

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Epistemología del cáncer de mama: comprendiendo su origen para anticipar su desenlace

## Epistemology of breast cancer: understanding its origin to anticipate its outcome

Rusvelt Vargas-Moranth<sup>a</sup> , Haroldo Estrada-López<sup>b</sup> , Josefina Zakzuk-Sierra<sup>c</sup> , Nelson Alvis-Guzmán<sup>d</sup> 

Fecha de sometimiento: 21/11/2019, fecha de aceptación: 15/09/2020

Disponible en internet: 01/12/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.129>

### Abstract

Breast cancer has one of the highest incidence and mortality rates worldwide. It is necessary to examine its natural history through an epistemological framework, by integrating clinical, philosophical, and mathematical models, in order to have an overview of it, as well as to understand how it has been interpreted throughout history, and the contribution of screening and clinical trials to treatments received by patients, based on scientific and historical evidence that can be used as a guide by clinicians, health professionals, and the general public.

**Keywords:** epistemology, breast cancer, history, models.

### Resumen

El cáncer de mama es uno de los de mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial. Es necesario comprender su historia natural a través de una mirada epistemológica, integrando modelos clínicos, filosóficos y matemáticos para poder abordar una visión general del mismo, cómo se ha interpretado a lo largo de la historia, y el aporte que los estudios de detección y ensayos clínicos han dado a los tratamientos que reciben los pacientes, mostrando evidencia científica e histórica que pueda ser empleada como bitácora por parte de clínicos, salubristas y público en general.

**Palabras clave:** Epistemología, cáncer de mama, historia, modelos.

### Introducción

A través de la historia el hombre ha tenido interés en desarrollar modelos hipotéticos que expliquen la naturaleza de la enfermedad, utilizando desde concepciones metafísicas hasta modelos matemáticos (1) que han tenido la finalidad de sugerir estrategias terapéuticas que puedan contribuir a mejores desenlaces. Para ello, la epistemología ha sido una herramienta de gran utilidad, con implicaciones no sólo filosóficas y científicas sino también sociales y culturales.

El cáncer de mama es una enfermedad cuya historia natural ha sido un terreno fértil para el desarrollo de modelos epistemológicos, cada uno con su consecuencia terapéutica. Estudiarlo es fundamental, toda vez que su magnitud y trascendencia impactan a la población, ya que se trata del tumor más frecuentemente diagnosticado y la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres después del pulmonar; se estima que, a nivel mundial, la incidencia es de 2.088.849 nuevos casos, y 626.679 son letales (2).

En la investigación del cáncer, a menudo están relacionados límites que conllevan a un enfoque reduccionista que no es capaz de cambiar la perspectiva cuando la complejidad del fenómeno así lo requiere. Por ello se necesita llevar a cabo una integración epistemológica, considerando la posibilidad y pertinencia de admitir diferentes maneras de observar el mismo fenómeno (3).

<sup>a</sup>. Grupo de Investigación en Economía de la Salud-GIES; Registro Poblacional de Cáncer de Barranquilla.

<sup>b</sup>. Universidad de Cartagena.

<sup>c</sup>. Alergología experimental e inmunogenética; Universidad de Cartagena.

<sup>d</sup>. Grupo de Investigación en Economía de la Salud-GIES; Universidad de Cartagena; ALZAK Foundation.

Para alcanzar esa meta es necesario elegir categorías epistémicas correctas. Es una característica del comportamiento sistémico la integración de partes en un conjunto cuando se realiza un comportamiento unificado superior, y para evitar reduccionismos innecesarios, se debe verificar la aplicación de este enfoque en diferentes ámbitos disciplinarios, así como en los asuntos complejos, para abrir nuevas perspectivas que ayuden a considerar por qué las propiedades sistémicas pueden ser teóricamente universales, es decir, generales, aunque no por ello genéricas (4).

Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo del presente ensayo es realizar una revisión crítica a la visión del cáncer de mama a través de la historia, resaltando las características que han influido en los modelos de atención, y analizar cómo las teorías biológicas en torno al origen del cáncer de mama también han afectado a la sociedad.

## Desarrollo del tema

### *Visión General*

El cáncer no tiene una definición simple, es considerado un conjunto complejo y heterogéneo de enfermedades (5). Hace un siglo, el crecimiento tumoral per se fue considerado el trastorno fundamental, y los tumores fueron clasificados y descritos en términos de tasas de crecimiento que orientaban el tratamiento a seguir: lento, moderadamente rápido, y rápido (6).

Hasta hace poco, se pensaba que la fuente del cáncer era hereditaria, infecciosa o esporádica, pero los cánceres con un componente hereditario ocurren en 5% al 10% del total de tipos de cáncer y en 8% de los tumores mamarios, asociados a cambios genéticos como BRCA1 o BRCA2 (7); en estos casos, se considera que la carcinogénesis es desencadenada por mutaciones (8) y una inhibición de los supresores del crecimiento que da lugar a la proliferación celular, invasión y riesgo de metástasis (9). Por otro lado, entre el 70 y el 80% de los tumores se consideran como “esporádicos”, lo cual es un eufemismo que denota “causa desconocida” y que da cuenta del gran desconocimiento con respecto al origen de la mayoría de los tumores (10).

Por otro lado, la introducción de la radioterapia, la quimioterapia, la terapia endocrina, y la evolución

hacia terapias más complejas y cada vez más personalizadas, ha favorecido un cambio en los paradigmas que explican la aparición y evolución de la enfermedad, reconocida como un fenómeno de crecimiento desordenado en el que existen diferentes elementos y niveles de organización biológica dentro del proceso neoplásico: de los genes a las células y los tejidos, y esta complejidad biológica justifica plenamente la tendencia hacia modelos explicativos integradores.

Sin embargo, no es posible explicar causalmente el origen y la progresión de los tumores sólo en términos genéticos, moleculares o celulares. Hay que tener en cuenta un aspecto dinámico relacionado con la pérdida de organización, lo que hace imposible reducir la funcionalidad específica y actividad de las células neoplásicas exclusivamente a la actividad de los genes. Esta es la razón para la existencia de enfoques sistémicos, fundamentados en diferentes perspectivas epistemológicas para la investigación del cáncer (11), los cuales requieren el trabajo interdisciplinario para captar de mejor forma la complejidad (12).

### *Interpretación del cáncer mamario a través de la historia*

El cáncer suele ser observado como una enfermedad contemporánea; sin embargo, en el año 1932 se reportó el tumor maligno más antiguo, la “Mandíbula de Kanam”, que data del Pleistoceno (13). Existen también registros en la antigüedad de la presencia de cáncer en Egipto (14), China y la India (15). Sin embargo, se le atribuye a Hipócrates ser el primero en usar los términos “carcinosis” y “carcinoma”, del griego “*karkinos*”, refiriéndose a la palabra “cangrejo”. El “padre de la medicina” comparó las venas largas y distendidas que irradiaban de un tumor de mama, con las extremidades de un cangrejo. Según Karpozilos (16), Hipócrates describió el caso de una mujer en Abdera que desarrolló un carcinoma de mama con sangre que salía del pezón, y una vez que el flujo se detuvo, murió.

En el siglo II, Claudio Galeno, farmacéutico y filósofo griego, formado como médico en Roma, y considerado el primer oncólogo, escribió sobre cánceres de múltiples órganos, incluyendo mama (17). Su mayor contribución a la comprensión del cáncer fue la clasificación de los tumores según la “naturaleza”: procesos fisiológicos en la pubertad o el embarazo,

aspectos “por encima de la naturaleza”: abscesos o inflamaciones, y tumores “más allá de la naturaleza”: grumos o masas, úlceras malignas y tumores no ulcerados.

Tanto Galeno como Hipócrates consideraban que el cáncer de mama era una enfermedad sistémica por exceso de bilis en el cuerpo (18), pero Hipócrates consideraba que la cirugía podía tener repercusiones sistémicas perjudiciales (19), mientras que Galeno postuló que el flujo menstrual mensual de una mujer va de la mano con la excreción de exceso de bilis negra, lo cual explica que las mujeres posmenopáusicas tengan mayor incidencia de cáncer de mama, y abogó por la extirpación del tumor de mama. Es así como resulta evidente el impacto en la definición de las causas del tumor sobre el tratamiento o conducta a seguir, lo cual perdura hasta nuestros días.

Los discípulos de Galeno también indicaron que era necesario deshacerse del exceso de bilis negra, por lo que promovieron dietas especiales, purgación y flebotomías como parte del tratamiento a mujeres con cáncer de mama. Posteriormente, el médico romano Aulus Cornelius Celsus observó la aparición frecuente de tumores posteriormente a la remoción de los primarios, y junto a Leonidas de Alejandría es considerado uno de los primeros en operar el cáncer de mama y ligar los vasos sanguíneos durante la operación (20).

En el año 548 dC, el tribunal Médico Aécio propuso la mastectomía a una mujer que rechazó la extracción del tumor (21). Por mucho tiempo, las mastectomías habitualmente se realizaban en las viviendas. Albucasis (22) promovió una técnica quirúrgica en la que las manos de la paciente se ataban por detrás, y se proporcionaba hemostasia mediante un cauterio de hierro mientras un asistente capturaba chorros de sangre en un pan (23).

Más adelante, a fines de la Edad Media, la teoría de la bilis negra de Galeno fue refinada por el cirujano francés Henri de Mondeville (24), quien enseñó que había diferencias entre la “bilis negra” del hígado, que puede causar un tumor duro en el pecho, no necesariamente maligno, la “bilis quemada” derivada de la ruptura en el flujo de sangre, y la bilis amarilla, la cual puede ocasionar un “verdadero” cáncer. Mondeville defendió una idea: ningún cáncer puede ser curado a menos que sea radicalmente extirpado completamente. Sin embargo, abogó por la cirugía sólo para tumores pequeños, y como dato interesante,

argumentó que la risa facilita la recuperación posquirúrgica, mientras que las emociones negativas traen consigo recuperación lenta.

Un hito importante en la comprensión del cáncer fue el aporte de Paracelso a principios del siglo XV (25), quien se negó a aceptar la enseñanza médica no basada en la experiencia, y consideraba que el cáncer era un producto de la deficiencia de ciertos fluidos en lugar de un desequilibrio en los humores del cuerpo. Esto sentó las bases para que Gabriele Fallopio (26) distinguiera entre tumores benignos y malignos, definiendo a los primeros como masas suaves y de forma regular, móviles y no adheribles a estructuras adyacentes, mientras que los segundos fueron descritos como firmes, leñosos, de forma irregular, multilobulados, con capacidad de adherencia a tejidos vecinos, y con vasos sanguíneos congestionados que los circundan. Fallopio fue el primero en describir la fijación pectoral del tumor en el cáncer de mama avanzado y utilizó este signo físico como evidencia de inoperabilidad.

Años más adelante, Descartes propuso que la coagulación espontánea de la linfa defectuosa en los vasos sanguíneos podría producir cáncer mamario, y esto estimuló a los cirujanos a extirpar los ganglios linfáticos axilares visiblemente afectados, lo que fue apoyado con el aporte de Jean-Louis Petit en el siglo XVII —acreditado con el desarrollo del primer concepto unificado para el tratamiento quirúrgico de cáncer de mama—, quien sugirió que las raíces del cáncer eran las glándulas linfáticas y debían ser buscadas y removidas y la fascia pectoral e incluso algunas fibras del propio músculo debían ser diseccionadas y no dejar tejido dudoso (27).

Se considera que el abandono completo de la teoría humoral del cáncer se produjo gracias a Henri Le Dran, en el siglo XVIII, quien indicó que el cáncer comienza en sus primeras etapas como una enfermedad local, luego se propaga a los ganglios linfáticos y posteriormente entra en la circulación (28). Defendió la cirugía como el único tratamiento para el cáncer de mama localizado, pero creía que una vez que el cáncer se diseminaba a través de los vasos linfáticos era inoperable y su desenlace fatal, pero argumentó que las disecciones ganglionares debían convertirse en parte integral de la gestión quirúrgica del cáncer de mama.

John Hunter (29), cirujano del St George’s Hospital, fue un brillante observador, naturalista y pensador, además de ser un médico innovador, que vivió durante

el siglo XVIII y consideró que el cáncer de mama surgía a partir de linfa defectuosa coagulada, y que la coagulación podría ser una consecuencia de la inflamación, producida a su vez por una lesión. Hunter sugirió que el tumor se podía eliminar sin problema si todavía no había afectado tejidos vecinos; también insistió en la extracción de los ganglios linfáticos.

Más adelante, Laennec (30), en el siglo XIX, hizo una distinción entre la inflamación producida por gangrena y el cáncer, y Joseph Récamier acuñó el término de metástasis al observar la invasión en la sangre de células cancerosas, para referirse a la propagación distante del cáncer desde su sitio principal a otros lugares del cuerpo. Récamier clasificó el cáncer como de origen unilocal, multilocal o metastásico, este último considerado por él como incurable.

Otro hito importante en el siglo XIX es el estudio anatomopatológico del cáncer de mama, realizado por Virchow (31), quien argumentó que el tumor surge a partir de las células epiteliales y que estas se extienden a lo largo de los planos de la fascia y de los canales linfáticos. De esta manera, Virchow consideró el cáncer de mama como una enfermedad localmente progresiva que se extiende primero a los ganglios linfáticos regionales y luego a sitios distantes y es susceptible de curación. Basado en lo anterior, Halsted (32) promovió la mastectomía radical como el tratamiento óptimo en pacientes con cáncer de mama primario. Esta operación elimina el tumor, los músculos pectorales y el contenido axilar ipsilateral. El aporte de Halsted fue notable, y condujo a pensar que el cáncer de mama podía ser curable al tener tasas de recurrencia a 3 años de 10%, aunque solo un 25% de las pacientes intervenidas quirúrgicamente sobrevivían a los 10 años, principalmente por la presencia de metástasis a distancia, lo cual fue demostrado por un estudio prospectivo llevado a cabo en el siglo XX por Brinkley y Haybittle (33), en el cual se hizo seguimiento a pacientes tratadas con cirugía radical y seguidas por 25 años, encontrando que las pacientes continuaron con una mortalidad superior a

la de mujeres de la misma edad sin cáncer, lo que evidenció la dificultad de predecir cuándo es curada una mujer con cáncer de mama (34).

A pesar de ser considerada uno de los pilares en el tratamiento del cáncer mamario, algunos investigadores estiman que la cirugía puede perjudicar las micrometástasis (35), y se ha reportado mayor riesgo de recaída y muerte durante los primeros 3 años después del tratamiento quirúrgico de pacientes con cáncer de mama (36), con un pico en la mortalidad años más adelante, ante lo cual O'Reilly y colaboradores (37) encontraron que la extirpación del tumor puede mejorar la angiogénesis alrededor de las micrometástasis, dándoles mayor potencial de proliferación, por lo que los inhibidores de la angiogénesis pueden resultar efectivos en la reducción del riesgo de muerte por cáncer de mama, teniendo en cuenta que el tumor primario inhibe el crecimiento de las micrometástasis sistémicas segregando un inhibidor de la angiogénesis.

Un estudio prospectivo que empezó en 1961 en Londres apoyó lo anterior, al comparar la remoción local tumoral junto con una dosis baja de radioterapia vs mastectomía radical. Al principio, los investigadores encontraron tasas de supervivencia a 10 años equivalentes para los dos procedimientos en pacientes en estadio I. Sin embargo, las células cancerosas se diseminaron a los ganglios linfáticos axilares en muchos pacientes en estadio II, que provocaron recurrencias locales extensas y una supervivencia significativamente menor ( $p < 0,05$ ) en el grupo de escisión local más radioterapia (38). Estos resultados contribuyeron a que se cambiara la visión "Halstediana" por la llamada "Hipótesis de Fisher" o "hipótesis biológica" (Tabla 1) (39), la cual postula que el cáncer se propaga primero por la sangre, eludiendo las vías linfáticas y esto puede ocurrir incluso antes que el tumor sea detectable, lo cual trae como consecuencia que la tasa de crecimiento y la tasa de diseminación estén determinadas por la naturaleza del foco maligno en su inicio.

**Tabla 1.** Hipótesis Halstediana Vs Biológica (Fisher)

Ítem	Halsted	Fisher
Propagación del tumor	De forma mecánica y ordenada	Sin patrón de diseminación
Paso a sistema linfático	Por extensión directa	Por embolización
Cáncer operable	Enfermedad local-regional	Enfermedad sistémica
Ganglios positivos	Propagación tumoral; causan diseminación	Metástasis; no causan diseminación
Importancia de Ganglios regionales	Anatómica: barreras para células tumorales	Biológica; inefectivos como barreras
Terapia local-regional	Influye en el resultado del paciente	No afecta la supervivencia

Esta hipótesis ha impulsado el desarrollo de medicamentos para acabar con células malignas que suelen propagarse a través del cuerpo, es decir, sentó las bases para los enfoques quimioterapéuticos, considerando que no todos los pacientes con cáncer de mama temprano son candidatos a técnicas conservadoras, y existen otros factores determinantes para escoger la cirugía como tratamiento inicial, entre los que se encuentra el tamaño del tumor en relación con el tamaño de la mama y la ubicación del tumor en relación con el complejo pezón-areolar.

Bajo el modelo de Fisher, la cirugía no parece impactar la supervivencia pero sí se evita la radioterapia, y el aumento de la recurrencia local es seguido por un incremento pequeño pero significativo posterior al desarrollo de metástasis (40). Esta observación es difícil de explicar según el modelo de Fisher. Hasta hace algunos años, la radioterapia se aplicaba en toda la superficie de la mama, pero esta postura se ha desafiado con estudios que comparan la irradiación parcial versus la irradiación total, luego de observar que la mayoría de las recaídas locales después de la cirugía conservadora de mama ocurren en el cuadrante afectado independientemente si ha sido o no irradiado (41). Frente a este panorama, surge con fuerza el siguiente interrogante: ¿Cuándo se considera que un paciente está curado? Al respecto, se debe tener en cuenta que el término curación puede tener diferentes interpretaciones, como lo indica Langlands (42), quien distingue tres tipos: personal, clínica y estadística.

En el caso de la curación personal, ocurre en pacientes que, al ser diagnosticados con cáncer de mama, eventualmente fallecen por otras causas, y no están necesariamente libres de cáncer en el momento de su muerte. La curación clínica, por su parte, está determinada por un criterio de valoración establecido por un médico. Por ejemplo, Halsted clasificó a los pacientes libres de enfermedad 5 años después de la cirugía como curados de cáncer de mama. Hoy en día esto es considerado una supervivencia libre de enfermedad y dado que la incidencia de curación clínica depende de los criterios de valoración subjetivos, pacientes seguidos durante 10 años tendrán menor tasa de curación clínica que aquellos con seguimiento durante 5 años. Así mismo, la determinación de este tipo de curación depende de qué tan agresiva es la búsqueda de la presencia de recaídas, ya que se espera que ocurra menos recaída entre los pacientes seguidos con mamografías, radiografías de tórax y

otros paraclínicos, que en aquellas personas seguidas solamente con exámenes clínicos.

Por otro lado, la cura estadística se logra cuando el riesgo de muerte en un grupo tratado es comparable con el de una población de control pareada por edad. Este es probablemente el mejor determinante de curación de una enfermedad (43), debido a que, amparado en el paradigma cuantitativo de investigación, provee bases sólidas de la situación en condiciones reales.

## Estudios de detección

Los estudios epidemiológicos orientados a la detección han hecho un aporte interesante a la comprensión del cáncer mamario. Jatoi (44) mostró que la detección temprana reduce la tasa de mortalidad casi un 25% en mujeres mayores de 50 años, lo cual podría ser interpretado como que uno de cada cuatro casos de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas hacen metástasis de manera relativamente tardía y son susceptibles de curación si se diagnostican y extirpan temprana y oportunamente; y esto parecería ir en contravía de la hipótesis sistémica, según la cual el diagnóstico precoz y la extirpación oportuna del tumor primario no deberían tener efecto sobre el riesgo de muerte.

Sin embargo, Van Netten y colaboradores (45) encontraron que la detección temprana sí tiene impacto en la sobrevida, pero sólo cuando se trata de la detección y extracción de precursores de cáncer de mama invasivo, como es el caso del carcinoma ductal in situ, por lo que los investigadores propusieron que, cuando el cáncer in situ progresa a invasivo, en ese momento se convierte en sistémico y tanto el invasivo como el metastásico son variantes del mismo proceso y aunque 25% de los cánceres detectados por mamografía son carcinomas ductales in situ, los estudios post mortem sugieren que solamente uno de cada cinco casos progresa a invasivo (46), lo cual le confiere un valor importante al diagnóstico precoz frente a la sobrevida.

Por estas razones, una de las principales estrategias de promoción de la salud y prevención de la enfermedad a nivel mundial es el tamizaje de cáncer mamario. Se ha demostrado que incrementar el acceso de la población a un diagnóstico temprano mejora las posibilidades de un tratamiento adecuado, tanto en países desarrollados (47) como en aquellos de menores ingresos (48).

Estos resultados han dado lugar a un paradigma denominado: “sistémico”; los defensores de éste, apoyados en resultados de ensayos clínicos que muestran la reducción de una cuarta parte en la tasa de mortalidad por terapia sistémica adyuvante —y oponiéndose al concepto halstediano de progresión local—, proponen que el cáncer de mama es típicamente sistémico en el momento del diagnóstico (49).

Ahora bien, la detección mediante examen físico también reduce el riesgo de muerte por cáncer de mama. El autoexamen mamario también ha probado ser eficaz como herramienta de tamizaje y consiste en un chequeo que la mujer hace sola en casa para buscar cambios o problemas que afectan el tejido mamario. Es recomendable, en cuanto enfoque general para aumentar la conciencia de salud de los senos y la detección temprana de cualquier anomalía, teniendo en cuenta que es indolora y fácil de practicar (50).

La American Cancer Society (51) también recomienda que las mujeres, a partir de los 20 años de edad, deban ser educadas sobre las ventajas y desventajas de realizar un autoexamen mamario periódicamente, y el personal de salud debe enseñar a reconocer a la población los síntomas del cáncer de mama (52).

Shapiro (53) encontró que el tamizaje con mamografía y examen físico redujo la tasa de mortalidad en un 40%, pero 61% de estos casos fueron detectados por examen físico, lo cual parecería indicar que algunos tumores mamarios no aparecen solamente durante la fase preclínica sino que también pueden aparecer en el momento de la detección clínica. En un estudio llevado a cabo en Irán (54), en el que participaron 12.660 mujeres entre 35 y 64 años, se compararon dos grupos, uno conformado por mujeres que regularmente se practicaban el autoexamen, y otro que no lo hacía. Los resultados mostraron que la detección de tumor mamario confirmado por estudio anatomopatológico fue tres veces mayor en el grupo de pacientes con autoexamen regular, 48,5% en menores de 50 años, y se observó una diferencia significativa entre la incidencia acumulada de cáncer de mama en los dos grupos ( $p < 0,05$ ).

Una explicación del impacto de la detección temprana en la sobrevida puede darse al comprender que la extirpación oportuna del tumor logra disminuir la carga de enfermedad micrometastásica, permitiendo que el sistema inmune haga su trabajo.

Adicionalmente, la efectividad de la terapia sistémica adyuvante disminuye la carga de la enfermedad micrometastásica, aumentando el tiempo de recurrencia y muerte (55).

Todo esto lleva a pensar que los estudios de detección no son contrarios a la hipótesis sistémica, aunque el mecanismo responsable del efecto en el aumento de la sobrevida requiere mayor estudio.

## Investigación clínica

En la segunda mitad del siglo XX, algunos ensayos clínicos aleatorizados han evaluado el efecto de permutaciones en el tratamiento local sobre el riesgo de muerte por cáncer de mama, con resultados que indican que la terapia local no tiene ningún efecto sobre el riesgo de muerte, por lo que algunos expertos (56) consideran que el cáncer mamario es sistémico al inicio; sin embargo, esta hipótesis no es aceptada universalmente ya que otros estudios sugieren que el cáncer es una enfermedad local al inicio. Al respecto, Hellman (57) postula que “la enfermedad persistente, de manera local o regional, puede dar lugar a metástasis a distancia y en contraste con la teoría sistémica, la terapia regional es importante”.

El National Breast-Adjuvant Breast Project-04 (NSABP-04) (58) y el estudio King’s de Cambridge, aleatorizaron a pacientes con cáncer de mama sin ganglios clínicamente evidentes para recibir tratamiento temprano o tardío a nivel axilar, el cual consistió en depuración quirúrgica de ganglios linfáticos o radioterapia, luego de la mastectomía o hasta la presencia de recidiva del tumor en la axila. En ambos estudios, el tratamiento tardío de la axila no afectó adversamente la tasa de supervivencia. Por lo tanto, contrariamente a la hipótesis de Halsted, la axila no parece ser un nicho para la propagación del cáncer.

En el modelo de Halsted se postuló que el cáncer de mama es una enfermedad localmente progresiva y que las metástasis se producen por la diseminación centrífuga y contigua a partir del tumor primario. Sin embargo, si esto fuera cierto, la mastectomía “ampliada” debería influenciar positivamente la tasa de supervivencia, pero esto ha sido confrontado con resultados de varios estudios que han demostrado que el alcance de la mastectomía no influye en la tasa de supervivencia, y el riesgo de recurrencia

local se incrementa después de procedimientos de conservación de la mama (59,60). Es por ello que la terapia conservadora ha sido recomendada como tratamiento de elección en mujeres en estadio temprano y, según algunos investigadores (61, 62), el 60% de las pacientes en fases iniciales son sometidas a esta terapia.

En un estudio llevado a cabo por Agarwal y colaboradores (63) se encontró que las tasas de supervivencia específicas de cáncer de mama, a los 5 años en pacientes sometidas a terapia conservadora, sólo mastectomía o mastectomía con radioterapia, fueron de 97%, 94% y 90%, respectivamente ( $P < 0,001$ ), y las tasas de supervivencia específica a 10 años fueron de 94%, 90% y 83%, respectivamente ( $P < 0,001$ ). De la misma forma, al estudiar el efecto de la radioterapia sobre el riesgo de muerte por cáncer de mama en pacientes tratadas previamente con mastectomía radical modificada y que posteriormente fueron aleatorizados a quimioterapia sistémica + radioterapia locorregional vs sólo quimioterapia, se encontró que la radioterapia adyuvante reduce significativamente la tasa de mortalidad (64).

Según Hellman (65), esto se debe a que la radioterapia esteriliza los nidos locales de células cancerosas, impidiendo las metástasis de dichos sitios, y Stewart (66) argumenta que esta contribución de la radioterapia también puede deberse a un efecto sistémico, induciendo linfopenia de células T y disminuyendo su respuesta, con lo que se inhibe la liberación de citoquinas responsables del crecimiento tumoral.

## Angiogénesis tumoral

Sin perfusión sanguínea, los tumores sólidos no suelen crecer más allá de 106 células (67). La fase inicial prevascular del crecimiento cancerígeno está seguida por una fase vascular en la que la angiogénesis inducida por el tumor es la limitante de la velocidad de crecimiento y factor decisivo para que las células malignas accedan directamente a la circulación (67).

En el compartimento tisular, las células tumorales pueden estimular la proliferación de células endoteliales por la producción de factores angiogénicos tumorales, como el Factor de Crecimiento de Fibroblastos Beta (FGFB) y el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) (68). De manera

alternativa, las células endoteliales pueden estimular el crecimiento de las células tumorales produciendo sustancias como el Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF), Factor de Crecimiento Similar a la heparina e Interleucina 6 (IL6) (69).

Halmgren y colaboradores (70) han propuesto que el tumor primario secreta anticuerpos antiangiogénicos, por lo que su extirpación podría desencadenar la extensión de los focos ocultos. De acuerdo con este modelo, la fase inicial del crecimiento vascular es seguida por una fase vascular en la que la angiogénesis inducida por tumores limita la velocidad de crecimiento y proporciona acceso directo a la circulación de las células malignas, siendo sumamente relevante la microvasculatura; también se pueden identificar focos microscópicos como existentes en una “sopa” de citoquinas, con células que interactúan entre sí y con el estroma circundante, interpretando señales competitivas que dirigen a las células cancerosas en la dirección de proliferación o apoptosis, en donde se requieren fenómenos epigenéticos.

Con este modelo de angiogénesis tumoral, se puede entender el concepto de inactividad/latencia que conlleva a un estado de equilibrio dinámico del tumor, el cual indica que, en la fase preclínica y más adelante en las metástasis, una perturbación repentina puede tener consecuencias negativas, lo cual sería la razón del pico temprano de riesgo para recurrencias locales y distantes en pacientes cuyos tumores han sido “afectados” por el acto de la cirugía (fase determinante) superpuesto a un pico de recaída tardío que representa la evolución de esas micro metástasis que no responden a la “tormenta de citoquinas” en el período perioperatorio (70).

Esta hipótesis ha sido apoyada por modelaciones matemáticas computarizadas como la de Baum y colaboradores (71), centrada en tres variables importantes: Células Endoteliales (EC), Factores Angiogénicos Tumorales (TAF) y Factores Angiogénicos Matriciales (MAF) (siglas provenientes del inglés). Para lograr la vascularización del tumor, ECs deben abrirse camino a través del estroma y la matriz extracelular. Se sabe que varios MAF, como bronectina y laminina, aumentan la adhesión del EC al colágeno y también son producidas por las propias EC (72). Las EC migran en respuesta a los gradientes adhesivos diferenciales de MAF creados en el tejido circundante. Las EC también detectan y responden a los cambios en la concentración de TAF a través de receptores de superficie celular e

incrementan gradientes de concentración debido a la quimiotaxis y a un movimiento aleatorio.

El modelo matemático de Baum considera el desarrollo de un lecho vascular en respuesta a un tumor sólido en la mama. Si se asume que el dominio es un pequeño cubo de tejido mamario, y la longitud de cada lado es de 2 mm, cada punto en el tejido tiene una coordenada  $x, y, z$  en el plano cartesiano. La concentración de TAF en cualquier punto en el tejido mamario puede describirse como una función de su ubicación en el espacio y en el tiempo, y se denota simbólicamente por  $c(x, y, z, t)$ . Al escribir la densidad celular endotelial dentro del tejido mamario como  $n(x, y, z, t)$  y la concentración de MAF dentro del tejido mamario como  $m(x, y, z, t)$ , esta descripción matemática asume que las concentraciones y densidades celulares varían en el espacio y cambian con el tiempo, y es factible calcular las tasas de cambio de estas variables mediante el uso de ecuaciones diferenciales.

El modelo matemático, por lo tanto, consiste en tres ecuaciones diferenciales parciales, no lineales y acopladas, que describen la evolución en el espacio y el tiempo de la densidad de EC (movimiento aleatorio, quimiotaxis y haptotaxis), la concentración de TAF (absorción por EC) y concentración de MAF (producción y absorción por EC).

En la primera ecuación, la tasa de cambio de densidad de EC con respecto al tiempo es igual a la motilidad aleatoria de la EC menos la dirección de migración de EC en respuesta a gradientes de TAF, menos la migración dirigida de EC a los gradientes de MAF dentro de la matriz (haptotaxis). En la segunda ecuación, el primer término representa la tasa de cambio de la concentración de TAF con respecto al tiempo, el segundo la cantidad de TAF que está siendo tomada por la EC, y en la tercera ecuación el primer término representa la tasa de cambio de concentración de MAF con respecto al tiempo; el segundo la cantidad de MAF producida por la EC.

Este modelo, como todos los anteriores, tiene implicaciones a nivel terapéutico. Si se asume que la cirugía primaria elimina la evidencia macroscópica de enfermedad, se pueden visualizar dos familias de residuos de focos ocultos en el lecho del tumor, o anidando en órganos distantes. Un grupo comprendería estructuras similares a orgánulos, existentes en un estado de equilibrio dinámico, esperando un factor

desencadenante posterior a la cirugía, a una fase de progresión activa, mientras que el otro grupo consiste en clústers de células que proliferan lentamente y obedecen las reglas de la cinética, destinadas a ser aparentes en cualquier momento entre uno y 25 años después de la cirugía, mientras no haya respuesta a la respuesta inflamatoria sistémica inicial posterior al trauma quirúrgico.

Una opción terapéutica posible con el tiempo correcto podría impactar favorablemente en ambos grupos de focos ocultos, pero resulta más realista considerar diferentes intervenciones terapéuticas para cada uno de los focos residuales de la enfermedad, lo cual implicaría un complejo calendario de inhibición biológica pre o perioperatoria de la respuesta inflamatoria a la cirugía en un corto período de tiempo (73), seguido de un programa de medicamentos a largo plazo durante muchos años, que incluiría agentes endocrinos para el grupo de enfermedades HR+ (74) o terapia sistémica personalizada para el grupo HR- (75).

## La teoría mutacional

Desde antes de conocer la estructura del ADN ya había indicios de la relación entre anomalías genéticas y el desarrollo de tumores. Al examinar células cancerosas en el microscopio, David von Hansemann y Theodor Boveri observaron la presencia de aberraciones cromosómicas y plantearon la hipótesis de que las células cancerígenas eran clonas anormales de células con anomalías en su material hereditario. En 1928 Bauer (76) llevó a cabo observaciones en plantas y animales que sentaron las bases de una explicación biológica plausible para indicar que las mutaciones genéticas originan cáncer. Años más tarde, el descubrimiento de Watson y Crick, apoyado en el estudio de la difracción de rayos X de Rosalyn Franklin (77), sirvió para dilucidar la estructura tridimensional del ADN (78) y dio crédito al concepto de que el daño a las moléculas de ADN puede conducir al cáncer. La concordancia entre la capacidad de ciertas moléculas para alterar la estructura del ADN y a su vez de propiciar la generación de tumores aumentaba la especulación.

Posteriormente, fue más evidente que algunas aberraciones cromosómicas ya confirmadas conferían riesgo de cáncer. Así mismo, la evidencia de que al introducir material genético de células cancerosas

en células normales podía volverlas cancerígenas sustentó lo que se denomina la teoría mutacional. A finales de los años 60, Ashley (79) declaró que el cáncer puede ser el resultado de 3 a 7 mutaciones, y a partir de allí se han propuesto diferentes números de mutaciones críticas (80,81), pero todavía no se conoce con exactitud el número necesario para hacer que una célula normal cambie a una célula cancerosa; además, que para que un cáncer se desarrolle el mecanismo de reparación del ADN tendría que estar ausente, o ser defectuoso o ineficaz (82). La teoría mutacional propone que ciertos cambios en la secuencia de ADN, denominadas mutaciones “conductoras”, confieren ventaja evolutiva a una célula y le permiten crecer de forma descontrolada y convertirse en una clona neoplásica. Algunas de estas clonas pueden heredarse desde línea germinal, pero la mayoría pueden surgir por mutaciones somáticas durante la vida de un paciente, junto con mutaciones pasajeras que no están implicadas en el desarrollo del cáncer (83). La identificación de estas mutaciones ha sido el objetivo de un intenso campo de investigación que busca entender la evolución de los tumores y sus bases genéticas, así como traducir estos conocimientos en estrategias personalizadas de manejo del cáncer usando como blancos terapéuticos las moléculas o vías de transducción de señal asociadas a la pérdida o ganancia de función del gen alterado.

En la actualidad es posible conocer el genoma de una célula tumoral y el panorama general de los cambios genéticos de un tumor a través del tiempo, dado que la secuenciación de genomas completos o de exomas es cada vez más económico. Los datos obtenidos de la secuenciación de diversos tipos de tumores han mostrado que alrededor de unos 30 a 60 genes presentan mutaciones en regiones codificantes y que este número varía de acuerdo al tipo celular desencadenante, dependiendo de factores como su tasa de replicabilidad (84). El 97% de las mutaciones somáticas detectadas se debe a sustituciones de una sola base y aproximadamente 3% a inserciones o deleciones. Dentro de las mutaciones puntuales, el 90,7% producen cambios de sentido (es decir, que se traducen en un cambio de un aminoácido), 7,6% son del tipo “sin sentido” o que originan codones de parada prematuros y 1,7% resultan en alteraciones de sitios de empalme o en regiones del ADN no codificantes (UTR) cercanas a codones de inicio o de parada. Para el caso específico del cáncer de mama, la secuenciación de genoma completo de un importante número de muestras de tumor ha identificado más

de 1.600 mutaciones conductoras en por lo menos 93 genes. Por otra parte, se ha identificado que más allá de los cambios genéticos detectados en regiones codificantes, hay un número importante que se presenta en regiones no codificantes del genoma (85).

Los dos actores clave asociados con alto riesgo de cáncer de mama son las mutaciones en BRCA 1 y BRCA 2. Otra mutación muy importante puede ocurrir en TP53, resultando en un cáncer de mama triple negativo. Sin embargo, la gran mayoría de los casos no están relacionados con un gen mutado de alta penetrancia, sino con genes de baja penetrancia como CHEK2, CDH1, NBS1, RAD50, BRIP1 y PALB2, que frecuentemente están mutados en la población general (86).

Por otro lado, Nik Zainal y colaboradores (85) analizaron secuencias de genoma completo de 560 cánceres de mama para avanzar en la comprensión de las mutaciones impulsoras que confieren ventaja clonal y los procesos mutacionales que generan mutaciones somáticas, encontrando que 93 genes que codifican proteínas para cáncer probablemente conducen a mutaciones. Algunas regiones no codificantes exhibieron altas frecuencias de mutación, pero la mayoría tiene características estructurales distintivas que probablemente causan tasas de mutación elevadas y no contienen mutaciones conductoras. El análisis mutacional llevado a cabo por los investigadores se extendió a los reordenamientos del genoma y reveló la sustitución de doce bases y seis reordenamientos, caracterizados por duplicaciones o eliminaciones en tándem, que aparecen asociadas con reparación defectuosa de ADN basado en recombinación homóloga: una con función BRCA1 deficiente, otra con función deficiente BRCA1 o BRCA2.

Dado que la tasa de mutaciones somáticas varía entre los tejidos por factores intrínsecos (como su frecuencia natural de renovación celular) y diferencias en la exposición a agentes ambientales causantes de daños al ADN, se espera que el número de mutaciones encontradas en tumores varíen de acuerdo con el tejido de origen. Por este motivo, el cáncer de colon, por ejemplo, muestra más mutaciones somáticas que las de cánceres en los tejidos que se dividen lentamente, como el cerebro (87). Adicionalmente, se supone que la aparición de mutaciones conductoras se van presentando durante largos períodos de tiempo, incluso varias décadas y que a medida que aumenta la edad del paciente y del tiempo de aparición del

tumor se eleva el número de mutaciones somáticas, incluyendo en su mayoría cambios sin trascendencia para el crecimiento del tumor. No en todos los casos se cumplen las predicciones de los modelos matemáticos de progresión del tumor y de acumulación de mutaciones. Por ejemplo, para el Cáncer de mama no hay correlación entre la edad del paciente con el número de mutaciones somáticas detectadas en los tumores. Esto puede deberse a la alta influencia de otros factores que incrementan la estocasticidad del modelo, como el influjo hormonal que varía mucho entre individuos (la mitad o más de las mutaciones somáticas en cáncer de tejidos que se autorrenuevan se originan antes del inicio del tumor).

Sin embargo, se cuestiona que las mutaciones somáticas sean las propiciadoras de carcinogénesis en todos los casos (83, 88) dado que en algunos tipos de cáncer no se detectan o su tasa de aparición con respecto a un tejido normal es similar (89,90). Por estas razones, se ha revisado la contribución de la inflamación crónica a la transformación celular (87, 91).

### Alternativas sobre el origen de los tumores

El polimorfismo genético es importante para comprender los procesos, ya que dos o más fenotipos diferentes pueden existir en el mismo individuo pero, aunque han sido investigados cambios puntuales como los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) o variaciones en las cadenas homólogas de ADN por polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLPs), los mecanismos de distribución de diferentes polimorfismos entre los genes de los individuos son bien conocidos, aunque el polimorfismo genético se considera una razón principal para la disparidad evolutiva que sobrevive la selección natural (92).

Si bien los polimorfismos son necesarios, no son la clave para resolver la genómica del cáncer, entre otras razones porque no se entiende cómo reflejan una enfermedad o responden a un tratamiento, o incluso si reaccionan en coordinación con otros polimorfismos en otros genes. Además, ni la información genética ni las diferentes células están solas en los procesos biológicos (93). La matriz extracelular (ECM) es esencial para la diferenciación celular y por lo tanto influye directamente en la diferenciación, así como la estabilización de ligamento de fibroblastos (94), y sólo el 50% de los pacientes con células tumorales

diseminadas desarrollan metástasis clínica, ya que sólo el 0,01% de células diseminadas desarrollan metástasis (93).

Brücher y Jamall (95) proponen una hipótesis alternativa para el origen de la mayoría de los tumores. Los investigadores postulan que el cáncer se origina siguiendo una secuencia de eventos que incluyen:

1. Un estímulo patógeno (biológico o químico).
2. Inflamación crónica subclínica.
3. Fibrosis con cambios asociados en el microambiente celular.
4. Un nicho precanceroso formado a partir de estos cambios.
5. El despliegue de una estrategia de escape de estrés crónico.
6. Una transición celular de células de cáncer.

Según los investigadores, el cáncer se origina siguiendo una secuencia de eventos que incluyen un estímulo patógeno, sea biológico o químico, seguido de inflamación crónica, la que a su vez produce fibrosis con cambios asociados en el microambiente celular. De estos cambios se desarrolla un nicho precanceroso, que desencadena el despliegue de una estrategia de escape de estrés crónica, y cuando esto no se resuelve se da una transición de una célula normal a una célula cancerosa, lo cual sugeriría que la mayoría de los hallazgos en la genética del cáncer son eventos tardíos que ocurren después de la aparición del nicho precanceroso, lo que le daría mayor relevancia a la necesidad de establecer medidas antes que el cáncer se vuelva clínicamente aparente, enfocando los esfuerzos en terapias centradas en suprimir el nicho precanceroso con intervención temprana para detectar y cuantificar procesos inflamatorios, prevenir los cambios fibróticos, y de esta forma evitar la transición de una célula normal a una célula cancerosa

De ser ciertos los hallazgos de esta hipótesis, es posible que la mayoría de resultados en la genética del cáncer reportados en la literatura sean eventos tardíos o epifenómenos que podrían haber ocurrido después del desarrollo de un “nicho precanceroso”, y este modelo establecería la necesidad de llevar a cabo medidas preventivas mucho antes que el cáncer sea clínicamente aparente. Las investigaciones deberían centrarse en mejorar la comprensión de la naturaleza de la carcinogénesis en relación con

la inflamación y fibrosis, y de manera consecuente, los tratamientos deberían enfocarse en suprimir el “nicho precanceroso” en fase subclínica, prevenir los cambios fibróticos, y así evitar la transición de una célula normal a una célula cancerosa.

## Conclusión

Aunque no se ha dilucidado completamente la historia natural del cáncer de mama, los aportes epistemológicos de diferentes puntos de vista han permitido progresos importantes en el tratamiento de los pacientes con esta enfermedad y curiosamente, el “tratamiento” del cáncer ha sentado precedentes importantes a partir de los resultados obtenidos, que a su vez han incidido en una mejor comprensión de su origen con un impacto importante en las medidas llevadas a cabo para incrementar la sobrevida de los pacientes.

## Agradecimientos

A la Universidad de Cartagena por su apoyo a la generación de conocimiento científico.

## Referencias bibliográficas

1. Strohman R. The coming Kuhnian revolution in biology. *Nature Biotechnology* 1997;15(3): 194-200.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2018; 68(6): 394-424.
3. Mitchell S. 2009. *Unsimple Truths. Science, Complexity and Policy*, Chicago: The University of Chicago
4. Marcos A. *Filosofía dell'agire scientifico*, Milano: Academia Universa Press, 2010.
5. Anderson W. *Pathology, Volume One*. 6th edition. St. Louis: The CV Mosby Company; 1971
6. Howard W, Schultz O. *Studies in the Biology of Tumor Cells*. New York: The Rockefeller Institute of Medical Research; 1911.
7. Tomlinson I, Novelli M, Bodmer W: The mutation rate and cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(25): 14800-14803.
8. Vogelstein B, Kinzler K. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004; 10(8): 789-799.
9. Hanahan D, Weinberg R: Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011, 144(5): 646-674.
10. Pisani P, Parkin D, Muñoz N, Ferlay J. Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997, 6(6): 387-400.
11. Bertolaso M. The two sides of the hourglass: analytic and synthetic approaches in cancer research. *Ludus Vitalis*, 2011; 19 (35): 73-95.
12. Soto A, Sonnenschein C. Systems biology and cancer. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2011; 106(2): 337-339.
13. Sandison A. Letter: Kanam mandible's tumour. *Lancet*, 1975; 1(7901): 279.
14. Strouhal E. Ancient Egyptian case of carcinoma. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 1978 Mar;54(3): 290-302.
15. Diamandopoulos G. Cancer: an historical perspective. *Anticancer Res*, 1996; 16(4A): 1595-602.
16. Karpozilos A, Pavlidis N. The treatment of cancer in Greek antiquity. *Eur. J. Cancer*, 2004; 40(14): 2033-40.
17. Salaverry O. La etimología del cáncer y su curioso curso histórico. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 2013; 30(1): 137-141.
18. Ariel I, Cleary J. *Breast Cancer Diagnosis and Treatment*. New York, McGraw-Hill, 1987: 3-26.
19. Wood W: Progress from clinical trials on breast cancer. *Cancer*, 1994; 74 (S9): 2606-2609.
20. Weiss L. Metastasis of cancer: a conceptual history from antiquity to the 1990s. *Cancer Metastasis Rev*, 2000;19(3-4): 193-383.
21. Olson A, James Stuart. *Bathsheba's breast: women, cancer & history*. Baltimore. 2012. The Johns Hopkins University Press. p. 11
22. Donaldson I. *The Cyrurgia of Albucasis and other works, 1500*. *J R Coll Physicians Edinb*, 2011; 41(1): 85-8.
23. Bakay L. The treatment of head injuries in the Thirty Years' War, 1618-1648: Joannis Scultetus and his age. *Thomas*, 1971.
24. Hajdu S *Medieval pathfinders in surgical oncology*. *Cancer*, 2004;101(5): 879-82.
25. Serrano J. De Paracelso a la medicina moderna: donde la química y la física van de la mano. *An. Quím*, 2011; 107(4): 398-403
26. Ekmektzoglou K, Xanthos T, German V, Zografos G. Breast cancer: from the earliest times through to the end of the 20th century.” *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2009; 145(1): 3-8.
27. Kardinal C, Yarbro J. A conceptual history of cancer. *Semin. Oncol*, 1979; 6(4): 396-408.
28. Martensen R. Cancer: medical history and the framing of a disease. *JAMA*, 1994; 271(24): 1901.

29. Ellis, H. (2005). The Knife Man: The Extraordinary Life and Times of John Hunter, Father of Modern Surgery. *Bmj*, 330(7488): 425.
30. Stone M, Aronoff B, Evans W, Fay J, Lieberman Z, Matthews C, Race G, Scruggs R, Stringer C. History of the Baylor Charles A. Sammons Cancer Center. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2003; 16(1): 30-58.
31. Virchow R: Cellular Pathology. Philadelphia, JB Lippincott, 1863
32. Halsted W. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *AM Surg* 20(5): 497-555.
33. Brinkley D, Haybittle J. The curability of breast cancer. *The Lancet* 1975; 306(7925): 95-97
34. Woods L, Rachet B, Lambert P, Coleman M. Cure from breast cancer amongst two populations of women followed for twenty-three years after diagnosis. *Ann Oncol*, 2009; 20(8): 1331-6.
35. Blichert-Toft M, Rose C, Anderson J, Overgaard M, Axelsson C, Andersen K, Mouridsen, H. Danish randomized trial comparing breast conservative therapy with mastectomy. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1992; 11(1): 19-25.
36. Gunduz N, Fisher B, Saffer E: Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res*, 1979; 39(10): 3861-3865.
37. O'Reilly M, Holmbren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal R, Moses M, Folkman J. Angiostatin: A novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell*, 1994; 79(2): 315-328.
38. Atkins H, Hayward J, Klugman D, Wayte A. Treatment of early breast cancer: a report after ten years of a clinical trial. *Br. Med. J*, 1972; 2(5811): 423-9.
39. Fisher B. Biological research in the evolution of cancer surgery: a personal perspective. *Cancer Res*, 2008; 68(24): 10007-20.
40. Overgaard M, Hansen P, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, Zedeler K. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*, 1997;337(14): 949-55.
41. Vaidya J, Joseph D, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, Keshtgar M. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet*, 2010;376(9735): 91-102.
42. Langlands A. Prognostic factors and the curability of breast cancer. *ANZ J Surg*, 1995; 65 (9): 630-633.
43. Le M, Hill C, Rezvani A, Sarrazin D, Contesso G, Lacour J. Long-term survival of women with breast cancer. *The Lancet*, 1984; 324(8408): 922.
44. Jatoi I. Breast Cancer Screening. Austin, TX, Landes Bioscience, 1997, pp 35-49
45. Van Netten J, Ross A, Cann S, Derry D, Smith M. Is breast cancer a progressive or systemic disease? *The Lancet*, 1995; 345(8945): 319-320.
46. Nielsen M, Thomsen J, Primdahl S, Dyreborg U, Andersen J. Breast cancer and atypia among young and middle aged women: A study of 110 medicolegal autopsies. *Br J Cancer*, 1987; 56(6): 814.
47. Howard D, Tangka K, Royalty J, Dalzell L, Miller J, O'Hara B, Hall I (2015). Breast cancer screening of underserved women in the USA: results from the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program, 1998-2012. *Cancer Causes & Control*, 26(5): 657-668.
48. Gadgil A, Sauvaget C, Roy N, Muwonge R, Kantharia S, Chakrabarty A, et al. Cancer early detection program based on awareness and clinical breast examination: Interim results from an urban community in Mumbai, India. *The Breast*, 2017; 31(1): 85-89.
49. Early Breast Cancer Trialists collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy, *The Lancet*, 1992; 339 (8784): 1-15.
50. Ginseng G, Lauer J, Zelle S, Baeten S, Baltussen R. Cost effectiveness of strategies to combat breast, cervical, and colorectal cancer in Sub-Saharan Africa and South East Asia: Mathematical modelling study. *BMJ*. 2012; 344: e614-e614.
51. The American Cancer Society. Breast Cancer Prevention and Early Detection. 2014. En: <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/moreinformation/breastcancerearlydetection/breast-cancer-early-detection-ac-recs-bse>. Fecha de acceso: Agosto de 2017
52. Okobia MN, Bunker CH, Okonofua FE, Osime U. Knowledge, attitude and practice of Nigerian women towards breast cancer: A cross-sectional study. *World J. Surg. Oncol*. 2006; 4: 11.
53. Shapiro S: Periodic Screening for Breast Cancer: the Health Insurance Plan Project and its Sequelae, 1963-1986. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 198.
54. Hassan L, Mahmoud N, Miller A, Iraj H, Mohsen M, Majid J, Mojgan, M. (2015). Evaluation of effect of self-examination and physical examination on breast cancer. *The Breast*, 24(4): 487-490.
55. Game J, Edwards M. Parametric models of therapeutic efficacy in breast cancer. *N Engl J Med*, 1996; 344(19): 1270-1271,
56. Fisher B: Personal contributions to progress in breast cancer research and treatment. *Semin Oncol*, 1996; 23(4): 414-427.
57. Hellman S. Karnofsky Memorial Lecture. Natural history of small breast cancers. *J Clin Oncol*, 1994; 12(10): 2229-2234.
58. Fisher B, Redmond C, Fisher E, Bauer M, Wolmark N, Wickerham D, Foster R. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med*, 1985; 312(11): 674-681.
59. Jacobson JA, Cowan KH, D'Angelo T, Steinberg S, Pierce L, Okunieff P. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and I1 breast cancer. *N Engl J Med*, 1995; 332(14): 907-911.

60. Sarrazin D, Le M, Arriagada R, Contesso G, Fontaine F, Spielmann M, Lacour J. Ten years results of a randomized trial comparing conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol*, 1989; 14(3): 177- 184.
61. McGuire K, Santillan A, Kaur P, et al. Are mastectomies on the rise? a 13-year trend analysis of the selection of mastectomy versus breast conservation therapy in 5865 patients. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(10): 2682-2690.
62. Smith G, Xu Y, Shih Y, et al. Breast-conserving surgery in older patients with invasive breast cancer: current patterns of treatment across the United States. *J Am Coll Surg*. 2009;209(4): 425.e2-433.e2.
63. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Kokeny K, Agarwal J. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA surgery*, 2014; 149(3): 267-274.
64. Ragaz J, Jackson S, Le N, Plenderleith I, Spinelli J, Basco V, Coldman A. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in nodepositive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med*, 337(14): 956-962
65. Hellman S. Stopping metastases at their source. *N Engl J Med*, 1997; 337(14): 996-997.
66. Stewart TH. Postmastectomy radiotherapy: More than a local matter. *The Lancet*, 1994; 344(8919): 351-352.
67. Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 1989; 339(6219): 58-61
68. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nature Medicine* 1995, 1(1): 27-30.
69. Folkman J. Tumour angiogenesis. En Mendelson J, Howley PM, Israel MA, Liota LA, eds. *The Molecular Basis of Cancer*. Philadelphia, WB Swanders, 1995, 206-232.
70. Holmgren L, O'Reilly M, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nature Medicine*, 1995; 1(2): 149-153.
71. Baum M, Chaplain M, Anderson A, Douek M, Vaidya J. Does breast cancer exist in a state of chaos? *European journal of cancer*, 1999; 35(6): 886-891.
72. Hynes R. *Fibronectins*. New York, Springer-Verlag, 1990
73. Demaria S, Pikarsky E, Karin M, et al. Cancer and inflammation: promise for biologic therapy. *J Immunother* 2010; 33(4): 335-51
74. Baum M, Budzar A, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9324): 2131-9.
75. Pellegrini I, Rapti M, Extra J, et al. Tailored chemotherapy based on tumour gene expression analysis: breast cancer patients' misinterpretations and positive attitudes. *Eur J Cancer Care*, 2012; 21(2): 242-50
76. Bauer K: *Mutationstheorie der Geschwulst-Entstehung*. Berlin: Julius Springer Verlag; 1928.
77. Watson J, Crick F. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953; 171(4356): 737-738.
78. Cobb M: 1953: when genes become "information". *Cell*, 2013; 153(3): 503-506.
79. Ashley D. The two "hit" and multiple "hit" theories of carcinogenesis. *Br J Cancer*, 1969; 23(2): 313-328
80. Fearon E, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 1990; 61(5): 759-767.
81. Hanahan D, Weinberg R: The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000; 100(1):57-70.
82. Cleaver J. Photosensitivity brings light to a new transcription-coupled DNA repair cofactor. *Nat Genet*, 2012; 44(5): 447-478.
83. Stratton M, Campbell P, Futreal P. The cancer genome. *Nature*, 2009; 458(7239): 719-724.
84. Rosenfeld S. Are the somatic mutation and tissue organization field theories of carcinogenesis incompatible? *Cancer Inform*, 2013, 12(1): 221-229.
85. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu V, Zhou S, Diaz L, Kinzler K. Cancer genome landscapes. *Science*, 2013; 339(6127): 1546-1558.
86. Tomasetti C, Vogelstein B, Parmigiani G: Half or more of the somatic mutations in cancers of self-renewing tissues originate prior to tumor initiation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013; 110(6): 1999-2004.
87. Sheikh A, Hussain S, Ghori Q, Naeem N, Fazil A, Giri S, Al Tamimi D. The spectrum of genetic mutations in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015; 16(6): 2177-85.
88. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, Zou X, Van Loo P. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature*, 2016; 534(7605): 47-54.
89. Versteeg R: Cancer: tumours outside the mutation box. *Nature*, 2014; 506(7489): 438-439.
90. Mack S, Witt H, Piro R, Gu L, Zuyderduyn S, Stütz A, et al: Epigenomic alterations define lethal CIMP-positive ependymomas of infancy. *Nature*, 2014; 506(7489): 445-450.
91. Parker M, Mohankumar K, Punchihewa C, Weinlich R, Dalton J, Li Y, Lee R, et al: C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF- $\kappa$ B signalling in ependymoma. *Nature*, 2014; 506(7489): 451-455.
92. Grivennikov S, Greten F, Karin M: Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*, 2010; 140(6): 883-899.
93. Da Cunha A. Genetic analysis of the polymorphism of color pattern in *Drosophila* polymorpha. *Evolution*, 1949; 3(3): 239-251.

94. Slavkin H, Greulich R. Extracellular Matrix Influences on Gene Expression. New York: Academic Press Inc; 1975: 833.
95. Mecham R, Madaras J, Senior R. Extracellular matrix-specific induction of elastogenic differentiation and maintenance of phenotypic stability in bovine ligament fibroblasts. *J Cell Biol*, 1984; 98(5): 1804-1812.
96. Zhe X, Cher M, Bonfil R. Circulating tumor cells: finding the needle in the haystack. *Am J Cancer Res*, 2011; 1(6): 740-751.
97. Brücher B, Jamall I. Epistemology of the origin of cancer: a new Paradigm. *BMC Cancer*, 2014; 14(1): 331.