control local, había que eliminar o al menos impedir el crecimiento de los focos micrometastásicos a distancia y que esto podía hacerse si se conocía la biología de la enfermedad y se diseñaban fármacos efectivos derivados de este conocimiento.

De esta forma a finales del siglo pasado y primeros del actual, quedó perfilado el estado del arte en esta enfermedad. Un diagnóstico lo más precoz posible, un tratamiento local lo más conservador posible y un tratamiento adyuvante tras la cirugía con fármacos, quimioterapia, hormonas y trastuzumab. Sobre estos pilares se cimentó la disminución progresiva de la mortalidad observada a partir del cambio de siglo.

## **Los subtipos intrínsecos y la segmentación de la enfermedad.**

Divide y vencerás. Quien no conoce este aforismo de Julio Cesar en su obra "La guerra de las Galias". En ciencia podríamos decir que el cartesianismo es un enfoque heredero de esta doctrina politicomilitar. Descartes sostiene que la mejor manera de aproximarse a un problema complejo es dividirlo en diferentes partes más sencillas que tengan una más fácil resolución y luego una vez resueltos los diversos problemas particulares proceder a la resolución general del problema. Es verdad que el método cartesiano ampliamente utilizado en la ciencia moderna, especialmente en las ciencias físicas, tiene

un encaje más difícil en las ciencias biológicas, donde a menudo el todo no es la suma de las partes. Pero a veces, como en este caso, ha permitido un avance en la comprensión de la enfermedad.

En el cáncer de mama la identificación de los receptores de estrógenos y de la sobreexpresión del oncogén HER2 ya había abierto un camino en la segmentación biológica de la enfermedad, al menos en lo referente a su tratamiento sistémico. Pero en el año 2000 se publicó en la revista "Nature" un artículo que revolucionó radicalmente como se enfocaría, como se trataría y como se investigaría la enfermedad a partir de ese momento. El artículo era "Molecular portraits of human breast tumours" y el primer autor era un joven biólogo por aquella época en la Universidad de Stanford en California, Chuck Perou. En este trabajo, basándose en el acervo genético de 42 tumores de mama estudiado con técnicas de expresión génica, este grupo multinacional descubrió lo que ya se venía intuyendo previamente basándose en datos patológicos y clínicos, que el cáncer de mama no era una sola enfermedad sino que era al menos un grupo de tres enfermedades diferentes: el cáncer de mama luminal A y B, el cáncer HER2 enriquecido y el cáncer de mama basal. Todas estas formas se manifestaban clínicamente como la aparición de un nódulo en la mama, cuyas células se extendía a veces a la axila y que tenía tendencia a producir metástasis a distancia. Pero esto era lo único en común. Las causas que provocaban cada uno de estos subtipos eran diferentes, la distribución según la edad era distinta, la heredabilidad se circunscribía a un solo subtipo, su detección en los programas de cribado era totalmente diferente, sus características histológicas diferían y su evolución clínica era absolutamente dispar. En suma que nos encontramos ante tres enfermedades biológicamente diferentes aunque anatómicamente similares.

Esta clasificación de la enfermedad no hubiera mayor impacto fuera de los circuitos académicos y de las publicaciones relacionadas con la ciencia básica, si no hubiera tenido profundas repercusiones desde el punto de vista terapéutico, tanto a nivel del tratamiento local como del tratamiento sistémico. Las mujeres con tumores luminales tipo A, que suelen ser las mujeres de más edad, no necesitan en muchos casos ni siquiera radioterapia adyuvante después de la cirugía, aún en el caso de realizar cirugía conservadora y la quimioterapia puede ser evitada en la mayoría de los casos. Las mujeres con tumores HER2 enriquecido se benefician de múltiples fármacos que bloquean esta vía del HER2, a la que algunos tumores son adictos, habiéndose obtenido en la actualidad una disminución de la mortalidad en este subgrupo, antaño muy agresivo, que ya es detectable incluso en estudios epidemiológicos de población. Sin embargo la asignatura pendiente más perentoria son las mujeres afectas del subtipo basal, también llamado triple negativo. Este tipo de tumor que afecta especialmente a mujeres jóvenes, es muy agresivo y constituye el grueso de los tumores hereditarios, no tiene otro tratamiento efectivo aparte de la quimioterapia. Y aunque las investigaciones en este campo son intensas no se ha encontrado hasta el momento ningún fármaco o aproximación terapéutica capaz de cambiar de forma apreciable la historia natural de la enfermedad.

Pero quizá lo más importante para el futuro es que esta visión de la enfermedad ha tenido un profundo impacto en la investigación tanto básica como clínica. No conozco ningún laboratorio de ciencia básica ni ningún estudio clínico que se haga actualmente en mujeres con cáncer de mama en general. Ahora los estudios se llevan a cabo en cada uno de estos tres subtipos intrínsecos diferentes. Y claramente esto ha acelerado la obtención del conocimiento y la mejoría de los resultados clínicos.

## **La frontera. Qué podemos esperar del futuro inmediato.**

Y ahora qué. ¿Qué podemos esperar en el futuro próximo?. ¿Cuáles son nuestras próximas tareas?. El objetivo es claro, medible y yo creo que también posible. En los próximos años debiéramos conseguir tasas de supervivencia a 10 años (curaciones en su inmensa mayoría) del orden del 90%. Para ello tendremos que rediseñar la mayoría de nuestras aproximaciones terapéuticas en función del conocimiento biológico disponible. Los programas de cribado habrá que adaptarlos a los diferentes subtipos intrínsecos. El cribado con mamografía quizá habrá que espaciarlo y circunscribirlo a las mujeres posmenopáusicas que son las que más frecuentemente sufren tumores luminales de lento crecimiento mientras que en las mujeres jóvenes con mamas densas y afectas más frecuentemente por tumores de rápido crecimiento como los subtipos HER2 y basales, quizá habrá que utilizar estrategias alternativas como la resonancia magnética. Tendremos que ser más enérgicos en la identificación de aquellas mujeres con sospecha de cáncer hereditario, especialmente las jóvenes, porque la identificación de familiares en riesgo puede ser la mejor medida preventiva posible. Podríamos hacer en este grupo de población una prevención primaria y secundaria muy exitosa. La tendencia en el tratamiento local es cada vez hacia una menor agresividad tanto a nivel de la mama como de la axila, evitando de esta forma la morbilidad que se asocia a este tratamiento como el linfedema o el síndrome posmastectomía. Y con respecto al tratamiento sistémico cada vez lo haremos más a la medida. En las mujeres con cáncer luminal cada vez nos centraremos más en el tratamiento hormonal en el sentido amplio de la palabra y la quimioterapia tendrá un papel auxiliar. En las mujeres con tumores HER2 enriquecidos cada vez se optimizará más el bloqueo de esta

vía y quién sabe si en algunas de ellas incluso se podrá evitar la quimioterapia y en el subtipo basal o triple negativo el reto estará en encontrar un tratamiento específico que controle la enfermedad. Y en un recodo, creo que cercano de este camino, un tratamiento individualizado para cada mujer basado en sus características personales y en el perfil genético de su tumor.

He dicho.





## BIBLIOGRAFÍA

- » De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, Capocaccia R; EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 ;15(1):23-34.
- » Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C; CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 3:iii30-36.
- » Irving Ariel. A historical review of breast cancer treatment. In: Johnson, Wise, eds. *Breast Cancer: Controversies in Management*, Futura Publishing Company, New York 1994, pp:5-24.
- » Halsted WS. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg.* 1894 ;20(5):497-555.
- » Grubbe EH. Priority in therapeutic use of X-rays. *Radiology* 1933, 21:156-162.
- » Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, Fisher E, Wolmark N, Deutsch M, Montague E, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1985 ;312(11):665-73.

- » Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, Gallus G, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvadori B, Zecchini A, Zucali R. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med.* 1981; 305(1):6-11.
- » Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnattelli L, Brambilla C, De Lena M, Tancini G, Bajetta E, Musumeci R, Veronesi U. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med.* 1976 ;294(8):405-10.
- » Fisher B, Carbone P, Economou SG, Frelick R, Glass A, Lerner H, Redmond C, Zelen M, Band P, Katrych DL, Wolmark N, Fisher ER. Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. A report of early findings. *N Engl J Med.* 1975; 292(3):117-22.
- » George Thomas Beatson . On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma. Suggestios for a new method of treatment with illustrative cases. *The Lancet*, Volume 148, Issue 3803, Pages 162 - 165, 18 July 1896.
- » Baum M, Brinkley DM, Dossett JA, McPherson K, Patterson JS, Rubens RD, Smiddy FG, Stoll BA, Wilson A, Lea JC, Richards D, Ellis SH. Improved survival among patients treated with adjuvant tamoxifen after mastectomy for early breast cancer. *Lancet.* 1983; 2(8347):450.
- » Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993 ;2(6):335-9; discussion 340.

- » Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011; 305(6):569-75.
- » Retsky M, Demicheli R, Hrushesky W, Baum M, Gukas I. Surgery triggers outgrowth of latent distant disease in breast cancer: an inconvenient truth?. *Cancers (Basel)*. 2010;2(2):305-37.
- » Jensen EV, Jordan VC. The estrogen receptor: a model for molecular medicine.. *Clin Cancer Res*. 2003 ;9(6):1980-9.
- » Cole MP, Jones CT, Todd ID. A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI46474. *Br J Cancer*. 1971 ;25(2):270-5.
- » Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987; 235(4785):177-82.
- » Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 ;406(6797):747-52.



CONTESTACIÓN DEL ILMO. SR.  
D. EDUARDO DE TERESA GALVÁN



**E**xcmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y  
Cirugía de Andalucía Oriental  
Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos  
Ilmo Sr. Decano de la Facultad de Medicina de Málaga  
Exmas. e Ilmas. Autoridades  
Familia Alba Conejo  
Señoras y Señores

Es obligado que mis primeras palabras esta noche sean de agradecimiento a la Junta de Gobierno de esta Real Corporación, y en especial a su Presidente, que han depositado en mí, poco tiempo después de haber ingresado en la Academia, el honor de representarla en la contestación al discurso de ingreso del Académico Emilio Alba Conejo. Espero estar a la altura de la tarea encomendada; y espero también de su benevolencia la comprensión ante los posibles errores que pueda cometer quien se estrena en tan alta responsabilidad.

## **Orígenes y trayectoria del nuevo Académico**

Es obligado también, a la hora de analizar la trayectoria del nuevo Académico, hacer una breve nota biográfica deteniéndome, así sea de forma breve, en aquéllos acontecimientos que condicionan lo que uno finalmente llega a ser en esta vida. Emilio vió la luz en Archidona, en el seno de una familia modesta en la que no existía tradición médica. Los que han conocido a sus padres coinciden en hacer referencia a la inteligencia de ambos, lo que explica sin duda una de las características destacadas del nuevo académico. Otra de estas características es su amplísima curiosidad: su amigo desde la infancia, Juan Astorga, recuerda que cuando Emilio iba a su casa se ensimismaba con frecuencia en la consulta de la enciclopedia familiar, enciclopedia que le regalaron al morir el padre de Juan. Estoy

seguro de que ese ha sido uno de los mejores regalos que Emilio haya recibido nunca, no sólo por el contenido, sino por su profundo significado emocional.

Estudió el bachillerato en la misma ciudad, en el Instituto Barahona de Soto; y casi al final de sus estudios de Secundaria, se decantó por la Medicina frente a su otra opción, la Filosofía. Esta decisión, positiva para muchos enfermos, nos explica sin duda el carácter de un hombre centrado en una disciplina concreta, pero que es capaz desde su amor al conocimiento, de no perder de vista el amplio contexto en que su actividad profesional se desarrolla. Los estudios de Licenciatura en la Facultad de Medicina de Málaga precedieron al período de especialización, no sin antes protagonizar dos acontecimientos clave: casarse con Lola, su novia desde el Instituto (ella sí, Licenciada en Filosofía y Letras) y pasar un período como médico de pueblo. Hay algunos países –me viene a la memoria alguno centroamericano- que obligan a sus licenciados en Medicina a cumplir un cierto período de medicina rural, en parte para cubrir el déficit de médicos en zonas poco apetecibles, y en parte para devolver a la sociedad algo de lo que ésta les ha aportado. Aunque medidas similares fuesen inconcebibles en nuestro país donde, a más de haber plétora de médicos, existe el convencimiento extendido de que nuestra relación con la sociedad se basa en reclamarle derechos, no en revertirle obligaciones, no sería malo que todos los médicos conociesen alguna vez en su vida las circunstancias en que se desarrolla este tipo de medicina.

Lo que no conoció Emilio fue el paro. Su último día de trabajo en Barcelona, donde se especializó en oncología, fue un viernes; el siguiente lunes ya estaba trabajando en Málaga.

Las aficiones de Emilio son sencillas; le gusta sobre todo leer y disfruta paseando a su perra Laika. Y sus amores, aparte de la mu-



jer de su vida, Lola, su compañera, son sus hijos, Emilio y Carmen. Emilio es físico teórico, con lo cual se cierra el círculo; pues si la filosofía nos aproxima a la comprensión de la realidad, es la física la que nos adentra en su urdimbre última. Y Carmen, siguiendo la línea paterna, es médico oftalmólogo. El otro amor de Emilio es menos confesable: el Atlético de Madrid que, sin duda, le ha enseñado a sufrir y a valorar mejor las alegrías inesperadas.

El nuevo académico estudió Medicina, como hemos mencionado, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, siendo alumno de una de las primeras promociones que de ella salieron. Posteriormente, y tras conseguir un excelente número en la prueba nacional de acceso al MIR, se especializó en Oncología Médica en el Servicio de Oncología y Medicina Nuclear del Hospital de Santa Cruz y San Pablo, de Barcelona. Poco después leyó su Tesis Doctoral en la Universidad de Málaga con el título “Estudio multivariable de los factores pronósticos en el cáncer de mama operable” que ya indica su precoz interés por la enfermedad a la que ha dedicado gran parte de su trayectoria profesional y que ha centrado hoy su conferencia. Tras pasar por los puestos asistenciales y docentes intermedios en cada caso, es hoy Catedrático de Medicina-Oncología en la Universidad de Málaga, Jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria y Director de la Unidad de Gestión Clínica Intercentros de los Hospitales Virgen de la Victoria y Regional de Málaga. Ha sido Presidente de la Sociedad Española de Oncología Médica y de la Sociedad Andaluza de Cancerología, y pertenece a diversas sociedades científicas, paneles de expertos y comités científicos de organizaciones relacionadas con su especialidad. Ha dirigido cinco Tesis Doctorales, y es autor de más de 120 publicaciones en revistas científicas indexadas con factor de impacto, 15 libros o capítulos de libro e innumerables comunicaciones a Congresos nacionales e internacionales. Es, en definitiva, un referente en Oncología y, en particular, en cáncer de mama, a nivel internacional.

Permítanme en este momento hacer una pequeña digresión. Frente a currícula como el brevemente expuesto, se oyen a veces opiniones críticas, que dudan de la capacidad de una sola persona para publicar tan profusamente. Los que así se expresan tienden a compartir dos características: Por una parte, suelen presentar un pobre bagaje de publicaciones; y, por otra, ignoran la naturaleza colectiva del trabajo científico en el que se originan los resultados que posteriormente son objeto de difusión en la prensa médica. Hace ya mucho tiempo que la ciencia y la investigación médica precisan de un esfuerzo de colaboración, que en ocasiones abarca a diversas disciplinas o distintas instituciones, esfuerzo en el que toman parte múltiples agentes. La autoría de numerosos artículos por una misma persona, indica que ésta forma parte de uno o más grupos científicamente activos, participando en ellos de maneras diversas, que pueden ir desde la sugerencia de la idea inicial hasta la supervisión del desarrollo de la misma. Los grandes ensayos clínicos internacionales, en los que se cimienta buena parte de la práctica clínica actual, requieren del esfuerzo de, en ocasiones, cientos de investigadores. Pero el caso del nuevo académico forma parte, además, de una categoría especial: el de los líderes de equipo, que son capaces de crear en torno a ellos un clima peculiar, una cultura o estilo que se basa en la consideración de la investigación como parte integral del quehacer médico. Todos conocemos ejemplos de grupos o servicios, aparentemente de un nivel asistencial similar, que presentan una abrumadora diferencia en su nivel de investigación y publicaciones. El grupo investigador suele ser resultado de muchos factores, es cierto; pero sin duda uno de los más importantes es la función de liderazgo de quien es capaz de transmitir al resto la importancia de integrar la investigación y publicación de sus resultados en el quehacer cotidiano. Esa labor es reconocida en las diversas formas de valoración académica otorgando una importancia especial al último firmante de cada trabajo, papel reservado al líder del grupo.

El liderazgo de Emilio Alba en el campo de la Oncología no es sólo científico. En la necesidad de allegar recursos para la investigación e incluso para la atención al cáncer, Emilio ha sido líder en iniciativas sociales que han incluido distintos tipos de eventos de captación de fondos, incluyendo los de tipo artístico o deportivo. No es infrecuente la comparecencia del nuevo Académico en los medios de comunicación en este papel, comparecencia a la que, conociendo el carácter discreto de Emilio, es seguro que sólo se presta por una causa más que justificada. Y esa capacidad suya de ir más allá de lo que en sentido estricto le exigiría su deber como médico es la que define el verdadero compromiso de un gran profesional.

El discurso del nuevo académico me inspira una serie de reflexiones. En primer lugar, sobre la enfermedad en sí y la actitud de la sociedad frente a ella; posteriormente sobre el propio autor y su autoridad al tratar el tema que considera. Y, en última instancia, sobre lo efímero del conocimiento.

## **El cáncer y su errónea percepción social**

El cáncer de mama, tema de la disertación del nuevo Académico, constituye un problema médico, pero también un motivo de preocupación social que excede ampliamente su importancia cuantitativa real. Para justificar la relevancia de una de las disciplinas que imparto en el pregrado de Medicina en la Universidad de Málaga, la Cardiología, suelo comenzar mi primera clase proporcionando a los estudiantes estadísticas sobre las causas de mortalidad. La estadística grosera de dichas causas en el ámbito geográfico de la Sociedad Europea de Cardiología, revela ampliamente que las enfermedades cardiovasculares son, en conjunto, la primera causa de muerte en varones. Tras esto, les pregunto cuál creen que es la primera causa

entre las mujeres. Y no son pocos los alumnos que responden que, precisamente, el cáncer de mama. Sin embargo, las citadas estadísticas muestran que, mientras un 22% de las mujeres mueren por cardiopatía isquémica, el número de muertes atribuibles a cáncer de mama es apenas un 3%. E incluso en el ámbito académico no especializado, la percepción de la gravedad de la enfermedad ha quedado con frecuencia anticuada. Es probable que a alguno de los presentes le hayan sorprendido las cifras de curación que aporta el profesor Alba para esta enfermedad: un 85%.

¿Qué justifica esa conciencia distorsionada sobre esta enfermedad y, en general, sobre el cáncer? La respuesta es compleja, y seguramente se debe a causas múltiples, algunas de las cuales se escapan a la presente reflexión. Los motivos de muerte más prevalentes en cualquier sociedad occidental, o en sociedades que han superado la fase de transición epidemiológica, actúan en personas de edad avanzada. Desde el punto de vista social, esto es relativamente aceptable, sobre todo para las personas jóvenes que piensan que el problema no va con ellas, y se considera habitualmente como un componente inevitable del proceso de envejecimiento. Es mucho más impactante, sin embargo, la enfermedad que puede afectar a personas jóvenes, pues a cierto segmento de la población les recuerda que no son inmortales. Por otra parte, existen conceptos erróneos sobre el cáncer en general que ya no son válidos, pero que siguen condicionando una equivocada percepción sobre la enfermedad. Uno de estos conceptos es que el cáncer no se puede prevenir. Aunque esto puede ser cierto en algunos casos no lo es en muchos otros. ¿Y qué tiene que ver la idea de que no existe prevención frente al cáncer con que la población se sienta desamparada frente a él? La respuesta parece evidente, pero su análisis requiere la consideración de ciertos matices psicológicos. Cuando uno se entera de la muerte súbita de algún conocido como consecuencia de un infarto de miocardio,

casi siempre surgen preguntas sobre si fumaba, si estaba obeso, etc. Cuando la respuesta es positiva, se aprecia un sentimiento de alivio, mientras se exclama “¡Claro! Ya lo decía yo”. Ese sentimiento de alivio tiene mucho que ver con la noción de enfermedad como castigo del pecado. “Ha pecado contra su salud cardiovascular y esas son las consecuencias”. En cierto sentido, no es un sentimiento muy diferente al que expresaban ciertos ciudadanos del País Vasco durante las épocas más duras del terrorismo etarra. Al enterarse del asesinato de algún conocido, buscaban una excusa que lo justificara—era policía, era de derechas— como si la culpa debiera recaer sobre la víctima y no sobre los verdugos; y si no encontraban ninguna excusa decían la siniestra frase exculpatoria “Algo habrá hecho”. Esa muestra de cobardía ciudadana era la expresión de alivio con la que manifestaban que ellos, al menos, estaban a salvo. Y es curioso que, en el ejemplo del infarto anteriormente citado, el sentimiento de alivio se manifiesta incluso en personas que comparten con el fallecido factores de riesgo similares; curiosamente, el convencimiento de que, en cualquier momento, van a dejar de fumar o van a hacer ejercicio, o van a adelgazar si quieren—cosa que, probablemente no hagan nunca— les confiere una falsa sensación de seguridad. Pero, claro, si el cáncer no se puede prevenir, la situación es muy otra. De hecho, menos del cincuenta por ciento de las personas que sufren un infarto de miocardio de los clásicos están vivos pasado un año. Estas tasas de supervivencia son, seguro, más sombrías que las de la inmensa mayoría de los procesos oncológicos; pero, puesto que la mayor parte de estas muertes suceden en los primeros momentos, antes de que el paciente llegue al Hospital, existe la conciencia de que, con una atención más diligente se podrían haber evitado. Por el contrario, el sentimiento, erróneo, de la inevitabilidad del destino ominoso al que está condenado el paciente de cáncer, contribuye mucho a su percepción como enfermedad tremenda.

Otro concepto erróneo que hace mucho daño a la objetividad frente a la enfermedad es que el cáncer es una enfermedad incurable, si bien es cierto que este concepto, por fortuna, se está modificando en los últimos tiempos. A este cambio en la percepción del pronóstico del cáncer contribuye la coexistencia con numerosos pacientes que han superado la enfermedad. La idea de que el cáncer es incurable llega incluso al extremo de que cuando se contempla en cualquier espacio público a una persona con signos que hacen sospechar que está recibiendo quimioterapia, no se suele pensar en un paciente camino de la curación de una enfermedad, sino en alguien que vive el tratamiento como componente ineludible de los sufrimientos que comporta el cáncer y que, igualmente, tiene un destino fatal. Otro dato más que revela el fatalismo que, en la mente de las gentes, acompaña al cáncer, es la pregunta que con frecuencia se hace en estos casos “¿Cuánto tiempo le han dado?”, lo que revela el convencimiento de que el destino final es la muerte. Es curioso que en otras afecciones, como la insuficiencia cardíaca, cuyo pronóstico es peor que el de muchos cánceres, jamás se plantee una pregunta similar.

Todo este imaginario social se traduce en un protagonismo del cáncer en los medios de comunicación que no tienen otras enfermedades. Por ejemplo, son numerosas las películas en que, de una u otra forma, la enfermedad cancerosa es protagonista. Y este protagonismo se emplea tanto para ilustrar la respuesta personal frente a un acontecimiento devastador, como para mostrar ejemplos de superación y solidaridad. Son, sin embargo, escasísimas las películas en que la insuficiencia cardíaca –o la insuficiencia renal, o casi cualquier otra enfermedad crónica- juegue algún papel en la trama. En la aclamada serie de televisión “Los Soprano”, a lo largo de varias temporadas e innumerables episodios, sólo Phil Leotardo debe ser operado del corazón por una cardiopatía isquémica (pese a que es casi el único

personaje no escandalosamente obeso de la serie), mientras que son numerosos los personajes que padecen uno u otro tipo de cáncer. Pese a ello, en la vida real, fue un infarto de miocardio lo que causó la muerte de James Gandolfini, que interpreta al personaje principal de la historia, Toni Soprano, con apenas 51 años.

Quizá las ideas sobre la forma de muerte en cada enfermedad influyen también en el temor reverencial hacia el cáncer. Gandolfini, como meses más tarde el banquero Emilio Botín, murió por un problema cardíaco... pero de forma súbita y en la cama. Y, puesto que de algo hay que morir, esa es una forma mejor que muchas. Sin embargo, en el imaginario popular, el cáncer conduce a la muerte tras meses o años de sufrimiento, sufrimiento que se cree causado no sólo por la enfermedad sino también por el necesario tratamiento que esta conlleva. De hecho, cuando en las necrológicas se lee que alguien ha fallecido “tras larga y penosa enfermedad”, todo el mundo piensa que dicha enfermedad ha sido un cáncer, sin darse cuenta de que otras enfermedades crónicas, como la insuficiencia respiratoria o cardíaca, pueden ser igualmente largas y penosas.

La percepción social, también errónea, habla de descubrir el tratamiento para la curación del cáncer. Esta idea es quizá heredera de lo que en el pasado sucedió con alguna otra enfermedad terrible, como la tuberculosis: un único descubrimiento (la estreptomycin o la isoniazida) supone un cambio radical en el pronóstico de la enfermedad. No será ese el caso del cáncer, en que la solución se va construyendo poco a poco, gracias a los avances progresivos pero ininterrumpidos de la investigación llevada a cabo por personas como Emilio. Y estos avances sólo se perciben en su justa medida cuando se consideran amplios lapsos de tiempo. Cuando iniciaba mi carrera como Médico Interno, rotando por el Servicio del Profesor López de Letona en la Clínica Puerta de Hierro de Madrid, pude asistir a pacientes jóvenes

con tumores testiculares altamente malignos con una evolución rápidamente fatal. Décadas más tarde es posible que pacientes con ese mismo tipo de tumor, ya curado, ganen siete Tours de Francia, eso sí, con la ayuda de alguna que otra trampa.

El nuevo académico nos ha mostrado en su discurso una cara completamente distinta del cáncer de mama. Una enfermedad con una elevada tasa de curación, que puede abordarse de forma precoz desde el conocimiento de sus distintas formas y de su biología, para la que se abren nuevas fronteras basadas en la investigación. Investigación como la que lidera el Profesor Alba al frente de su grupo.

## **Estrategia, táctica y guerra de trincheras**

Como buen aficionado a la Historia, he aprendido mucho del estudio de las guerras, que en numerosas ocasiones no son sino un destilado del comportamiento humano en situaciones extremas. En este sentido, se hace difícil comprender como personas normales son capaces de tomar decisiones que comportan la muerte y el sufrimiento de miles de seres humanos, a veces por motivos irrelevantes. La Primera Guerra Mundial, la Gran Guerra, cuyo centenario conmemoramos este año, es un ejemplo claro de esto. ¿Cómo puede convivirse con, en palabras del coronel Kurtz (El Corazón de las Tinieblas/Apocalipsis Now) “el horror”, quizá la forma más sencilla y completa de definir la guerra, y al mismo tiempo contribuir a él tomando decisiones sobre la vida y la muerte de tanta gente? La respuesta, elaborada a lo largo de siglos de refinamiento del arte de matar en masa, es sencilla: alejando la toma de decisiones de la contemplación directa de sus consecuencias. Los generales que, en sus palacios de retaguardia en el frente occidental, ordenaban las masacres del Somme, de Ypres, del



Chemin des Dames, barajaban cifras de bajas, unidades militares, mapas, objetivos, estrategia... Una “maniobra de diversión” significaba enviar a miles de jóvenes soldados a la muerte simplemente para probar las defensas del enemigo u ocultarle las verdaderas intenciones; una unidad que había sufrido una matanza había sido “fuertemente castigada” y cuando todos o casi todos sus componentes habían muerto, había “perdido la capacidad de combatir” según los eufemismos tras los que se ocultaba la barbarie del campo de batalla. Pero, claro, estos mismos generales no compartían la miseria de la vida en las trincheras ni el horror de las masivas barreras de artillerías; no contemplaban los cuerpos desmembrados por las explosiones ni conocían a los soldados que morían. Heinrich Himmler, quizá el máximo responsable del holocausto judío, vomitó y se mareó al contemplar sobre el terreno la forma en que los Einsatzgruppen, equipos móviles de exterminio que seguían el avance de la Wehrmacht en el frente oriental, daban cuenta de un grupo de personas empleando la técnica de la lata de sardinas. Esta técnica consistía en acumular vivos en una fosa, en distintas capas, a los infelices condenados, y luego cubrirlos con cal viva. Se conseguía así, al mismo tiempo, matar y eliminar los cuerpos, ahorrando munición. Pero claro, una cosa son las estadísticas y la eficiencia, o eufemismos como “solución final”, y otra el horror de la angustia y el dolor arbitrariamente infligidos. Por desgracia ese episodio no conmovió al genocida hasta el punto de reconsiderar su locura; simplemente le orientó hacia formas más eficientes y “humanas” de hacer lo mismo: las cámaras de gas.

Salvando una distancia inmensa, algo parecido sucede con frecuencia en las estructuras de grandes dimensiones. Las decisiones políticas a veces comparten este distanciamiento entre la adopción de medidas y la contemplación de sus consecuencias; no es difícil encontrar ejemplos contemporáneos en este caso. Del mismo

modo los directores de grandes empresas o los miembros de Consejos de Administración pueden tomar tranquilamente decisiones sobre redimensionamientos, contención de costes, incrementos de productividad, etc. sin necesidad de contemplar el drama humano que contiene cada despido de un trabajador, ERE mediante o no.

¿Qué sucede en Medicina? Los gestores políticos de la sanidad, cuya primera prioridad públicamente declarada es “el bien del enfermo”, adoptan en ocasiones decisiones tremendas cuyas consecuencias negativas perciben sólo –además de los sufridos enfermos- los médicos que están en directo contacto cotidiano con ellos; estoy seguro que muchos de los presentes en esta sala podrían aportar una numerosa casuística sobre tales actitudes. Pero baste como paradigma la presión a la que los médicos son sometidos cada día, eso sí, de forma encubierta, para que limiten la utilización de ciertas medidas terapéuticas, efectivas pero costosas, en particular en ciertas poblaciones como los ancianos. Por supuesto, esas presiones serán siempre negadas en público, atribuyendo la no utilización de dichas medidas, si ese fuera el caso, al propio médico. Porque, siendo cierto que en el contexto de una atención sanitaria cada vez más cara que debe ser cubierta con recursos necesariamente limitados, es lícito decidir prioridades de gasto, esto sólo puede hacerse de forma legítima explicando y declarando dichas prioridades de forma abierta a la sociedad y asumiendo el coste electoral de las mismas, pero no declarando una cosa y presionando para que se haga la contraria.

Aún a más distancia de lo anterior figura la dicotomía clínica. Los científicos de elevado rango, los directores clínicos, los investigadores que se reúnen para evaluar las mejores pruebas que les permitan elaborar las Guías de Práctica Clínica, manejan estadísticas, probabilidades, porcentajes de mortalidad y probabilidades de superviven-

cia, criterios de coste-eficiencia que sirven para limitar el esfuerzo terapéutico en ciertas poblaciones de avanzada edad... pero muchas veces hace tiempo que dejaron de contemplar, tras esos datos, la angustia y el dolor del enfermo que sufre, puesto que no son ellos los que pasan la consulta diaria en sus departamentos. Es claro que el manejo y elaboración de los grandes datos son necesarios, pero es conveniente no perder la sensación de lo que la enfermedad significa para el paciente individual, la sensación del médico de a pie que trata diariamente con los enfermos.

El Profesor Alba pertenece al primer grupo de líderes científicos y de opinión, y las decisiones de política científica en la disciplina que profesa incorporan con frecuencia los resultados de sus trabajos de investigación y sus fundados criterios. No hay que olvidar que el nuevo académico, además de haber sido presidente de la Sociedad Española de Oncología y de formar parte activa de grupos internacionales centrados en la enfermedad sobre la que ha disertado, es autor de numerosas publicaciones sobre el cáncer de mama. Una búsqueda en PubMed utilizando el criterio “Alba E” OR “Alba Conejo E” AND “breast cáncer” arroja 72 artículos sobre el tema en revistas indexadas de alto nivel, diez de ellos publicados este mismo año. Pero, al mismo tiempo, sigue perteneciendo día a día al grupo de los que, desde la actividad clínica cotidiana, mantienen el trato cercano con quienes padecen la enfermedad; y, por encima de los “end-points” o de las curvas actuariales, sigue percibiendo de forma próxima miedos, angustias, alegrías, esperanzas... Sigue sintiendo que las enfermedades no son sino abstracciones aplicadas, por motivos prácticos, al problema concreto de un ser humano individual. Por todo ello, el nuevo Académico está especialmente capacitado para abordar el tema que ha constituido el eje de su discurso de una forma –y me van a perdonar el juego de palabras- no exclusivamente académica. La capacidad de síntesis que ha mostrado para exponer de forma comprensible un

tema de tremenda complejidad solo está al alcance de quien, como él, comparte la visión estratégica y la proximidad al paciente.

## **Sobre la fugacidad del conocimiento**

El nuevo académico hace un recorrido por la historia de la Medicina, rastreando las menciones o conocimientos sobre el cáncer de mama a lo largo de la misma. Ese rápido recorrido nos recuerda la forma en que los conocimientos, o incluso los paradigmas en el sentido de Thomas Khün (hoy no voy a citar a Popper), cambian con el paso del tiempo y son olvidados por completo con independencia de la duración del período en que han estado vigentes. El conocimiento, y en particular el conocimiento médico, se renueva hoy a tal velocidad que es inevitable reflexionar sobre la fugacidad del mismo. Omar Kayyam, el discípulo predilecto del gran Ibn Sina –Avicena para Occidente- y uno de los máximos exponentes de la mística sufí, fue también un hombre heterodoxo, o mal comprendido por las gentes de su tiempo, que viene a ser lo mismo. Fruto de ello fueron diversas persecuciones por motivos religiosos. En una de esas ocasiones se refugió en Nisipur, bajo la protección del poderoso Nizam el Molk, el mismo que habría de caer tiempo después bajo las dagas de los asesinos del Viejo de la Montaña de Alamut. Un día, paseando Omar con su protector por los jardines del adarve de la fortaleza, Nizam le preguntó “Omar, estoy confuso; siendo tú el señalado por el maestro, y conocida por todos tu sabiduría en las distintas disciplinas del conocimiento, ¿cómo, a diferencia de Ibn Sina, aún no has escrito ningún libro que permita transmitir a otros tu saber?” A lo que Kayyam respondió “¡Oh poderoso señor! Lo que tu llamas saber, las matemáticas, la geometría, la medicina, son conocimientos efímeros, que serán superados por el tiempo. Si yo escribiera un libro sobre alguna de estas materias quedaría obsoleto y olvidado en días, años... con suerte en siglos; pero al fin y al cabo, se perdería en la memoria de las gentes. Por eso sólo escribo

de aquello que no será superado por descubrimiento alguno: poesía.” Lo acertado de esta reflexión lo corrobora el hecho de que, si hoy alguno de nosotros acude a una librería medianamente ilustrada, puede encontrar sin mucha dificultad al menos un libro de poesía de Omar Kayyam: el Rubayyat. Una de las piezas de esta obra subraya el concepto de la fugacidad del instante:

“Toma tu copa de vino  
Y sal a beberla con tu amada  
A la luz de la luna;  
Pues quizá mañana la luna te esperará en vano”

Por el contrario, el Canon de Avicena, su maestro, libro vigente en el estudio de la Medicina durante siglos, es prácticamente imposible de encontrar salvo que se recurra a lugares muy especializados.

Pero Kayyam no se atuvo a sus intenciones y, de hecho, terminó escribiendo sobre temas que hay llamaríamos científicos. En uno de sus libros, sobre ecuaciones de segundo grado, denominó a la incógnita “cosa”. El libro fue traducido al latín por un copista hispano musulmán en Al-Andalus; mas, desconcertado al encontrar el término “cosa” decidió recoger su transcripción fonética. Cosa suena “xai” en árabe, pero para abreviar el copista se limitó a la inicial, “x”. Y si hoy, muchos siglos después, la incógnita de cualquier problema algebraico sigue siendo la equis, ello se debe a la ocurrencia de un copista de nuestra tierra, transmisor del saber de un hombre que, pese a sus profundos conocimientos científicos, sólo quería escribir poesía.

El concepto de fugacidad de los conocimientos en Medicina es particularmente relevante para un médico que, como es el caso del nuevo Académico, tiene una importante dedicación docente desde su puesto de catedrático de la Universidad de Málaga. El docente médico debe transmitir a sus alumnos la idea de que lo que están aprendiendo du-

rante el pregrado sufrirá importantísimas modificaciones a lo largo de su vida profesional, y ayudarles a seleccionar aquéllos conocimientos básicos que probablemente no cambien, así como las formas de pensar y de adaptarse a descubrimientos sucesivos, que a buen seguro modificarán su manera de enfrentarse a la enfermedad. En otras palabras, a ser capaces de buscar activamente la información y seleccionar la relevante, en vez de ser receptores pasivos de lo que otros transmiten.

## **Final**

Termino. La ciencia es inconformista, pues no se limita a aceptar las respuestas trilladas a los problemas de cada día. Lo que es, y sobre todo lo que será, no tiene por qué seguir siendo lo que ha sido. Y si queremos cambiar el secular papel secundario que ha tenido nuestro país en el campo científico, debemos enorgullecernos de contar con gente como el nuevo Académico, cuya incorporación a esta Real Corporación debe ser motivo de orgullo para él, pero también para todos los que la constituimos.

Profesor Emilio Alba, te doy en nombre de esta Real Academia de Medicina la bienvenida a la misma. Te felicito por tu ingreso, y felicito a la docta Institución, pues hoy acoge a un médico y, lo que es más, a una persona excepcional.

He dicho.

