

Bases evolutivas y ecológicas de la carcinogénesis humana ¿cuestión de mala suerte?

Evolutionary and ecological bases of human carcinogenesis, a matter of bad luck?

Edgar Benítez Sánchez, Armando Ernesto Pérez Cala, Yamilé Hinojosa Rivera

Hospital Militar "Dr. Joaquín Castillo Duany". Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

El cáncer constituye un serio problema de salud a nivel mundial. Las estimaciones, en cuanto a incidencia y mortalidad, no son nada halagüeñas, en especial para los países subdesarrollados. Durante las últimas décadas se han realizado importantes contribuciones a la comprensión de la carcinogénesis humana, sobre todo desde la perspectiva ecológica y evolutiva. Los objetivos del presente trabajo se centran en: destacar las principales hipótesis que desde dicha perspectiva, tratan de explicar la etiología de los tumores malignos, así como adecuar las que, a la luz de los hallazgos recientes o cotejadas con datos empíricos, parecen más factibles. La hipótesis tradicionalmente aceptada se basa en la "carcinogénesis en múltiples etapas" y explica de manera satisfactoria algunos aspectos del proceso; aunque conlleva a falacias de lógica, como la conclusión que dos tercios de los cánceres humanos obedecen a la "mala suerte". Por su parte, la hipótesis de la "oncogénesis adaptativa" parece adecuarse de manera más realística a las complejas relaciones ecológicas que se establecen entre las células malignas, las células normales y el microambiente celular; capaces de originar fenómenos tan "inadmisibles", como la cooperación de células normales en la progresión tumoral o la adopción por parte de las células malignas de estrategias evolutivamente estables. De hecho, la oncogénesis adaptativa incluso puede ser extendida al nivel del "macroambiente" poblacional y social. Su conclusión definitiva no hace más que reiterar la importancia de la prevención como la medida más eficaz para reducir la carga global de enfermedad por cáncer.

Palabras claves: carcinogénesis en múltiples etapas; oncogénesis adaptativa; ecología tumoral.

ABSTRACT

Cancer is a serious health problem worldwide. Estimates, in terms of incidence and mortality, are not at all promising especially for underdeveloped countries. During the last decades, important contributions have been made to the understanding of human carcinogenesis, especially from the ecological and evolutionary perspective. The objectives of this work are focused on: highlighting the main hypotheses that, from this perspective, try to explain the etiology of malignant tumors, as well as adapting those that, in the light of recent findings or collated with empirical data, seem more feasible. The traditionally accepted hypothesis is based on "multi-stage carcinogenesis"; and satisfactorily explains some aspects of the process; although it leads to logic fallacies, such as the conclusion that two thirds of human cancers obey to "bad luck". On the other hand, the hypothesis of "adaptive oncogenesis" seems to adapt more realistically to the complex ecological relationships established between malignant cells, normal cells, and the cellular microenvironment; capable of originating such "inadmissible" phenomena, such as the cooperation of normal cells in tumor progression, or the adoption by malignant cells of evolutionarily stable strategies. In fact, adaptive oncogenesis can even be extended to the level of the population and social "macroenvironment". Its final conclusion does nothing but reiterate the importance of prevention as the most effective measure to reduce the global burden of cancer disease.

Keywords: multistep carcinogenesis; adaptive oncogenesis; tumor ecology.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neoplásicas se han convertido en un serio problema de salud a nivel mundial. Si en el 2008 se reportaban cerca de 7 millones de casos nuevos al año, se estima que para el 2030 esta cifra ronde los casi 30 millones de personas diagnosticadas por algún tipo de tumor maligno.^{1,2} A pesar de enorme variabilidad regional, existe cierta uniformidad en las tendencias de incidencia y mortalidad por enfermedades malignas. En los países desarrollados, se asiste a una estabilización e incluso reducción en la incidencia de los principales cánceres (pulmón, próstata, mama, intestino grueso), coincidente con una paulatina pero sostenida reducción en la mortalidad.² No sucede igual con los países en vías de desarrollo, quienes sufren una enorme y doble carga global por cáncer; tanto por incrementos sustanciales en la incidencia y la mortalidad, como según tipo de tumores, pues a los causados en lo fundamental en estas regiones por agentes infecciosos (hígado, estómago, esófago) se le adicionan los provenientes de los países desarrollados, como consecuencia de la adquisición de los estilos de vida y los patrones reproductivos de estos.^{3,4}

En los fenómenos de transición demográfica y epidemiológica y su relación con las enfermedades neoplásicas, sus efectos a nivel de los países subdesarrollados impactan de manera negativa. En Latinoamérica y el caribe, por ejemplo, se estima un incremento del 72 % de incidencia y 78 % de mortalidad por cáncer en hombres entre el 2012 y el 2030; en mujeres tales incrementos se estiman en un 62 % y un 74 %, respetivamente. En Cuba, cada año se diagnostican entre 20 mil y 25 mil casos nuevos y constituye la primera causa de muerte para los grupos comprendidos entre los 15 y 64 años.^{5,6}

En las últimas décadas se ha asistido a la introducción de principios evolutivos con el propósito de comprender mejor los mecanismos subyacentes en la carcinogénesis. Ya el cáncer se define como una evolución somática regida por leyes darwinianas.⁷ Esta conclusión ha tenido impactos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos. No obstante, uno de los dilemas fundamentales que han emergido a partir de esta perspectiva y sobre todo conjugado con el fenómeno global del envejecimiento poblacional, estriba en definir si los tumores malignos son consecuencias de "vivir más" u obedecen al efecto ambiental, muchas veces propiciado por la propia actividad humana.⁸ En otras palabras, ¿son realmente prevenibles las enfermedades neoplásicas o se originan por "predisposición intrínseca" a padecerlas?

Los objetivos de la presente revisión se centran en destacar las principales hipótesis que desde una perspectiva evolutiva, tratan de explicar la etiología de los tumores malignos, así como adecuar las que cotejadas con datos empíricos, parecen más factibles.

DESARROLLO

En 1951, *Peter Armitage* y *Richard Doll* propusieron un modelo de carcinogénesis que se ha convertido en paradigma, alrededor del cual discurren la mayoría de las investigaciones oncológicas actuales.⁹ A partir de la observación en la incidencia de los tumores humanos, que se eleva exponencialmente con la edad, ambos autores elaboraron lo que se conoce como "modelo de carcinogénesis en múltiples etapas". O sea, el desarrollo de las neoplasias humanas requiere de la ocurrencia secuencial de unos 6-7 cambios genéticos (mutaciones) en las células antes de adquirir un fenotipo completamente canceroso. Este proceso de acumulación secuencial de mutaciones acontece a lo largo de décadas y "explica" el por qué la mayoría de los cánceres humanos aparecen en edades avanzadas de la vida.⁹

Durante el tiempo transcurrido desde lo postulado por *Armitage* y *Doll*, varias observaciones han refinado aspectos esenciales de la "carcinogénesis en múltiples etapas". Se concibe a la dinámica tumoral como un complejo fenómeno evolutivo, regido por leyes darwinianas, en que las células van acumulando "cambios genéticos" a lo largo del tiempo.⁷ Estos "cambios genéticos" no se limitan a las mutaciones; sino que comprenden modificaciones epigenéticas (cambios heredables que no afectan la estructura de los genes sino su expresión) e incluso otros cuya naturaleza, todavía incompletamente definida, le han otorgado el ilustrativo nombre de "materia oscura".¹⁰ Por añadidura, estos "cambios genéticos" deben poseer la "peculiaridad" de incrementar el grado de aptitud adaptativa de las células que los sufren, al punto de sobrepasar a las células normales (u otras células tumorales pertenecientes al tejido donde se originan) en la competencia adaptativa. A partir de este trasfondo, la progresión tumoral se caracteriza por rondas sucesivas de expansiones de subpoblaciones de células mutadas (clones) que a su vez incrementan las probabilidades de adquirir nuevos "cambios genéticos que aumentan el grado de aptitud" (a los que de manera genérica le llaman mutaciones conductoras) hasta que se completan todas las fases de la evolución tumoral.¹⁰

Las ideas primarias de *Armitage* y *Doll* se mantienen patentes: acumulación progresiva de mutaciones conductoras a lo largo del tiempo. La lógica de este modelo es sencillamente impecable, dado que el envejecimiento humano se caracteriza por el acúmulo de mutaciones perniciosas, las probabilidades de

"completar" aquellas que dirigen la progresión tumoral es enorme; de ahí la elevada incidencia de neoplasias malignas en grupos etarios avanzados.

Otros hallazgos han contribuido a afianzar la idea expuesta por la carcinogénesis en múltiples etapas. Por ejemplo, gracias a estudios del genoma de varios tipos de tumores, se ha logrado obtener "perfiles genéticos" que se comportan como verdaderos árboles filogenéticos y describen la evolución de diferentes clones malignos a partir de antepasados comunes e incluso, puede hasta ser determinado el momento evolutivo en el que apareció una mutación conductora que separó una nueva "estirpe" dentro del tumor ancestral.¹¹ En varios tejidos (mama, pulmón, esófago, colon) se han definido las etapas temporales que marcan el tránsito desde las lesiones pre malignas (metaplasia, displasia) hasta el carcinoma invasor y se han logrado trazar las rutas, las secuencias mutacionales-epigenéticas, los genes y proteínas involucradas en la progresión tumoral de algunas neoplasias específicas; el ejemplo más ilustrativo es el modelo de carcinogénesis del colon.¹¹⁻¹³

El alcance del modelo de carcinogénesis en múltiples etapas no se ha limitado a la ya de por sí asombrosa disección molecular de varios tipos de cánceres y ha abarcado aspectos de mayor impacto. En el 2015, *Bert Vogelstein* y *Dan Tomassetti* publicaron un trabajo en la revista *Nature*, que despertó fuerte polémica en la comunidad científica internacional.¹⁴ Ambos autores arribaron a la asombrosa conclusión que la diferencia en el riesgo de cáncer entre los diferentes tejidos estudiados, radicaba precisamente en el número de divisiones normales de sus respectivas células madres (SCs, del inglés *Stem Cells*) a lo largo de la vida. En otras palabras, los errores intrínsecos ocurridos durante la replicación del ADN por cada división celular, acumulados a lo largo del tiempo, eran suficientes para el completamiento necesario de las mutaciones conductoras que rigen el destino de la progresión tumoral.

En cuanto el efecto ambiental, cuando más, era aditivo; por cuanto hasta dos tercios de los tumores malignos humanos obedecen a lo que denominan "mala suerte".¹⁴ Las críticas derivadas del primer trabajo, efectuado con 31 tipos de tejidos de pacientes norteamericanos, en condiciones de cierta "homogeneidad ambiental", motivó que *Tomassetti* y *Vogelstein* repitieran su investigación; esta vez en 17 tipos de tejidos extendidos a 29 países de todo el mundo, expusieron los resultados en marzo del 2017. Las conclusiones fueron invariables.¹⁵

En opinión de estos autores, la prevención más efectiva sería aquella capaz de realizar detecciones de tumores en sus etapas más incipientes. Entonces la carcinogénesis humana es un fenómeno de "tiempo y suerte".^{14,15}

Como se señalaba con anterioridad, estos resultados han devenido en numerosas observaciones críticas; lógicas por demás si se tiene como premisa que las conclusiones de *Tomassetti* y *Vogelstein* "avalan" una condición humana "intrínseca" que les predispone a desarrollar neoplasias malignas y tal como afirma *Weinberg*: "por cada división de una de nuestras SCs se produciría una mutación destinada a la ruleta de la transformación cancerosa".¹⁶

Pero, ¿están erradas las conclusiones de *Tomassetti* y *Vogelstein*? Y de estarlo, ¿cuánto?

Para algunos estudiosos de la biología evolutiva del cáncer, *Tomassetti* y *Vogelstein* cometen una falacia lógica, tanto desde el punto de vista matemático como en el marco conceptual teórico cualitativo.¹⁷⁻²¹ No es propósito de este trabajo, dada la complejidad de la lógica matemática, detallar las sutiles variaciones en cuanto a los

resultados. Sin embargo, quizás el ejemplo más sencillo en cuanto a argumentación estadística para refutar las interpretaciones de *Tomassetti* y *Vogelstein* se encuentra en el trabajo de *Song Wu* y colegas.¹⁹ Estos autores parten de un marco hipotético "llevado al extremo", en el que calculan el "riesgo potencial de cáncer atribuible a errores intrínsecos durante las divisiones normales de SCs" según varía el número de "mutaciones conductoras" (al que denotan como k). Entonces, a partir de la tasa de mutación somática, que en los tumores es aproximadamente de 5×10^{-10} por nucleótido por división celular, asumen una tasa de mutación en SCs normales en 1×10^{-8} por nucleótido por división celular. A partir de este marco teórico hipotético, *Wu* demuestra que conforme aumenta el número de mutaciones conductoras ($k=2$, $k=3$, $k=4$, etc.) la estimación del "riesgo intrínseco" queda siempre por debajo del límite previamente establecido, "todavía muy conservador" en opinión de este autor.¹⁹

Ya en el aspecto cualitativo, *Wu* aparte de esgrimir la enorme cantidad de datos epidemiológicos que asocian a los cánceres más frecuentes con las influencias ambientales, hace referencia al magnífico trabajo de *Alexandrov et al*, en el que se hace alusión a los tipos de mutaciones conductoras registradas en diferentes tumores.²² La minoría de estas, denominadas A1/B1, parecen corresponder con cambios genéticos adquiridos conforme aumenta la edad; aplicables a los errores acumulados durante las divisiones normales de SCs. La mayoría de las demás mutaciones (en algunos tumores con una prevalencia cercana al 90 %) poseen verdaderas "huellas dactilares moleculares" que señalan hacia agentes ambientales bien definidos, tales como la radiación ultravioleta y sustancias producidas durante la combustión del tabaco.²²

Pareciese que la respuesta de *Song Wu* fuese suficiente para rebatir los resultados y consideraciones de *Tomassetti* y *Vogelstein*. El problema radica en que no son solo estos científicos los que consideran la incidencia de la mayoría de los tumores humanos consecuencia de la "mala suerte".^{23,24} Estos autores mantienen sus opiniones enmarcadas en el paradigma de la carcinogénesis en múltiples etapas; consideran que la especie humana, al haber postergado su envejecimiento más allá de lo naturalmente logrado para el resto de las especies animales, sencillamente "asegura" que el número extendido de divisiones de las SCs de sus tejidos aumenten las probabilidades de acumular las mutaciones conductoras que completan cualquier progresión tumoral.²⁵ De hecho, el fenómeno actual, no uniforme a escala global pero en pleno proceso dinámico, de la transición demográfica (incremento de la población anciana gracias a las mejoras económicas, sociales y sanitarias) ha puesto de manifiesto un incremento sustancial en la incidencia y prevalencia de las enfermedades neoplásicas.^{1,2}

En los países industrializados, las mejores condiciones de vida han provocado un "relajamiento" de las presiones selectivas que operan sobre los individuos, condicionan que sus tejidos y órganos aumenten proporcionalmente su "riesgo intrínseco" de desarrollar tumores.²⁶

Estas aseveraciones, no están exentas de una lógica simple, coherente y por ende, son fácilmente aceptables. Ahora, ¿no estarán sesgadas igualmente por falacias?

En efecto, tal y como señala *James DeGregori*: "a la luz de los hallazgos actuales la carcinogénesis en múltiples etapas y su esencia conceptual sobre la acumulación secuencial en el tiempo de mutaciones conductoras no puede sostenerse".²⁷ Ya se ha establecido, por ejemplo, que cerca del 50 % de las mutaciones oncogénicas ocurren en etapas precoces de la vida (durante el desarrollo fetal, la niñez y la adolescencia), que numerosas mutaciones de este tipo se registran en tejidos

completamente normales, que la expansión clonal de células normales es un fenómeno frecuente en etapas tardías de la vida; que en fin, la evolución somática (entre la cual el cáncer es una forma anormal extrema) es por lo demás un acontecimiento continuo a lo largo de la vida de un organismo pluricelular.^{28,29} Además, se ha documentado la presencia de tumores plenamente desarrollados que quedan confinados en sus tejidos de origen, "silentes" por periodos indefinidos de tiempo.²⁸ En el caso de la leucemia mieloide crónica, la única mutación que conlleva a su desarrollo, se ha documentado en 5 de cada 6 personas normales.²⁹

Si la carcinogénesis es un proceso de múltiples etapas (la leucemia mieloide crónica es una excepción de ello), ¿por qué un porcentaje tan importante de mutaciones oncogénicas ocurren en estadios tempranos del desarrollo y dejan de ser "secuenciales"? ¿Por qué hay tumores que después de cumplir con las "secuencias" de su desarrollo quedan "en suspenso"?

Los propugnadores de cambios en el paradigma tradicional de la carcinogénesis se apoyan, con el objetivo de dar satisfacción a estas contradicciones, en la necesidad de ampliar los conceptos de la biología evolutiva más allá de la visión limitada del cáncer como proceso centrado únicamente en las células y en las mutaciones.

Peter Calabrese establece al respecto el concepto de "progresión pre-tumoral", y llama la atención sobre "la progresión genética" (la acumulación de mutaciones, que eventualmente fomentarían el fenotipo maligno) que precede a la progresión tumoral propiamente dicha" y que dichos cambios genéticos deben ser muy sutiles, pues toda mutación o cambio epigenético que altere sustancialmente el fenotipo celular, perturbaría de manera dramática la evolución tumoral.³⁰ Desde estas observaciones sugiere, por ejemplo, que "una célula madre cancerosa del colon de un individuo de 70 años podría tener 1 año de fenotipo plenamente maligno, 10 años de fenotipo adenomatoso y 59 años de fenotipo de célula madre normal".³⁰

Robert A. Gatenby, aporta elementos que ya sugieren una visión que va más allá de las células y las mutaciones como componentes esenciales de la evolución tumoral.³⁰ Al integrar principios darwinianos, *Gatenby* sostiene que mientras la evolución requiere de cambios genéticos y epigenéticos que generan fenotipos nuevos, estos deben interactuar con las fuerzas ambientales selectivas que determinan su grado de aptitud y solo entonces, la proliferación o no y el consiguiente éxito adaptativo.³¹ A nivel del cáncer como forma de evolución somática, las barreras impuestas por el microambiente celular (otras células, matriz extracelular, factores solubles, nutrientes, concentración de oxígeno, etc.) representan fuerzas selectivas cruciales, que además no son estáticas y varían continuamente. De hecho, *Gatenby* confecciona un modelo de carcinogénesis en el que es precisamente el microambiente celular el que determina la dirección evolutiva de la progresión tumoral.³¹ La influencia del microambiente celular en la carcinogénesis ya es un hecho demostrado.³²

De manera análoga, *DeGregori, Marusyk, Henry, Rozhot*, entre otros, consideran que la perspectiva darwiniana asevera que el grado de aptitud es contextual dependiente. En definitiva, estos autores elaboran un marco teórico alternativo, conocido como "oncogénesis adaptativa", cuyos postulados fundamentales son como siguen.^{33,34}

El mayor efecto de la acumulación de mutaciones y cambios epigenéticos con el envejecimiento redundan en: la reducción del grado de aptitud de las poblaciones de SCs a nivel de los tejidos y órganos.

Las mutaciones y cambios epigenéticos que provocan cambios fenotípicos raramente son ventajosas dentro de poblaciones de SCs jóvenes y saludables. Solo la reducción del grado de aptitud de dichas SCs (por el envejecimiento o la exposición a mutágenos ambientales) incrementaría el efecto selectivo de ciertas mutaciones oncogénicas ocurridas antes en algunas células, conllevan a la expansión de los clones que las porten.

El desarrollo de un cáncer puede ocurrir más rápido que lo habitualmente concebido. La exposición temprana a agentes mutágenos puede predisponer al cáncer décadas después no por inducir mutaciones oncogénicas directas, sino al reducir el número de SCs aptas y competentes para mantenerlas limitadas en un microambiente no permisible a su propagación.³³

Sin dudas, la progresión tumoral es más que un modelo lineal de acumulación de mutaciones a lo largo del tiempo. Los recientes hallazgos que entran en conflicto con sus postulados parecen ser mejor explicados en el marco de la "oncogénesis adaptativa"; la que a su vez posee el mérito de integrar la carcinogénesis en principios evolutivos más realistas, dinámicos, complejos; e incluye la influencia ambiental, no solo a nivel del organismo sino incluso en sus más íntimos componentes: los microambientes celulares, las células, y el genoma de estas.³³

El envejecimiento humano no se limita a cambios a nivel celular, sino que va paralelo a transformaciones del microambiente celular (el envejecimiento se considera un proceso intensamente inflamatorio) y sistémico (deterioro de la vigilancia inmunológica), que condiciona un medio inhibitorio para toda nueva proliferación, pero que al mismo tiempo se convierte en escenario propicio para la selección de mutaciones oncogénicas que se resisten a la inhibición del crecimiento y adquieren valor adaptativo.³⁴

Con esta somera revisión sobre los paradigmas de carcinogénesis, se abordan algunos aspectos esenciales sobre la temática a la luz de las nuevas consideraciones. Finalmente, se expresan las opiniones de los autores al respecto.

El cáncer como fenómeno ecológico-evolutivo

Cuando se asiste "desde fuera" a la descripción del fenómeno de la evolución tumoral cualquiera percibiría la idea que un tumor pasa por las siguientes fases: primero crece, después invade y destruye a los tejidos normales vecinos, posteriormente se disemina a distancia o hace metástasis.

Sin embargo, puede incurrirse en el error, ampliamente arraigado incluso en la comunidad médica, de interpretar que dichas etapas acontecen de modo secuencial y ordenado. Y no es del todo así.

Un tumor se inicia a partir de una única célula mutada, pero con el paso del tiempo llega a estar conformado por diversas subpoblaciones celulares con características biológicas que las distinguen unas de otras; o sea los tumores son heterogéneos en su composición poblacional.³⁵ Ni hay dos subclones que sean idénticos dentro de un mismo tumor ni existen dos células idénticas dentro de un mismo subclon.¹⁰ Cada subpoblación posee sus propios rasgos biológicos distintivos: unos con elevadísimas tasas de multiplicación celular, otros con gran capacidad de migrar fuera del tumor "madre" y provocar metástasis, otros con fuerte resistencia a la carencia de oxígeno, etc. y el hecho de un tumor que cumpla o no con sus etapas de desarrollo, dependerá del grado de dicha heterogeneidad. Mientras más heterogéneo un tumor, más oportunidades evolutivas posee de atravesar con éxito el proceso de

carcinogénesis.³⁵ En definitiva es eso: cuestión de oportunidades evolutivas. El proceso lleva décadas de azarosos senderos evolutivos; una verdadera historia evolutiva; individual para cada célula, particular para cada individuo.¹⁰

Es importante tener presente que cada rasgo biológico que posean o vayan adquiriendo las células tumorales durante su evolución tiene un significado circunstancial y contextual. Si cierta célula, por ejemplo, sufre una mutación que le confiere una potente capacidad para sobrevivir en ambientes carentes de oxígeno, pero en el momento de adquirir tan valiosa mutación se encuentra en un área donde la concentración de oxígeno es normal o incluso alta, el rasgo de ser resistente a la hipoxia no le sirve de nada y puede serle hasta perjudicial.³³ Otra puede poseer una excepcional capacidad para inducir una intensa angiogénesis, nuevamente, si no existen en el momento y entorno las condiciones requeridas para que dicha propiedad posea valor adaptativo, se convertiría en un atributo demasiado costoso para un tumor que en la fase en la que se encuentra no necesita de circulación sanguínea adicional.³³ De hecho, se ha demostrado que la mayoría de los cánceres en estadios precoces de su desarrollo ya contienen subclones con capacidad metastásica, pero no se hacen manifiestos hasta que las condiciones ambientales sean permisibles.¹⁰

En toda población de células malignas quedarán fijadas aquellas y solo aquellas mutaciones que incrementen su grado de aptitud para adaptarse al ecosistema en el que se están desarrollando. Ahora, ¿Cuáles son los rasgos que aportan aptitud adaptativa a las células cancerosas?

En el año 2011, dos prestigiosos norteamericanos investigadores del cáncer, *Douglas Hanahan* y *Robert A. Weinberg*, presentaron a la revista *Cell* un artículo que se ha hecho de obligada referencia para todos los científicos interesados en la biología de los tumores.³⁶ En él se proponen las cualidades que caracterizan a las neoplasias malignas:³⁶

- Potencial replicativo ilimitado de sus células.
- Autosuficiencia en señales de crecimiento.
- Insensibilidad a inhibidores del crecimiento.
- Evasión de la muerte celular programada.
- Angiogénesis mantenida.
- Capacidad de invadir los tejidos vecinos y potencial para colonizar a los distantes (metástasis).
- Metabolismo energético desregulado.
- Inestabilidad genética e incremento en la tasa de mutación.
- Evasión de la destrucción mediada por el sistema inmune.
- Puesta en marcha de un proceso inflamatorio que favorece a la propia evolución tumoral.

Como puede apreciarse, cada uno de estos "sellos distintivos" del cáncer no hacen más que aportarle ventajas adaptativas a las células. Sin embargo, ello no significa que acontezcan todos en una sola célula, ni que ocurran en el orden antes expuesto.

Aunque con cierta arbitrariedad, la mayoría de los científicos coinciden en clasificar las mutaciones que ocurren en las células cancerosas durante la evolución tumoral en dos categorías.

- Mutaciones conductoras: las que se definen como cambios genéticos que les aportan a las células malignas una ventaja adaptativa y de supervivencia; y por

tanto las "conducen" por el sendero de la evolución tumoral.¹⁰

· Mutaciones "pasajeras": mutaciones que no confieren ni restan ventajas adaptativas, pero que pueden ser "arrastradas" por o entre los segmentos de ADN donde se encuentran las mutaciones conductoras. También se les conoce como mutaciones neutrales.¹⁰

No debe caerse en la trampa de considerar a esta clasificación como inflexiblemente exacta, si son revisados los sellos distintivos del cáncer, cada uno de ellos podría considerarse, por concepto, el producto de una mutación conductora: aumenta el grado de aptitud adaptativa celular. No obstante, si la ocurrencia de una o varias de ellas no tienen lugar en el trasfondo ambiental-temporal adecuado, no se comportarían como tales y cuando más, serían mutaciones pasajeras. Una mutación que "hoy es conductora mañana podría ser pasajera" y viceversa.

De todas formas, siempre que contextualmente, cualquier mutación lleve implícito un rasgo que incremente el grado de aptitud adaptativa celular y con ello sus oportunidades de supervivencia, reproducción y transmisión hereditaria a sus descendientes, será seleccionado positivamente y quedará fijado a nivel poblacional celular; se comportarán como mutaciones conductoras pues la mayoría de las poblaciones tumorales que las porten expresarán fenotípicamente estos.²⁷

Entonces es cuando se hace posible comprender que los sellos distintivos del cáncer no aparecen todos en una única célula (las probabilidades de ocurrencia son casi inexistentes), sino que se van acumulando y fijando en los diferentes subclones malignos que a través del tiempo surgen en el tejido canceroso.²⁷ Muchos de ellos, incluso, quedan establecidos en células alteradas pero no completamente malignas aun antes de la formación tumoral, como puede suceder en procesos inflamatorios crónicos.²⁷ La persistencia o la variación de las condiciones ecológicas que los provocaron determinarán el destino final de estas mutaciones.

¿Una evolución dentro del cuerpo?

Luego se conceptúa al cáncer como la puesta en marcha de una evolución somática inadecuada en un organismo pluricelular y para todo aquel que posea conocimientos básicos sobre evolución, debe resultarle contradictorio que las mismas leyes que han determinado el curso de la historia de la vida en la tierra, durante millones de años, puedan tener lugar dentro de un organismo en un rango de décadas. ¿Qué todo esto pueda ocurrir dentro de un cuerpo y en un tiempo tan breve comparado con la historia del planeta?

Es exactamente así. Las dificultades para aceptar el hecho radican en un sencillo problema de escalas y en la necesidad de ver la dinámica de la vida desde una perspectiva más integral. Veamos por ejemplo lo que ocurre con el concepto de ecosistema.

El organismo humano, como el de cualquier otro organismo pluricelular, constituye en sí mismo un vasto universo de ecosistemas y sus respectivas interacciones. Cuando se habla de ecosistemas, nos viene a la mente todo lo que existe fuera de nosotros: el clima y sus cambios, las fuentes de agua, los mares y océanos, los desiertos, las selvas tropicales, etc., con todos los seres vivos, plantas y animales, que los conforman. Pero sucede que nuestro cuerpo se encuentra conformado por distintas especies de células, que forman parte de tejidos orgánicos; que esos tejidos y órganos están constituidos a su vez por numerosas poblaciones celulares; que a su vez todas las especies, poblaciones y células individuales interactúan entre sí y con el ecosistema tisular u orgánico en el que viven, donde también existen

cambios de temperatura, de composición química, de disponibilidad de recursos, depredadores, etc. y solo entonces, se establece la relación del organismo humano con el medio ambiente-ecológico que considera "externo" a su existencia.^{37,38}

Un ecosistema podría definirse como: una unidad de organismos interdependientes que comparten el mismo hábitat, la comunidad biológica de un lugar y de los factores físicos y químicos que constituyen el ambiente no biológico.³⁹

De igual modo, un determinado sector del intestino humano queda definido como un ecosistema, compuesto por diversas "especies" celulares, tales como las células epiteliales, los macrófagos, monocitos, linfocitos, fibroblastos, células endoteliales, etc.; sin excluir a la nunca menor diversidad de bacterias que colonizan al intestino.³⁸ Todas estas diferentes especies coexisten en la más amplia gama de interacciones imaginables (cooperación, parasitismo, depredación) en un ambiente modulado por cambios de temperatura y en la concentración de oxígeno, dióxido de carbono, ph; agentes químicos derivados del metabolismo, o ingresados en la dieta; recursos que llegan a través de los sistemas sanguíneos y literales cambios físicos que alteran la anatomía del "lugar", que modifican la posición de los distintos componentes biológicos y con ello, alteran los tipos y formas de interacciones.³⁸

A nivel de células y tejidos, se cumplen los mismos principios que conceptúan a los ecosistemas a "mayores" escalas.

¿Y qué ocurre con el concepto de evolución? Para que ocurra evolución biológica deben cumplirse los siguientes "requisitos":

- Poblaciones de individuos que comparten un hábitat determinado y compiten entre ellos por los recursos que garanticen su supervivencia.
- Diferencias entre los individuos que les aportan distintos grados de adaptación a los cambios del medio en el que viven.
- Los cambios genéticos acontecen por modificaciones estructurales en los genes (mutaciones) o por alteraciones no estructurales en la expresión de estos (cambios epigenéticos); ambos tipos de cambios genéticos son heredables; se transmiten desde los progenitores a sus descendientes.
- La selección natural opera favoreciendo a aquellos individuos que portan variaciones ventajosas para adaptarse al medio en que viven o a los cambios que este sufre y elimina a los que poseen variaciones desventajosas. Dicho de otro modo, los genes mutados o con expresión modificada por efecto epigenético, que aportan ventajas son seleccionados, pasan a las generaciones futuras y tienden a quedar fijados a nivel poblacional; mientras que los que como producto de los mecanismos antes citados portan caracteres desventajosos son eliminados.³⁴

No todas las células que componen los tejidos son iguales, aun cuando pertenezcan a la misma especie o población, sino que poseen variaciones que les aportan ventajas o desventajas a la hora de adaptarse al ecosistema tisular en el que nacen y se desenvuelven. El ecosistema tisular tampoco es estático. Todo lo contrario, es un "paisaje" intensamente dinámico, cuyas exigencias dan cuenta de las células que sobreviven o se extinguen ante sus cambios.³⁴ Por tanto, dentro de todo organismo pluricelular se encuentran todas las condiciones requeridas para que ocurra uno, o varios procesos evolutivos, con todas sus leyes y azares.

El reciente reconocimiento que la evolución biológica sucede a diferentes niveles de organización de la materia ha conllevado a la aparición del término: "evolución multinivel".⁷ Las leyes que participan en los procesos evolutivos son universales, y se cumplen a cualquier nivel.⁷

Uno de los elementos más importantes que contribuyó al concepto de evolución multinivel fue precisamente la visión ecológica-evolutiva sobre los factores que influyen en la carcinogénesis.⁷

Relaciones ecológicas entre las células tumorales y las células nativas del tejido en que se originan

Es de esperar que ante la proliferación descontrolada de células mutadas, el resto del organismo responda de manera enérgica contra lo que indudablemente resulta anormal. Pero cuando células defensivas como los macrófagos llegan a "cooperar" con el tumor e incluso algunos tipos de linfocitos, proverbialmente reconocidos por su actividad policial, participen "complotados" con las células malignas y suprimen toda actividad inmunológica contra ellas, resulta sencillamente increíble.⁴⁰⁻⁴²

Nuevamente, si se parte de la visión integral del interior de todo organismo pluricelular, donde tienen lugar las mismas interacciones ecológicas-evolutivas que se hacen manifiestas a escalas mayores, estos fenómenos cobran fundamento. La cooperación multicelular acontece a lo largo de la vida de todo individuo regulada por un delicado equilibrio dependiente de las influencias ambientales. Cada una de nuestras células nace, se desarrolla, funciona y muere en estrecho vínculo con los elementos bióticos (otras células iguales o distintas a ella) como abióticos (composición física y química del medio) que conforman su nicho ecológico-celular y reacciona ante señales de supervivencia, reproducción y de muerte según dicten los cambios y necesidades de su entorno.^{32,33} Así, un macrófago puede estar programado para destruir células extrañas, pero si la perturbación "ambiental" provocada por el crecimiento anormal de un grupo celular mutado coloca en riesgo su propia existencia, no "dudará" en cooperar con las "enemigas" si estas incrementan sus probabilidades de supervivencia a través del aporte de factores de crecimiento.⁴¹

Es necesario no incurrir en el error, propiciado por el modo de exponer estos hechos, de considerar el comportamiento celular como consciente. De hecho, un macrófago no "duda" ni deja de hacerlo, sencillamente reacciona a los retos ambientales y al comportamiento de otras células. Y de este modo sucede con el resto de los componentes de todo organismo. La conducta celular, dígame la de las que cooperan con la multicelularidad como la de las que adoptan un comportamiento "egoísta" e inician una transformación cancerosa, obedece a lo que se conoce como estrategias evolutivamente estables (EEE).⁴³

Una EEE no es más que un patrón conductual de una población determinada que persiste en el tiempo y resiste la invasión de estrategias alternativas porque le permite una adaptación más óptima al medio. El principio de las EEE se cumple a todos los niveles de la escala biológica.⁴³

Una EEE no es sinónimo de "la más adecuada"; de hecho pueden resultar contradictorias y francamente perjudiciales, como es el caso del inicio de una evolución somática anormal dentro de un organismo pluricelular como respuesta a un estrés celular crónico.⁴³ En este caso, la EEE "asumida" por las células mutadas les favorece en potencial detrimento de todo el organismo. Las EEE optimizan el proceso adaptativo, hasta tanto otra estrategia alternativa, o mutante, no le supere en optimización y sea adoptada de manera mayoritaria por la población. Nuevamente se hace evidente que el éxito o ineficacia de una EEE sea contextual dependiente.⁴⁴

El origen del concepto de las EEE parte del paradigma de la teoría de los juegos evolutivos; un fascinante campo de la biología evolutiva que pretende dar respuestas al comportamiento adaptativo de los seres vivos en correspondencia con las exigencias ambientales.⁴⁴ Los propósitos del presente trabajo no permiten un abordaje detallado de la temática. Nos limitaremos a enunciar algunos principios que permitan relacionar a las EEE con la carcinogénesis:

- La recompensa, en términos biológicos, para todo organismo es lograr reproducirse y de esta forma perpetuar sus genes a las generaciones futuras, o sea, tener éxito adaptativo.
- Para obtener dicha recompensa, desarrolla estrategias que optimicen su adaptación.
- Aunque inconsciente, dichas estrategias dependerán de las que posean otros individuos competidores.
- De garantizar el éxito, serán transmitidas por vía hereditaria a los descendientes, y en proporción directa a su eficacia incrementarán su frecuencia poblacional hasta quedar fijadas y ser mayoritarias al resto de las estrategias.⁴⁴

En cuanto a las células neoplásicas y su interacción ecológica con el resto de las células del huésped pluricelular en el que se origina, se hace patente la puesta en marcha de EEE desde "ambos bandos". Ante la perturbación del equilibrio ecológico, cooperación y competición lidiarán en una complejísima dinámica evolutiva. Cooperación y competición que tendrán lugar dentro del propio tumor, entre este y las células normales vecinas, entre estas y las células más distantes, entre todas y en todo el organismos. Un verdadero ecosistema trastornado y en evolución.³⁹

La carcinogénesis es un fenómeno biológico que de igual manera responde a la complejísima dinámica de todo proceso evolutivo, con mutaciones y cambios epigenéticos que le favorecen, obstaculizan, o se comportan de modo neutral conforme a las modificaciones del microambiente ecológico en el que se origine el tumor. La visión actual del desarrollo tumoral lleva implícita una idea que puede ser resumida del siguiente modo: un verdadero ecosistema dinámico en el cual el equilibrio entre el antagonismo de la cooperación o competencia de las células tumorales, entre ellas y con el resto del organismo, determina la progresión, o la desaparición. Quien posea las EEE más óptimas terminará imponiéndose; con su respectiva recompensa: transmitir sus genes, o lo que es lo mismo, lograr éxito adaptativo.

Consideraciones finales

Con lo hasta aquí expuesto, es posible realizar las siguientes generalizaciones:

- La hipótesis de "carcinogénesis en múltiples etapas" no se ajusta completamente a la dinámica tumoral, por cuanto magnifica el valor "intrínseco" de las mutaciones y cambios epigenéticos como elementos determinantes del proceso. Además, al postular la naturaleza "secuencial" de los cambios genéticos a lo largo del tiempo, y el efecto "incrementador" del grado de aptitud de las mutaciones oncogénicas, delega a planos secundarios el efecto ambiental, y conduce a falacias de lógica, tales como la aseveración que dos tercios de los tumores malignos humanos obedecen a la "mala suerte".
- Por su parte, la hipótesis de "oncogénesis adaptativa" permite explicar satisfactoriamente las observaciones que entran en conflicto con la "carcinogénesis en múltiples etapas". Al mismo tiempo, parte de principios evolutivos extensivos,

por lo que conjuga la importancia de la variabilidad, la influencia ambiental, y el accionar de la selección natural dependiente del contexto ambiental.

- El cáncer es una forma anómala de evolución somática. Aunque sin dudas el azar juega un papel importante en la génesis y desarrollo de las neoplasias malignas, no es determinante. El ambiente (que incluye incluso al comportamiento) resulta esencial.
- Toda vez que un tumor se hace clínicamente manifiesto, ha cumplido con toda y cada una de las etapas de su desarrollo. Las probabilidades de curación son realmente bajas.
- La prevención sigue siendo la manera más eficaz de evitar este tipo de afecciones.

Los autores desean aportar unas pocas consideraciones, para realzar el valor práctico de la perspectiva evolutiva de la carcinogénesis. Si bien es innegable el mérito de la "oncogénesis adaptativa" al haber establecido el nexo entre los cambios genéticos celulares con las modificaciones microambientales; podría "exteriorizarse" el concepto hacia "macroambientes", permisibles o no, a la carcinogénesis. Consideramos que tal "exteriorización" podría ser aún más amplia, y considerar ese innegable medio ambiente evolutivamente creado por el ser humano: el medio social. Redondeemos la idea con algunos ejemplos.

En los países industrializados la carga global por cáncer corre a expensas de la prevalencia de enfermos que, gracias a los avances terapéuticos, sobrepasan las expectativas de supervivencia. En los últimos 50 años, la sobrevida por cáncer a los 5 años se ha incrementado entre un 80 % y un 97 % en los países desarrollados.²⁶ En los países en vías de desarrollo el panorama es bien distinto; en estos, la carga de enfermedad por cáncer va incrementándose a costa del aumento en la incidencia y una desproporcionalmente elevada mortalidad.²⁻⁴

El envejecimiento poblacional humano es un fenómeno global, que a nivel de los países en vías de desarrollo adopta matices particulares. En estos, la transición demográfica ocurre a un ritmo más rápido y en un contexto de pobreza, inequidad social, e insuficiente cobertura sanitaria. Esta transición es muy heterogénea, pues no ocurre a ritmo uniforme en todas las regiones; entre las causas del proceso se encuentran factores causales sistémicos como la disminución sostenida de la fecundidad femenina, las tasas de emigración e inmigración y el incremento en las expectativas de vida incluso en grupos socialmente desfavorecidos debido a la disminución de la mortalidad por otras causas, en particular, las enfermedades cardiovasculares.⁴⁵

En América Latina y el caribe, el peso relativo entre la población de 65 años y más y la razón estandarizada de incidencia de cáncer clasifica a los países en cuatro grupos. El primer grupo, con una población de 65 años y más mayor del 8,4 %, exhibe las tasas más altas de incidencia de cáncer. La transición demográfica es más alarmante para Cuba, Puerto Rico, Martinica y Guadalupe; con un incremento porcentual del 40 % en la población mayor de 65 años.⁴⁵

En Cuba, el porcentaje de personas con 60 años y más fue de un 15,4 % durante el 2006 en comparación con el 9,1 % registrado en 1970.⁴⁶ La población cubana envejece. Otro rasgo que caracteriza a los países ubicados en el primer grupo es poseer una mayor carga de individuos ubicados en la tercera y cuarta década de la vida.⁴⁵ Este último elemento reviste importancia porque si el problema se resumiese al envejecimiento poblacional, la transición demográfica ocurriría a un

ritmo predecible en lo referente a la incidencia de cáncer, asociado a lo que podría definirse como "hiatos poblacionales libres de la enfermedad" hasta que alcanzasen las edades de mayor riesgo. Pero ¿qué papel jugarían ciertos factores de riesgo en aquellos sectores etarios localizados en la tercera y cuarta década de la vida, predominantes en las áreas de América Latina y el Caribe más afectadas por la transición demográfica?

Quizás sea suficiente con un ejemplo. Entre los hispanos residentes en EE.UU., los de origen cubano comparten tanto los mismos índices de tabaquismo como los de incidencia de cáncer pulmonar que los grandes fumadores nativos de ese país.² Cuba ocupa el primer lugar en América Latina con el mayor consumo de cigarrillos per cápita. Cerca del 60 % de los hombres y el 40 % de las mujeres que fuman consumen más de 20 cigarrillos al día. Más del 50 % de las familias convive al menos con un fumador.⁴⁷ En el 2011, la exposición pasiva al tabaco en el medio laboral fue responsable de 173 muertes, el 10 % de ellas debidas al cáncer de pulmón.⁴⁷ El consumo *per cápita* de cigarrillos en el 2013 en relación con el 2012 creció un 4,8 % y el precio promedio de la cajetilla de 20 cigarrillos se incrementó en un 1,7 %, aunque sin impacto en el consumo.⁴⁸ El promedio de edad en el que se inicia el consumo de tabaco en Cuba es de 12 años.⁴⁸ Si se tiene en cuenta que el tiempo necesario para desarrollar un tumor maligno del pulmón oscila entre 12 y 20 años, no parecen hacer falta modelos predictivos demasiado rigurosos para avizorar un incremento en la incidencia de estas neoplasias en lo venidero, a cargo de los adultos fumadores localizados en la tercera y cuarta décadas de la vida; que constituirán los pacientes ubicados después de la sexta década de la vida.

A la degradación "fisiológica" del microambiente celular producto del envejecimiento o la exposición crónica al consumo de tabaco, se le adiciona el "macroambiente" social que condiciona la permisibilidad a un mayor acumulo de mutaciones conductoras. El nexo entre lo celular y lo poblacional es patente. ¿Es acaso resultado de la "mala suerte"? Obviamente la respuesta es, no. La prevención enérgica, la participación común y conjugada de toda la sociedad, sobre la base del reconocimiento de la base ecológica y evolutiva del cáncer, son las únicas vías factibles con vistas a evitar que, la selección natural continúe actuando a ciegas, o peor, que impere.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no presentan conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2017 Oct 12];136(5):359-86. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.29210/full>
2. Torre L A, Siegel R L, Ward E M, and Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends-An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.

[Internet]. 2016 Jan-Dec [cited 2017 Oct 12];25(1):[about 10 p.]. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=26667886>

3. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. [Internet]. 2016 [cited 2017 Oct 12];4:609-16. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30143-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30143-7)

4. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *Ca Cancer J Clin*. 2011 Apr;61:69-90.

5. Curado MP, Bezerra de Souza DL. A Global Perspective on Cancer Burden in Latin America and the Caribbean. *Ann Glob Hea*, 2014 Sep-Oct; 80(5):370-7.

6. Iglesias-Armenteros A, Suárez-Rodríguez A. Incidencia de cáncer: cifras alarmantes. *Revista Finlay* [Internet]. 2015 [citado 12 oct 2017]; 5(1):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/345/1387>

7. Merlo LMF, Pepper JW, Reid BJ, Maley CC. Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:924-35.

8. Noble R J, Hochberg M E. A framework for how environment contributes to cancer risk. *Ecology Letters* 2017 Feb;20(2):117-34.

9. Armitage P, Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. 1954; *Br J. Cancer* 8:1-2.

10. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu V E, Zhou S. Cancer Genome Landscapes. *Science* 2013 March; 339:1546-58.

11. Sprouffske K, Pepper J W, Maley CC. Accurate reconstruction of the temporal order of mutations in neoplastic progression. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011 Jul;4(7):1135-44.

12. Jia P, Pao W, Zhao Z. Patterns and processes of somatic mutations in nine major cancers. *BMC Med Genomics*. 2014 Feb 19;7:11.

13. Fearon ER, Vogelstein BA. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61:759-67.

14. Tomassetti C, Vogelstein B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science*. 2015 January 2;347(6217):78-81.

15. Tomasetti C, Li L, Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science* 2017 March;355:1330-4.

16. Weinberg C R, Zaykin D. Is bad luck the main cause of cancer? *J Natl Cancer hist*. 2015 Jul;107(7):d125.

17. Potter J D, Prentice R L. Cancer risk: tumor excluded. *Science*. 2015 [cited 2017 Oct 12];347(727):[about 2 p.]. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/347/6223/727.2.long>
18. Gotay C, Dunner T, Spinelli J. Cancer risk: prevention is crucial. *Science* 2015 [cited 2017 Oct 12];347(728):[about 2 p.]. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/347/6223/728.2.long>
19. Wu S, Powers S, Zhu W, Hannun Y A. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. *Nature* 2015;529:43-7.
20. Sornette D, Favre M. Debunking mathematically the logical fallacy that cancer risk is just "bad luck". *EPJ Nonlinear Biomedical Physics*. 2015;3-10.
21. Albin A, Cavuto S, Apolone G, Noonan DM. Strategies to prevent "Bad Luck" in Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. [Internet]. August 2015 [cited 2017 Oct 12];107(10):[about 34 p.]. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/djv213>
22. Alexandrov LB, Nik-Zaind S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Bignell GR, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013 Aug 22;500(7463):415-21.
23. Hao D, Wang L, Di L J. Distinct mutation accumulation rates among tissues determine the variation in cancer risk. *Sci Rep*. 2016;6:19458.
24. Petkova R, Chakarov S. The final checkpoint. Cancer as an adaptive evolutionary mechanism. *Med Biotech* 2015 Dec;30(3):434-42.
25. Noble R, Kaltz O, Hochberg ME. 2015 Peto's paradox and human cancers. *Phil Trans R Soc*. 2015 [cited 2017 Oct 12];B 370:20150104. Available from: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2015.0104>
26. Ukraintseva SV, Yashin AI. Economic Progress as Cancer Risk Factor: Part II: Why is Overall Cancer Risk Higher in More Developed Countries? [Internet]. Rostock: Max Planck Institute for Demographic Research Working Paper series, WP-2005-022; 2005 [cited 2017 Oct 12]; Available from: <http://www.demogr.mpg.de/papers/working/wp-2005-022.pdf>
27. DeGregori J. Challenging the axiom: Does the occurrence of oncogenic mutations truly limit cancer development with age. *Oncogene*, July 2012; 1-7.
28. Rozhot A, DeGregori J. The evolution of lifespan and age-dependent cancer risk. *Trends in cancer*. 2016 Oct;2(10):552-60.
29. Liggett LA, DeGregori J. Changing mutational and adaptive landscapes and the genesis of cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2017 Apr;1867(2):84-94.
30. Calabrese P, Tavaré S, Shibata D. Pretumor Progression. Clonal Evolution of Human Stem Cell Populations. *Am J Pathol*. 2004 Apr;164(4):1337-46.
31. Gatenby R A, Gillies R J. A microenvironmental model of carcinogenesis. *Nat Rev Can*. 2008;8:56-61.

32. Quail D F, Joyce J A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med*. 2013;19:1423-37.
33. Rozhok A, DeGregori J. Toward an evolutionary model of cancer: Considering the mechanisms that govern the fate of somatic mutations. *PNAS*. July 21 2015;112(29):8914-21.
34. Scott J, Marusyk A. Somatic clonal evolution: A selection-centric perspective. *Biochim Biophys Acta*. 2017 Apr;1867(2):139-50.
35. West J, Hashkin Z, Macklin P, Newton P K. An evolutionary model of tumor cell kinetics and the emergence of molecular heterogeneity driving gompertzian growth. *SIAM Rev*. 2016;58(4):716-36.
36. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144:646-74.
37. Vivarelli S, Wagstaff L, Piddini E. Cell wars: regulation of cell survival and proliferation by cell competition. *Essays in biochemistry*. 2012;53:69-82.
38. Eisenhoffer GT, Loftus PD, Yoshigi M, Otsuna H, Chien C-B, Morcos PA, et al. Crowding induces live cell extrusion to maintain homeostatic cell numbers in epithelia. *Nature*. 2012;484:546-9.
39. Wu C, Wang H Y, Ling S, Lu X. The ecology and evolution of cancer: The ultra-microevolutionary process. *Annu Rev Genet*. 2016 Nov 23;50: 347-69.
40. Yang L, Zhang Y. Tumor-associated macrophages: from basic reseach to clonal application. *Journ Hematol Oncol*. 2017;10(58):[aprox. 9 p.].
41. Chen Y, Zhang S, Wang Q, Zhang X. Tumor-arecruited M2 macrophages promote gastric and breast cancer metastasis via M2 macrophage-secreted CH13L1 protein. *J Hematol Oncol*. 2017;10:36.
42. Franklin R A, Liao W, Sarkar A, Kim M V, Bicuna M R, Liu K, et al. The cellular and molecular origin of tumor-associated macrophages. *Science*. 2014;344:921-25.
43. Pacheco J M, Santos F C, Dingli D. The ecology of cancer from an evolutionary game theory perspective. *Interface Focus*. 2014 Aug;4(4):20140019.
44. Altrock Ph M, Liu L L, Michor F. Evolutionary game theory in cancer biology. *Nat Rev Can*. 2015;15:730-45.
45. Lencel J J, Camacho R. Cáncer y transición demográfica en América Latina y el Caribe. *Rev Cubana Salud Pública*. Jul-sep 2006;32(3):62-71.
46. Rodríguez Gómez G, Albizu-Campos Espiñeira J C. La población de Cuba hoy. *Rev Nov Pob*. Jul-dic. 2015;11(22):1-9.
47. Pérez Varona P, Roche Guzmán G, Willians Fogarty A, Brilton J. Mortalidad por cáncer de pulmón y cardiopatía isquémica atribuible al tabaquismo pasivo en Cuba - 2011. *Rev Cub Hig Epidemiol [Internet]*. 2015 [citado 12 oct 2017];53(2):[aprox.

12 p.]. Disponible en:

<http://www.revepidemiologia.sld.cu/index.php/hie/article/view/55/81>

48. Suárez Lugo N. Mercado y consumo de cigarrillos en Cuba y la decisión entre tabaco o salud. Rev Cubana de Salud Pública. 2014;40(3):331-44.

Recibido: 13 de diciembre de 2017.

Aprobado: 23 de enero de 2018.

Armando Ernesto Pérez Cala. Hospital Militar "Dr. Joaquín Castillo Duany". Santiago de Cuba, Cuba.

Correo electrónico: armando.perez@infomed.sld.cu