

Cuadernos de Oncología Molecular

Fascículo 2

Causas y Orígenes del Cáncer

Tomás Koltai

Larry Fliegel



LIBROMEDPANAMÁ

AUTORES

Dr. Tomás Koltai

Centro de Investigación Oncológica
Buenos Aires, Argentina

Larry Fliegel, PhD

Universidad de Calgary
Profesor y Presidente Asociado,
Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina y Odontología
Universidad de Alberta
Edmonton, Alberta, Canadá

PROEMIO

Estos cuadernos de Oncología Molecular pretenden llevarnos paso a paso hacia el mundo interior del cáncer para conocer como se inicia, como se desarrolla y prosigue con su evolución y como se trata la enfermedad.

El primer cuaderno sintetizó los conocimientos esenciales de Citología y Biología Molecular que se requieren para entender lo que sigue.

En esa primera entrega solo esbozamos un concepto general del cáncer como el resultado de la división celular irregular; las células cancerígenas se dividen cuando no deberían, su reproducción no se detiene cuando debe y tampoco mueren cuando deberían morir. Y para peor, las células cancerígenas migran viajando hacia otras partes del cuerpo donde forman colonias del tumor original.

Las células malignas son absolutamente diferentes a las células normales. El cáncer es siempre la consecuencia de varias alteraciones que sufren algunos genes. Como consecuencia las células cancerígenas actúan de manera anormal. Estos cambios son manifestaciones de una o varias modificaciones del ADN (mutaciones) de las células. Ya que son muchos los eventos que pueden causar una mutación, hay un número igualmente importante de causas del cáncer.

En este segundo cuaderno abordaremos las causas del cáncer. Aclaremos, no se discutirán aquí los mecanismos genéticos de la enfermedad, sino las causas que dan nacimiento a esos mecanismos genéticos. Como veremos, estas causas pueden ser ambientales o internas del propio individuo.

Muchos textos mencionan que el 50% de los cánceres son prevenibles. Desconocemos la exactitud de las estadísticas en este punto, si es que las hay. Lo que si podemos decir es que muchos tumores son prevenibles. Y aquí debemos establecer claramente cual es el concepto de prevención al que nos referimos.

Por ejemplo, no fumar es un método eficaz para prevenir cánceres tales como pulmón, orofaríngeo, o laríngeo. La vacuna contra el virus del papiloma humano (HPV) permite prevenir la infección cervical por el virus y por ende el carcinoma de cuello de útero. No exponerse excesivamente a los rayos solares es una forma de disminuir el riesgo de melanoma. Un caso totalmente distinto es el de la mamografía, permite realizar un diagnóstico temprano del cáncer de mama, pero no previene la enfermedad. El dosaje de PSA (antígeno prostático específico) permite sospechar la presencia de un proceso maligno en el órgano, pero no previene la enfermedad. Hasta la página web de la prestigiosa Mayo Clinic confunde prevención con diagnóstico temprano⁽¹⁾. Prevenir es evitar. El diagnóstico temprano no previene cosa alguna, porque la enfermedad ya está presente. Lo que si hace es a un mejor resultado del tratamiento porque la masa tumoral se supone más pequeña y probablemente no ha metastatizado, aunque esto último puede ser dudoso. Muchos tumores muy pequeños metastatizan mucho antes de ser diagnosticables.

Hechas estas aclaraciones, los temas tratados en este cuaderno permitirán vislumbrar cuales son las causas prevenibles del cáncer, y cuales deberían ser vigiladas para reducir el riesgo. Por otro lado, hay un 8 a 10% de la población que tiene un riesgo aumentado de padecer cáncer, aun cuando no haya ningún factor externo que incremente dicho riesgo. Este es el caso de las personas que tienen una predisposición hereditaria a padecer cáncer. No se trata de cáncer hereditario como erróneamente lo tratan algunas publicaciones. El cáncer no se hereda...pero la predisposición a padecerlo puede ser hereditaria. Esta población requiere una vigilancia médica específica con el fin de realizar el diagnóstico en la etapa más temprana posible. Insistimos, esto no es prevención, es diagnóstico temprano de un tumor ya establecido.

Una mujer con una mutación del gen BRCA1 tiene una predisposición aumentada para sufrir un cáncer de mama o de ovario. Un seguimiento cercano del mastólogo permitiría un diagnóstico temprano y la extirpación del tumor con amplias posibilidades de curación. No se trata de medicina preventiva. Por otro lado, hay mujeres que se sometieron a mastectomía bilateral o extirpación bilateral de la glándula mamaria por el solo hecho de tener una mutación BRCA 1 o BRCA2. Es lo que se llama mastectomia bilateral profiláctica. En este caso, justificado o no, estaríamos frente a una situación de prevención.

¹ <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/adult-health/in-depth/cancer-prevention/art-20044816>
Descargado septiembre 2022.

Entender como una “causa” se convierte en cáncer, más allá de lo que permite distinguir el microscopio es una de las misiones de la Oncología Molecular. Por ejemplo, el sol mediante los rayos ultravioletas es la causa número uno del melanoma maligno. La Oncología molecular nos explica como ese rayo de luz no visible tiene la capacidad de introducir mutaciones en los melanocitos capaces de generar uno de los tumores más malignos para los humanos. Más aún, nos permitirá entender las razones por las que las poblaciones de piel más oscura, son menos susceptibles porque la melanina es un pigmento protector del melanocito. Y también, que este es un tumor prevenible en la mayoría de los casos: es suficiente con no exponerse al sol indiscriminadamente o hacerlo con la debida protección. Sin embargo, queda un largo camino por recorrer para comprender el mecanismo de la fotocarcinogénesis del melanoma. Se deben cuantificar y caracterizar cuidadosamente las melaninas en los melanocitos humanos de diferentes tipos de pigmentos. Deben medirse las mutaciones inducidas en ellos por lámparas solares emisoras de longitud de onda con espectros bien caracterizados, y debe secuenciarse el ADN mutante para determinar la naturaleza de las lesiones inducidas por la luz solar. Como puede verse, queda mucho trabajo por hacer.

La Oncología Molecular también tiene importancia para introducir cambios en algunos conceptos de la vida diaria. Siguiendo con el ejemplo del melanoma, las excesivas horas al sol, la predilección por la vida al aire libre, el poco temor a la radiación ultravioleta sin sospechar su peligrosidad y la asociación del bronceado a los conceptos de buena salud y belleza, unido a las camas solares, han provocado que la incidencia del melanoma se haya incrementado exponencialmente en las últimas décadas⁽²⁾.

Otro tema vinculado con las causas del cáncer es el cambio que se está gestando entre una visión “centrada en las células cancerosas” a un concepto más integral que incluye las células cancerosas dentro de una red de células estromales y elementos de la matriz extracelular que junto con elementos inflamatorios constituyen el microambiente tumoral. Tan es así que la inflamación persistente es un poderoso iniciador de tumores.

Este cuaderno 2 es el primer paso para entender las causas del cáncer, la diferencia entre causas prevenibles y no prevenibles y distinguir las situaciones que requieren un seguimiento cercano para el diagnóstico precoz.

² Esteva, E. (2009). Protección solar y melanoma: ámbito de acción de la farmacia. *Offarm: farmacia y sociedad*, 28(5), 73-80.

CONTENIDO

	<i>Pag.</i>
Causas y Orígenes del Cáncer	1
Introducción	1
¿Qué es el Cáncer?	6
Carcinogénesis	12
Factores carcinógenos o cancerógenos	14
A. Cáncer causado por factores físicos	15
• Radiación	15
• Luz ultravioleta	19
Cáncer de tiroides y radiación	23
Enigmas de los efectos mutagénicos de la radiación	24
Radiación para el tratamiento del cáncer: radioterapia	27
B. Cáncer causado por productos químicos	28
• Carcinógenos inorgánicos	30
• Químicos orgánicos	35
• Cancerígenos orgánicos	36
• Cancerígenos de acción indirecta	48
Prótesis mamaria y cáncer	52
Tabaco y cigarrillo	54
Cigarrillo electrónico	56
Cigarros y pipa	57
Cancerización de campo	57
Causas biológicas del cáncer	59
• Virus	59
• Bacterias	65
• Parásitos	67
Factores cancerígenos internos	67
• Mitosis	68
• Mutaciones aleatorias y aneuploidías	76
• Síndromes hereditarios de predisposición al cáncer	77
• Enfermedades inflamatorias crónicas	91

	<i>Pag.</i>
Resumen de conceptos	92
ANEXO 1: ¿Existe relación entre Diabetes y Cáncer?	105
ANEXO 2: Respuestas a Preguntas de Opción Múltiple de Fascículo 1	113



Cuadernos de Oncología Molecular


Fascículo 2

Causas y Orígenes del Cáncer

Tomás Koltai
Larry Fliegel

Introducción

El origen del cáncer ha sido el misterio que entretuvo la mente y el alma de muchos médicos e investigadores durante más de dos mil años. Todavía en 1956 no había un panorama claro sobre su origen. El libro del eminente oncólogo francés Charles Oberling sobre el cáncer (El Cáncer – Eudeba, última edición 1956)^{1,2} menciona al menos una veintena de teorías diferentes sobre el origen del cáncer. Desafortunadamente, casi todas incorrectas. Y los errores no eran por su falta de conocimiento o dedicación, sino atribuibles a que a fines de los 50s poco o nada se sabía sobre los mecanismos celulares del cáncer y sus causas. Tenemos suerte en un sentido: el origen del cáncer hoy en día se conoce y está en el gen. Hay cosas que suceden antes de que el gen o los genes desencadenen un cáncer. Luego, hay cosas que le suceden al gen. Y finalmente, hay cosas que el gen modifica en la célula, creando el fenotipo del cáncer. Todo el proceso, antes del gen, el gen y el post gen, se denomina cancerización, carcinogénesis, malignización, transformación maligna o simplemente transformación.



El conocimiento es todavía incompleto. No sabemos exactamente qué sucede en los primeros momentos de la transformación, pero hay una idea general del proceso que se centra en la mutación o mutaciones genéticas.

En el primer cuaderno de esta serie quedó claramente establecido que el conjunto de diferentes enfermedades que conocemos como cáncer tienen un común denominador: uno o más cambios genéticos, o sea mutaciones. Y estas mutaciones son las responsables del fenotipo maligno. También hemos mencionado que si bien la mutación es un elemento siempre presente, no cualquier mutación es capaz de producir un tumor. En primer lugar, la mutación debe producirse en la parte codificante del gen. No de cualquier gen, sino de uno o más protooncogenes y preferentemente acompañado de mutaciones inactivantes de uno o más genes supresores de tumores.

Ahora es el momento de discutir la o las causas que condujeron a la generación de estas mutaciones: las causas del cáncer.

Llevó miles de años de historia de la Medicina alcanzar un conocimiento racional sobre el modelo **causa-mutación-cáncer**. Hasta 1960 todavía no estaba claro el mecanismo que llevaba a la iniciación y el crecimiento de un tumor.

Lo que ahora sabemos son los resultados del trabajo de innumerables médicos y científicos a lo largo de cientos de años, pero particularmente en los últimos ciento cincuenta años, quienes a través de un proceso paso a paso nos llevaron a la comprensión actual. Esta cosecha de conocimiento se ha acelerado extraordinariamente en los últimos cincuenta años.

Los cánceres humanos y animales han estado presentes desde los orígenes del reino animal. La palabra “cáncer” fue acuñada por Hipócrates alrededor del 400 a. C. refiriéndose ya sea al dolor producido por la enfermedad que era como la mordedura de un cangrejo o la forma de tumores que imitaban a un cangrejo (cangrejo = Καρκίος en griego. Pronunciado Kavouras. Cáncer = Καρκίνος (Pronunciado Karkinos. La misma palabra se usaba en griego para cáncer y cangrejo). (Algunos autores creen que la palabra fue acuñada por el filósofo grecorromano Celso en el año 47 d.C.).

Hipócrates no solo le dio un nombre a la enfermedad, sino que también sugirió que era causada por el exceso de bilis negra.

Saber que el cáncer nace de una alteración en los genes es conocer el mecanismo, pero no debe confundirse con la causa. **Figura 1.**

Los textos afirman que “la historia del cáncer es tan antigua como la historia de la propia humanidad”. Esto es probablemente cierto, aunque no podamos comprobarlo científicamente. Existe evidencia que desde el Egipto de los faraones se tenía una elemental idea sobre la existencia del cáncer como enfermedad. Algunas momias,

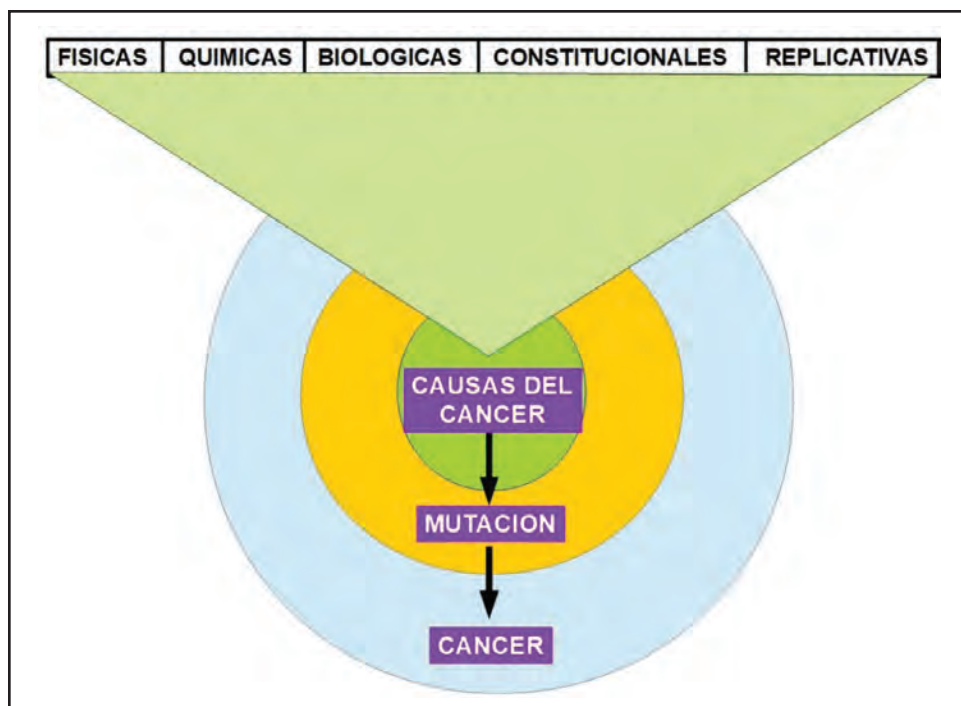


Figura 1. El propósito de este esquema apunta a mostrar con claridad que la mutación o mutaciones siempre presentes en la génesis del cáncer, representan el mecanismo. Cuando hablamos sobre las causas del cáncer, en realidad nos estamos refiriendo a los elementos o fenómenos que producen esas mutaciones.

por ejemplo, muestran evidencia de tumores óseos, y el papiro de Ebers de 1600 a.C. (descubiertos por Edwin Smith) describe ocho «úlceras» (cánceres ?) de mama. El ignoto autor de los papiros recomienda la cauterización, con pocas esperanzas de curación y sin entender por qué ocurrieron las úlceras. Sin embargo, no creemos que los antiguos egipcios pudieron enlazar dentro de una misma clase de patología los tumores óseos y los de mama. El concepto de cáncer no parece haber existido en ese entonces. Probablemente lo que existía era el concepto de bulto, tumor, o úlcera que seguía una evolución desfavorable.

Durante miles de años, las enfermedades que no se podían explicar se atribuían a espíritus, poderes hostiles, o castigos divinos. Evidentemente se ignoraba la causa de los tumores.

Las ideas de Hipócrates (*circa* 400 BC) primero y de Galeno (131-201 DC) después dominaron la medicina como un dogma casi sagrado hasta 1500 DC. Para ellos, el tumor era básicamente un bulto inducido por el desequilibrio entre los cuatro humores que formaban el cuerpo humano: sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra. Conforme a esta idea, la acumulación de bilis negra causaba cáncer. Se necesitó de un rebelde para su época, Andreas Vesalius (1514-64) que desafiando los mandatos de la Iglesia, (realizaba disecciones de cuanto cadáver pudiera encontrar), para destruir el paradigma galénico. Nunca encontró bilis negra y si en cambio encontró tumores. Desafortunadamente, el principal interés de Vesalio estaba en la anatomía más que en los orígenes del cáncer. Lo importante de la obra de Vesalio es que terminó con los equilibrios humorales como causa de la enfermedad maligna.

Si bien en el siglo XVIII la epidemiología como tal estaba recién en sus comienzos, fueron observaciones epidemiológicas las que dieron algunas ideas interesantes sobre las causas del cáncer. El médico italiano Bernardino Ramazzini, el primero en describir enfermedades vinculadas con el trabajo, también fue el primero en notar que las monjas nunca padecían cáncer de cuello uterino, lo que atribuyó al celibato. Agudísima observación para su época y un gran poder deductivo.

En ese mismo siglo XVIII el médico John Hill, notó por primera vez la relación entre el uso del rapé y el cáncer de mucosa nasal. Considerando que el rapé es en realidad

tabaco, podemos considerar que esta observación fue la primera sobre los efectos nocivos del tabaco.

Poco después, otro médico, Percivall Pott (1714-1788) publicó su crucial relato de la verruga del hollín (cáncer de escroto) en deshollinadores. La observación de Pott, que en realidad era un excelso traumatólogo, sentó historia y hasta jurisprudencia como veremos más adelante. En 1775 publicó un tratado sobre el carcinoma de escroto de los deshollinadores, estableciendo una relación entre el hollín y esta afección que se presentaba años después de la exposición a esta sustancia. Fue el primero en establecer una relación entre una noxa ambiental, el hollín y un tumor maligno. Además de sus muchas otras contribuciones a la ciencia, Pott fue el segundo en señalar la relación entre compuestos químicos y cáncer. El primero había sido Hill con el rapé.

Pott escribió³: *“Nunca lo vi antes de la pubertad, lo cual es, supongo, una de las razones por las que tanto el paciente como el cirujano generalmente lo toman como venéreo y lo tratan con mercuriales. En poco tiempo penetra en la piel. ... y se apodera del testículo . y cuando llega al abdomen afecta algunas de las vísceras, y se vuelve dolorosamente destructivo. El destino de estas personas es singularmente duro: en su primera infancia son tratados con mayor frecuencia con gran brutalidad y son casi muertos de hambre y frío. Luego son empujados por chimeneas estrechas, y a veces calientes, donde son magullados, quemados y casi asfixiados; y cuando llegan a la pubertad, se vuelven peculiarmente propensos a una enfermedad muy nociva, dolorosa y fatal “.*

Dijimos que sentó jurisprudencia porque basados en sus hallazgos la ley inglesa prohibió que niños de corta edad fueran utilizados como deshollinadores.

Si bien el hollín y el cáncer estaban relacionados, esto no identificaba que sustancia formando parte del hollín era el causante. La búsqueda del culpable insumió muchos años de investigación infructuosa en los comienzos. La labor se centraba en tratar la piel de distintos animales con hollín y alquitrán de hulla que es un componente importante del hollín. Sin embargo los animales no desarrollaban tumores. Hoy sabemos los motivos. La mayoría de los animales utilizados como ratones, cobayos y conejos tienen baja susceptibilidad para el cáncer de piel. El segundo fallo consistió en la duración del tratamiento. Los deshollinadores desarrollaban el cáncer después de

largos años de contacto con el hollín. Experimentos que duraban unos pocos meses eran incapaces de reproducir la situación de la vida real.

Finalmente, en 1915, Yamagiwa e Ichikawa⁴ lograron producir un cáncer de piel en la oreja de conejos cuya piel era tratada con extractos de alquitrán de hulla. Este importante avance llevó a la búsqueda de la compleja mezcla de hidrocarburos aromáticos y otras especies que componen el alquitrán de hollín. Y dos de ellos, el 1,2,5,6-dibenzantraceno y el 1,2,7,8-dibenzantraceno, eran carcinógenos potentes, y aun así requerían un tiempo de exposición bastante prolongado, para producir cáncer en la piel de ratones.

El período de inducción desconcertó a los investigadores, porque los períodos precancerosos con estos compuestos eran más largos que en ratones «pintados con un buen alquitrán cancerígeno».

Era muy posible que hubiera, entre los muchos compuestos aún no descubiertos en el alquitrán de hulla, derivados del benzantraceno que fueran más cancerígenos. Esto fue confirmado cuando James D. Cook, destiló y purificó brea. Así obtuvo el benzopireno que tardaba mucho menos tiempo en producir tumores y es considerado uno de los carcinógenos más potentes. **Figura 2.**

Fue Rudolf Virchow (1821-1902) quien estableció que el cáncer era una enfermedad de la célula. En 1914, Francis Carter Word, pionero de la radioterapia escribió: “No hemos aprendido nada, por lo tanto, sobre la causa real del cáncer o su naturaleza real. Estamos donde estaban los griegos“. La verdadera historia del cáncer se desarrolla a partir de 1914. En los últimos cien años se descubrió más sobre el cáncer que en todos los milenios anteriores, y la comprensión real de lo que es el cáncer a nivel submicroscópico comenzó alrededor de la década de 1950 cuando surgieron los primeros medicamentos quimioterapéuticos. Antes, solo la cirugía estaba disponible.

¿Qué es el cáncer?

El cáncer es un grupo de diferentes enfermedades que tienen diferentes causas pero comparten vías y características comunes y, sobre todo, un mecanismo básico común,



Figura 2. Resumen histórico de la relación del cáncer con factores ambientales.

lo que representa un sistema heterogéneo, dinámico y en evolución. Esta compleja definición implica muchos conceptos que necesitan ser aclarados.

- **El cáncer como grupo de diferentes enfermedades.** - Los legos y no pocas veces los médicos creen que el cáncer es una sola enfermedad. Bueno, no lo es. El siguiente ejemplo arrojará algo de luz. El adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) es una enfermedad muy grave con resultado fatal en más del 90% de los pacientes en menos de dos años y sin cura a la vista. Por otro lado, la leucemia mieloide crónica (CML) es un tipo de cáncer que progresa bastante lentamente y en la mayoría de los casos es curable o al menos la mayoría de los pacientes morirán de otra cosa en lugar de CML. Ambas enfermedades son cánceres y son bastante diferentes, no solo en

evolución y pronóstico sino también en tratamiento y calidad de vida. Pertenecen a la clasificación general de los cánceres, pero son enfermedades bastante diferentes. Comparten el fenotipo proliferativo, y tienen mutaciones de oncogenes, pero eso es todo lo que comparten. Incluso sus orígenes son bastante diferentes. Si bien la CML es el producto de una translocación cromosómica que crea un gen de fusión, la PDAC requiere muchos genes mutados que, curiosamente, no están mutados en la CML. Es decir, estas dos enfermedades tienen diferente naturaleza genética. El gen más frecuentemente mutado en PDAC es el K-RAS que además “empuja” el progreso del cáncer (gen conductor, o *driver gene* en inglés). En cambio en la CLM siempre hay una translocación génica 9-22 que crea una fusión de los genes BCR y ABL. Mientras que en el PDAC alcanza con la mutación puntual de un solo nucleótido de K-RAS, la formación de un gen de fusión en CML implica el movimiento de partes completas de dos cromosomas.

La pancreatitis crónica es un factor de riesgo frecuente en uno pero no en el otro. Ambos son cánceres, pero enfermedades absolutamente diferentes. Muchos otros ejemplos confirmarán el concepto.

¿Puede considerarse al glioblastoma similar al osteosarcoma? Indudablemente, no. Los dos son cánceres y los dos proliferan, pero son enfermedades realmente diferentes. Comparten el mecanismo, proliferación, y hasta el origen, una alteración en los genes, pero todo el resto es diferente: evolución, sobrevida, pronóstico, tratamiento y desenlace. Podríamos seguir indefinidamente con comparaciones tales como carcinoma renal versus carcinoma de vejiga; cáncer de pulmón versus carcinoma colorectal, enfermedad de Hodgkin versus leucemia aguda... Todos proliferan, todos son cánceres y todas son enfermedades diferentes.

- **Cáncer con diferentes causas.** - Fumar es probablemente el factor de riesgo más importante para desarrollar un cáncer de pulmón. Los carcinógenos del cigarrillo son los factores causales que inducen mutaciones en las células bronquiales pulmonares que acaban adoptando un fenotipo maligno. Por otro lado, un virus, el virus del papiloma humano (VPH) es el origen de mutaciones en la mucosa cervical que en muchos casos conducen al cáncer de cuello uterino. El melanoma está causalmente relacionado con las radiaciones ultravioletas. El cáncer de mama a una edad temprana

en una familia donde muchas mujeres padecieron cáncer de mama, probablemente esté relacionado con una mutación del gen BRCA. Una mujer posmenopáusica que recibe tratamiento con estrógenos y desarrolla un cáncer de mama, es probablemente un caso de malignidad inducida por hormonas. Antes de la prohibición de su uso, un trabajador que manipulaba permanentemente asbesto tenía una alta probabilidad de desarrollar un mesotelioma. También es bien conocido el incremento de tumores hepáticos en pacientes con hepatitis B crónica y el sarcoma de Kaposi en el infectado por VIH. Diferentes causas que motivan diferentes tumores.

Todos son cánceres pero son enfermedades diferentes. Incluso si consideramos un tipo de cáncer, podemos encontrar causas absolutamente diferentes. El cáncer de mama en una mujer con antecedentes familiares de mutación BRCA y en una mujer que ha estado tomando estrógenos para el tratamiento del síndrome menopáusico es probablemente bastante diferente a nivel molecular y expresa genes diferentes.

- **Los cánceres comparten características comunes.** - Los tumores proliferan, crecen, migran, invaden y metastatizan. Unos pueden proliferar más, otros menos, pero todos proliferan. Ya sean tumores sólidos o hemáticos, todos proliferan. Algunos son más metastásicos que otros, pero la mayoría de los tumores malignos (no todos) originan metástasis. Hanahan y Weinberg, reuniendo todas estas características comunes, pudieron definir claramente qué es un cáncer. *The Hallmarks of Cancer* de Hanahan y Weinberg es una publicación histórica (aunque sea de 2000 y 2011 ya puede considerarse que se ha incorporado a la historia del cáncer) que contiene una gran cantidad de información que describe las características principales de una célula cancerosa^{5,6}. No importa si una neoplasia maligna se origina por la estimulación de una sustancia cancerígena, por radiación gamma o ultravioleta, por un proceso inflamatorio crónico, o por un virus, si cumple con las características del cáncer como lo describen Hanahan y Weinberg es definitivamente un tumor maligno. Una de las razones que llevaron a estos dos prestigiosos autores a escribir dos publicaciones sobre el tema, era la necesidad de aclarar a la comunidad científica que el cáncer no es una enfermedad sino un conjunto de enfermedades diferentes que comparten ciertas características específicas⁷. Cualquier lector interesado en Oncología debería leer las dos publicaciones.