

E. Fernández Castellanos

TEMA 15: Epidemiología de las neoplasias.

Enero de 2007. Revisado en Febrero de 2008.

- Epidemiología de las neoplasias.
 - Incidencia del cáncer en España.
 - Principales neoplasias en varones.
 - Principales neoplasias en mujeres.
 - Neoplasias con mayor incidencia en España.
 - Mortalidad por cancer en España.
- Factores que influyen en la incidencia del cáncer.
 - Edad y sexo.
 - Tabaco.
 - Dieta.
 - Alcohol.
 - Ocupación.
 - Distribución geográfica.
 - Variaciones temporales.
 - Raza y factores genéticos, hereditarios.
 - Factores yatrogénicos.
- Herencia y cáncer:
 - Síndromes neoplásicos congénitos.
 - Cáncer familiar.
 - Síndromes que producen cáncer por mecanismos indirecto
- Prevención del cáncer:
 - Prevención primaria.
 - Programas de detección precoz del cáncer.
 - Tratamiento adecuado de los pacientes y mejora de su calidad de vida.
 - Investigación.

“La Epidemiología del cáncer es una disciplina analítica que estudia los patrones de distribución del cáncer y sus causas, para tratar de prevenirlo.”

En el año 2000, hubo 10 millones de casos nuevos de cáncer y 6 millones de muertes por cáncer en todo el mundo. En Estados Unidos 1.5 millones de individuos saben por primera vez que tienen cáncer. En estas cifras no están incluidos más de un 1 millón de nuevos casos de los tipos más frecuentes de cáncer cutáneos no pigmentados y de cánceres incipientes no invasivos. A demás de estas lesiones no invasivas, muchos tumores invasivos pueden curarse. A pesar de ello, de acuerdo a las estimaciones de la American Cancer Society, el cáncer produjo aproximadamente 556000 muertes en 2003, correspondiendo a 1500 muertes por cáncer cada día, siendo responsable del 23% de todas las muertes en Estados Unidos. Sin embargo, han surgido algunas noticias nuevas: la mortalidad por cáncer en dicho país disminuyó durante la última década del siglo XX.

INCIDENCIA DEL CÁNCER EN ESPAÑA

El cáncer es un conjunto de enfermedades caracterizadas por la existencia de una proliferación anormal de células. Lo que confiere la característica de malignidad a esta proliferación celular es su capacidad para invadir órganos y tejidos y diseminarse a distancia. En términos absolutos, el cáncer es la segunda causa de muerte en España, con 89.866 muertes en 1999 (56.503 en hombres y 33.363 en mujeres), lo que supuso el 24% de todas las defunciones. Para ese mismo año, el cáncer ha pasado a ser ya la primera causa de muerte en hombres para el conjunto de España y para las Comunidades Autónomas de Aragón, Asturias, Cantabria, Castilla-León, Galicia, Madrid, Navarra, Vasca y La Rioja. En mujeres, aunque aún se sitúa en segundo lugar después de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer presenta una tasa truncada ajustada (35-64 años) 3 veces mayor que aquellas, y provoca el mayor número de años potenciales de vida perdidos.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA INCIDENCIA DEL CÁNCER

El cáncer se produce por la existencia de factores carcinogénicos como sustancias químicas, radiactividad o virus. Pero además existen otros factores, que aún en presencia de los carcinógenos modulan la incidencia. Muchos hábitos personales están relacionados con la incidencia del cáncer. Así, es bien conocida la mayor frecuencia del cáncer de pulmón en los habitantes de áreas urbanas, debido a la presencia de múltiples contaminantes carcinogénicos en el aire. Las relaciones sexuales prematuras y promiscuas favorecen la aparición de cáncer de cervix, tumor que es prácticamente desconocido entre mujeres vírgenes. La multiparidad y la lactancia materna disminuyen la incidencia de cáncer de mama. Algunos factores epidemiológicamente relacionados con la incidencia del cáncer son los siguientes:

1. Edad y Sexo.
2. Tabaco y cáncer.
3. Dieta.
4. Alcohol.
5. Ocupación.
6. Distribución geográfica y factores medioambientales.
7. Variaciones temporales.
8. Raza y factores genéticos, hereditarios.
9. Factores yatrogénicos.

FACTORES GEOGRÁFICOS

La incidencia del cáncer es diferente en cada país o región de origen. En un estudio realizado por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) se encontraron diferencias de incidencia en muchos tumores con un margen de variación de hasta trescientas veces: El carcinoma de estómago es muy frecuente en Japón y Chile, el cáncer de cervix en Chile y Colombia, y los tumores de piel en Australia y Nueva Zelanda. Este último se debe a la mayor exposición al sol de individuos generalmente emigrados del norte de Europa, con escasa pigmentación de la piel. Pueden encontrarse diferencias notables de incidencia y mortalidad de determinados cánceres en grupos de individuos en una misma ciudad.

Hoy en día es razonable afirmar que los factores ambientales son los determinantes más importantes en la mayor parte de los cánceres esporádicos más frecuentes. Por ejemplo la mortalidad por cáncer de mama es cuatro a cinco veces superior en Estados Unidos y Europa que en Japón. Por otro lado la tasa de muertes por carcinoma gástrico en varones y mujeres es unas siete veces mayor en Japón que en los Estados Unidos. El carcinoma hepatocelular es relativamente raro en Estados Unidos, pero es el que produce mayor mortalidad en las poblaciones de nativos africanos. Casi todos los datos indican que estas diferencias geográficas son de origen ambiental, más que genéticas. Las tasas de mortalidad de determinadas formas de cáncer en los japoneses de segunda generación que residen Estados Unidos son intermedias entre la de los nativos de Japón que permanecen en su país y la de los norteamericanos que han vivido en Estados Unidos durante varias generaciones. Estas dos tasas se van aproximando a las generaciones sucesivas.

No existen lugares que carezcan de carcinógenos ambientales. Estos acechan en el medio ambiente general, los lugares de trabajo, los alimentos y las prácticas personales. Pueden ser universales como la luz solar, localizarse especialmente en ambientes urbanos (ejemplo el amianto), uno de los causantes del cáncer del pulmón, mesotelioma y que era utilizado antiguamente para muchas aplicaciones por su resistencia al fuego y la fricción. O también pueden limitarse a una profesión en concreto. Entre las influencias ambientales posibles las que causan una mayor preocupación son las relacionadas con los hábitos personales, en

especial el tabaquismo o el consumo crónico de alcohol. El riesgo de cáncer de cuello uterino se relaciona con la edad del primer coito y con el número de parejas sexuales (lo que apunta hacia la posible influencia etiológica de la transmisión venérea de un virus oncógeno).

EDAD

En general las posibilidades de desarrollar un cáncer aumentan con la edad. Antes de los 15 años, el cáncer aunque es raro, representa la segunda causa de muerte para este grupo de edad, siendo los más frecuentes los tumores congénitos, blastomas, leucemias y tumores cerebrales. Después de los 25 años, la incidencia de cáncer se duplica cada cinco años. Existen algunos cánceres que tienen una incidencia bimodal, con picos de mayor incidencia en la infancia y en la vejez, como la leucemia linfocítica aguda, el cáncer de testículo y el osteosarcoma. En el varón la posibilidad de desarrollar un carcinoma de próstata aumenta con la edad a partir de los 50 años, acercándose a un 150% a los 90 años. La mayor parte de las muertes por cáncer tiene lugar entre los 55 y 75 años de edad, observándose un reducción de la tasa paralela a la base poblacional a partir de esa edad. El aumento de la incidencia con la edad puede aplicarse por la acumulación de mutaciones somáticas asociadas a la aparición de neoplasias malignas. Otro factor que puede influir es el deterioro de la inmunocompetencia que acompaña a la edad. El cáncer es el responsable de algo más del 10% de las muertes en niños menores de 15 años. Existen tumores que tienen una alta incidencia en la infancia (leucemias, nefroblastoma, sarcoma de Ewing...).

SEXO

El sexo es un determinante importante de la susceptibilidad de un carcinógeno. La susceptibilidad es independiente del estado hormonal, de tal manera que cuando se administran los carcinógenos en animales sexualmente inmaduros, muchos conservan o incluso aumentan la susceptibilidad. El cáncer en general es más frecuente y produce mayor mortalidad en el hombre que en la mujer. Únicamente entre los individuos de 30 a 60 años de edad, la incidencia de cáncer es mayor en la mujer, debido a que es la edad de aparición de los carcinomas de cervix y mama. La incidencia del cáncer en nuestro medio, en hombres, es de 250 casos/150.000 habitantes, mientras que en mujeres es de 157 casos/150.000 habitantes. La relación de mortalidad varones/mujeres es de 1,4. La mortalidad por cáncer en varones es de 183,56/155 y en mujeres 126,56/155 habitantes. Hasta los años 30, la mortalidad por cáncer era mayor en la mujer debido a la alta incidencia y mortalidad del cáncer de mama. El aumento de la incidencia de cáncer de pulmón en el hombre y la disminución del cáncer de cervix en la mujer fueron la causa de que las curvas se entrecruzaran en los años 50, para llegar a la situación actual, en la que el carcinoma de mama ha aumentado la incidencia, pero ha disminuido la mortalidad, mientras que el pulmón ha aumentado la incidencia y ha mantenido la mortalidad. Las localizaciones tumorales más frecuentes en España (excluyendo los tumores de piel melanoma) son el cáncer de pulmón, los cánceres colaterales, el cáncer de próstata y vejiga en hombres y, en mujeres, el cáncer de mama, los tumores colorrectales, el cáncer de útero, ovario y el de estómago. En comparación con otros países de la UE, podemos decir que España ocupa un lugar intermedio si se estudia la incidencia del conjunto de los tumores malignos. Sin embargo en hombres, en algunas localizaciones tumorales como el cáncer de laringe y desde hace pocos años el cáncer de vejiga, nuestro país presenta las tasas más altas de Europa. La incidencia y mortalidad por cáncer de las mujeres españolas son de las más bajas de Europa. Se estima que cada año se producen 150.000 casos nuevos de cáncer en España (90.000 en hombres y 60.000 en mujeres).

Hombre	Mujer
Próstata: 30%	Mama: 31%
Pulmón y bronquio: 14%	Pulmón y bronquio:12%
Colon y recto: 11%	Colon y recto: 12%
Vejiga: 7%	Cuerpo uterino: 6%
Melanoma cutáneo: 5%	Linfoma no hodgkiniano:4%
Linfoma no hodgkiniano: 4%	Melanoma cutáneo: 4%
Riñón: 3%	Ovario: 1%
Cavidad oral: 3%	Páncreas: 2%
Leucemia: 3%	Tiroides: 2%
Páncreas: 2%	Vejiga: 2%
Resto de localizaciones: 19%	Resto de localizaciones: 20%

Tabla 1. **Incidencia estimada de cáncer según la localización y el sexo en 2002.**

Hombre	Mujer
Pulmón y bronquio: 31%	Pulmón y bronquio: 25%
Próstata: 11%	Mama: 15%
Colon y recto: 10%	Colon y recto: 11%
Páncreas: 5%	Páncreas: 6%
Linfoma no hodgkiniano: 5%	Ovario: 5%
Leucemia: 4%	Linfoma no hodgkiniano:4%
Esófago: 3%	Leucemia: 4%
Hígado: 3%	Cuerpo uterino: 2%
Vejiga: 3%	Encéfalo: 2%
Riñón: 3%	Mieloma múltiple: 2%
Resto de localizaciones: 22%	Resto de localizaciones: 23%

Tabla 2. **Mortalidad estimada por cáncer según la localización y el sexo en 2002.**

Según se ha reflejado anteriormente encontramos una similitud en cuanto a la mortalidad por cáncer de pulmón en hombres y mujeres, dejando un total de 16.628 muertos en España en el 2004. La segunda causa de muerte en hombres.

Tabaco y cáncer

Fumar cigarrillos se ha convertido en la causa prevenible que produce mayor morbilidad y mortalidad. En relación con el cáncer, se ha demostrado la asociación entre el consumo de tabaco y el cáncer de pulmón, de cavidad bucal y faringe, laringe, esófago, vejiga, riñón y páncreas. Respecto a la exposición pasiva al humo del tabaco, la evidencia científica disponible es suficiente para demostrar su papel como carcinógeno en los individuos expuestos. La susceptibilidad individual al humo del tabaco es muy variable, y el riesgo para los diferentes tumores se modifica en función de numerosos factores, entre ellos la edad de comienzo, la duración del hábito, la intensidad del consumo, el tipo de tabaco, factores genéticos y la presencia de otras exposiciones ambientales concomitantes. Al tabaco se atribuyen el 30% de las muertes por enfermedad coronaria y el 30% de los cánceres. Es probable que la diferencia en la esperanza de vida entre hombres y mujeres sea debida básicamente al menor consumo de tabaco, por ahora, de estas últimas. A través de múltiples estudios epidemiológicos que incluían a millones de personas, se ha demostrado que el aumento de la incidencia de cáncer de pulmón, que es el cáncer que produce mayor mortalidad, coincide con el aumento de consumo de tabaco. Se considera que el tabaco es responsable del 77% de los tumores de pulmón en el hombre y del 43% en la mujer. Esta correlación todavía es más manifiesta entre las mujeres, en las que el aumento de incidencia de cáncer de pulmón es más alto en los últimos años, habiendo sido publicadas ya algunas estadísticas en las que el cáncer de pulmón tiene en la mujer una mortalidad mayor que el cáncer de mama. En los ex-fumadores la incidencia de cáncer de pulmón disminuye conforme aumenta el tiempo de abstinencia, de tal manera que 15-15 años después de dejar de con-

sumir tabaco, la incidencia se iguala a la de la población no fumadora. Otros tumores relacionados con el tabaco son el cáncer de laringe, oral, esófago, vejiga, páncreas, estómago, riñón y cervix.

Dieta

La dieta es el conjunto de sustancias que regularmente se ingieren como alimento. La ingesta es una fuente de nutrientes, y en su composición encontramos sustancias que protegen contra el desarrollo de tumores. Sin embargo, junto a los nutrientes ingerimos sustancias que aumentan el riesgo de tumores, y la dieta se convierte también en una fuente de exposición a contaminantes físicos, químicos, orgánicos e inorgánicos. Todos estos factores convierten la dieta en un factor de riesgo de cáncer cuyo estudio es muy complejo.

— *Factores dietéticos que pueden disminuir el riesgo de cáncer*

Numerosos estudios de diversas procedencias han puesto de manifiesto la existencia de una fuerte evidencia a favor de que una dieta rica en frutas, verduras, cereales integrales, fibra dietética, ciertos micronutrientes (vitaminas y minerales), y algunos ácidos grasos protegen frente a algunos tipos de tumores. Específicamente, existe una evidencia consistente de que el consumo de verduras y frutas disminuye el riesgo de cáncer de boca y faringe, esófago, estómago, pulmón, colon y recto. Por otro lado, numerosos estudios epidemiológicos han encontrado que el riesgo de cáncer de colon podría ser menor en personas que siguen una dieta en fibras y en este sentido, recientemente, dos grandes estudios han puesto de manifiesto el papel protector de la ingesta de fibras en el cáncer de colon.

— *Factores dietéticos que pueden aumentar el riesgo de cáncer*

Una alimentación rica en grasas se ha asociado con un aumento en el riesgo de cáncer de colon, recto, mama, útero y próstata. Sin embargo, numerosos estudios han sugerido que la relación entre grasa y riesgo de cáncer depende del tipo de grasa consumida además del consumo total de grasas. Además, la dieta puede ser un factor de riesgo cuando se convierte en fuente de exposición a carcinógenos como son algunos metales pesados e hidrocarburos aromáticos policíclicos, entre otros. Estos elementos aparecen en la dieta por distintos motivos, como puede ser la contaminación accidental, la manipulación de los alimentos para su conservación y algunas técnicas de preparación o cocinado. Por ejemplo, los alimentos ahumados son ricos en hidrocarburos aromáticos policíclicos. Una dieta rica en alimentos conservados mediante distintas técnicas (curar, salar o ahumar) aumenta el riesgo de cáncer de estómago. Finalmente, la obesidad, como resultado de una alta ingesta calórica y una actividad física insuficiente, aumenta el riesgo de padecer los siguientes tipos de tumores: cáncer de endometrio, mama, colon, riñón y esófago.

Alcohol

Al igual que el tabaco, el consumo continuado de alcohol está asociado con un aumento en el riesgo de padecer distintas enfermedades y específicamente algunos tumores, como el cáncer de hígado, páncreas, laringe, cavidad bucal, faringe y esófago. Además, algunos autores lo consideran sospechoso de jugar algún papel en la etiología de otros tumores como el cáncer de mama y el de colon y recto. Sin embargo, al igual que ocurre con el de tabaco, el consumo de alcohol es un hábito muy arraigado y culturalmente aceptado en los patrones sociales de los países de nuestro entorno.

España, a pesar de ser un gran consumidor de alcohol, en los últimos años presenta unas cifras que reflejan que entre 1987 y 1997 la población no consumidora de alcohol aumentó de forma global, pasando de una tasa de no consumidores de 30,8 individuos por cada 100.000 a una tasa de 36,8. Un aspecto a tener en cuenta en los consumidores de alcohol y de tabaco es que la exposición a ambos agentes tiene un efecto sinérgico que aumenta el riesgo

de forma exponencial para algunos tumores malignos, como son los de laringe, cavidad bucal, faringe y esófago. El alcohol es un potente carcinógeno, si bien no se ha aclarado el mecanismo de carcinogénesis. Experimentalmente no se ha logrado producir ningún cáncer utilizando sólo alcohol. Sin embargo, hay datos epidemiológicos que demuestran que el alcohol está implicado junto a otros carcinógenos en la génesis de carcinomas de orofarínge, esófago, cabeza y cuello. Además, el alcohol, causante de hepatitis y cirrosis, está claramente implicado en el desarrollo de hepatomas malignos. Alcohol y tabaco actúan sinérgicamente en la inducción de cáncer de pulmón y de cabeza y cuello.

Ocupación

En los países industrializados se calcula que existen más de dos mil industrias diferentes, especialmente las industrias del acero, uranio, cobre, asbesto, insecticidas, colorantes y petroquímicas que utilizan carcinógenos químicos conocidos. Las neoplasias de pulmón y vejiga urinaria son los tumores más directamente relacionados con la ocupación habitual. El lugar de trabajo se convierte a veces en fuente de exposición a distintos factores de riesgo, y específicamente a numerosos carcinógenos. Aunque a nivel poblacional el número de tumores que se pueden atribuir a exposiciones que tienen lugar en el puesto de trabajo es pequeño, en determinados colectivos sí es una fuente de exposición importante, dado que en el ambiente laboral la exposición se produce a dosis generalmente mucho más altas de lo que ocurre en población general.

Dentro del programa de la Unión Europea "Europa contra el cáncer", durante los años 90 un grupo de expertos internacional (proyecto CAREX) se reunió para evaluar las exposiciones a carcinógenos en el medio laboral [Kauppinen 1998]. De acuerdo con los criterios establecidos por estos expertos, se estimaron las exposiciones ocupacionales más frecuentes para España. Según las estimaciones del proyecto CAREX, en España el 25% de la población laboral, es decir 3,1 millones de trabajadores, estarían expuestos a agentes reconocidos como carcinógenos por la IARC [Kauppinen 1998]. Las exposiciones más importantes en nuestro país son la radiación solar, la exposición pasiva al humo del tabaco, a polvo de sílice cristalina, a polvo de madera, al radón y a sus productos de degradación y la exposición a humos de motores diesel. El número de muertes por cáncer atribuidas a exposición laboral en España a principios de los años 90 se ha estimado en un 4% para ambos sexos, un 6% en los hombres y un 1% en mujeres. Además, el cáncer de pulmón supondría el 62% de todos los cánceres de origen laboral en España. La prevención en este campo debe estar orientada a los grupos específicos de trabajadores involucrados en la fabricación o transporte de sustancias carcinógenas, incluyendo información de todos los riesgos que se derivan de la exposición a tales sustancias y la utilización de las medidas de protección correspondientes.

Medio ambiente

Actualmente, en las sociedades industrializadas, la población está expuesta a diario a numerosos agentes tóxicos presentes en el aire, en el agua o en los alimentos. En las grandes ciudades, por ejemplo, se ha descrito un aumento en la morbi-mortalidad general y por enfermedades respiratorias y cardiovasculares asociado a picos de contaminación por partículas, dióxido de azufre, óxidos de nitrógeno y ozono, principalmente. Además, existen ya un número importante de estudios de cohortes en los que se ha descrito un aumento de incidencia y de mortalidad por cáncer de pulmón asociado a la exposición prolongada a una atmósfera contaminada. Por otro lado, y a pesar de que el agua potable en los países industrializados se considera de gran calidad, desde hace tiempo hay un debate acerca de la permisibilidad de los gobiernos a la presencia de distintos contaminantes en las aguas potable. Este debate se centra tanto en el establecimiento de niveles máximos de distintos contaminantes orgánicos e inorgánicos (como el arsénico) como en los métodos de potabilización. En concreto, la

cloración del agua para su potabilización hace que la población esté expuesta a trihalometanos y otros subproductos con propiedades mutágenas y cancerígenas en animales de experimentación. En España, los niveles de *trihalometanos* en aguas potables son altos en comparación con otros países de la Unión Europea, y algunos investigadores han llamado la atención sobre el riesgo que supone este método de potabilización del agua potable, sugiriendo que estas exposiciones podrían estar causando un aumento en el número de casos de cáncer de vejiga en nuestro país. También, la asociación entre alta exposición ambiental al radón en el domicilio de residencia y el cáncer de pulmón ha sido confirmada en diferentes estudios, uno de ellos en nuestro país. Evitar o no este tipo de exposiciones no está totalmente en la mano de los distintos individuos, sino que depende de decisiones políticas y por tanto son en parte fruto del valor que la sociedad da a determinados aspectos medio ambientales.

Radiaciones

Las radiaciones, producidas por la oscilación o aceleración de una carga eléctrica, son ondas compuestas por dos campos de fuerza ortogonales entre sí, magnético y eléctrico, que se transmiten a la velocidad de la luz siguiendo un comportamiento ondulatorio y no necesitan ningún medio para propagarse. El conjunto de todas las radiaciones electromagnéticas que existen en el universo constituye un espectro continuo de gran amplitud denominado espectro electromagnético. Según la frecuencia y longitud de onda, el espectro se divide en regiones con diferentes propiedades. Las radiaciones no ionizantes (RNI) comprenden la parte del espectro cuya energía es demasiado débil para romper enlaces atómicos (estas ondas no pueden causar ionización en los sistemas biológicos), mientras que las radiaciones ionizantes, debido a su alta frecuencia y energía, pueden producir daño directo en las células, pues tienen suficiente energía para producir la ionización mediante la ruptura de enlaces atómicos.

— *Radiaciones ionizantes*

Las radiaciones ionizantes están consideradas como carcinógenos humanos probados, y se acepta que pueden actuar en todos los pasos del proceso de carcinogenesis (iniciación, promoción y progresión). El conocimiento acumulado sobre sus efectos en salud indica que casi todos los tipos de cáncer en humanos pueden ser inducidos por la exposición a este tipo de radiaciones, con sólo algunas excepciones (la leucemia linfática crónica, el linfoma de Hodgkin, el cáncer de cuello uterino y el de próstata). La principal fuente de exposición para la población general es la procedente de los métodos diagnósticos y terapéuticos utilizados en medicina.

— *Radiofrecuencias*

Estas radiaciones son las que se producen, por ejemplo, por las antenas de telefonía móvil, estaciones de radio y de televisión. No se ha probado que la exposición a este tipo de radiaciones aumente el riesgo de padecer ningún tumor. Respecto al uso de teléfonos móviles, una revisión reciente de los estudios publicados confirma que, por el momento, sus resultados no sugieren un aumento de incidencia de ningún tipo de cáncer ligado a esta exposición.

— *Campos electromagnéticos*

Cuando hablamos de CEM generalmente hacemos referencia a un tipo de radiaciones de muy baja frecuencia. Son radiaciones a las que estamos expuestos a diario a partir de los distintos dispositivos electrónicos que se utilizan en la vida diaria (luz eléctrica, lavadoras y secadores de pelo, entre otros). Aunque diversos estudios han mostrado un aumento de leucemias infantiles en niños residentes cerca de estaciones de alta tensión, motivo por el que la IARC ha clasificado a los CEM de muy baja frecuencia como posibles agentes carcinogénicos, los estudios experimentales no han demostrado el papel carcinogénico de este tipo de radiaciones.

YATROGENIA: PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

Aunque puede parecer paradójico, determinados tratamientos médicos y algunos procedimientos diagnósticos pueden aumentar el riesgo de padecer algún tumor, fenómeno conocido como yatrogenia. Por ejemplo, la exposición a radiaciones ionizantes, que se produce tanto por motivos terapéuticos como diagnósticos, puede aumentar el riesgo de desarrollar un tumor. Algunos de estos procedimientos pueden estar implicados tanto en la iniciación como en la promoción del desarrollo de una neoplasia. Aparte de las radiaciones ionizantes, distintos fármacos pueden aumentar el riesgo de desarrollar un cáncer, siendo los más importantes inmunosupresores, alquilantes, y estrógenos.

Determinados tratamientos citotóxicos (ej. etopóxido y cisplatino) suponen un aumento de incidencia de otros tipos de cáncer. Este tipo de efectos secundarios de determinados procedimientos médicos se manejan siempre en términos de riesgo/beneficio, y un objetivo de los profesionales que someten a pacientes a este tipo de exposiciones tienen la responsabilidad y la obligación de administrar dosis tan bajas como sean compatibles con los objetivos médicos. Un apartado importante dentro de los carcinógenos químicos corresponde a los medicamentos. La mayoría de los fármacos utilizados como agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer y la radioterapia, son a su vez, potentes carcinógenos. Este riesgo se potencia por la producción de una inmunosupresión y la mayor incidencia de infecciones víricas, que probablemente juegan un papel indirecto en la aparición de la segunda neoplasia, especialmente con leucemias y linfomas.

Los fármacos quimioterápicos más carcinogénicos son las mostazas nitrogenadas, TEM, TIO-tepa, busulfán, clorambucil, melfalán y citoxán. Dado el gran éxito terapéutico que existe actualmente en el diagnóstico precoz y tratamiento de muchos tumores, la segunda neoplasia ha entrado a formar un capítulo importante dentro de la prevención del cáncer.

La utilización masiva de anticonceptivos orales ha aumentado la incidencia de carcinoma "in situ" e invasivo de cervix, posiblemente por la mayor promiscuidad que entrañan. Existen discrepancias sobre si aumentan el riesgo de carcinoma de mama y disminuyen la incidencia de cáncer de ovario y endometrio. No existe duda sobre la mayor incidencia de tumores de hígado, especialmente adenomas.

El 30% de los pacientes tratados con clornafacina, utilizada en el tratamiento de la policitemia vera, desarrollan cáncer de vejiga.

La detección de la actividad carcinogénica de un fármaco es problemática, por precisar varios años para ejercer su acción. Esto no ha impedido que se haya demostrado claramente que medicamentos que contienen arsénico, la procarbazona, nitrosureas, estreptozotocina o dietilestilbestrol sean potentes carcinógenos.

La lista de fármacos con posible acción carcinogénica es muy larga, incluyendo también el cloranfenicol, anabolizantes, antimetabolitos, clorfibrato, anticonceptivos, griseofulvina, hidantoína estrógenos, fenacetina, tiouracilo, cisplatino y uretano. Muchos fármacos, al igual que otros carcinógenos químicos, ejercen su acción por una mutación celular que altera la constitución genética de dicha célula.

Alrededor del 90% de los carcinógenos son sustancias mutagénicas, lo que sugiere que ejercen su acción sobre el DNA. La capacidad mutagénica de un medicamento que vaya a introducirse en el mercado se determina por el "test de Ames" que mide la capacidad de inducción de mutaciones por un medicamento en una cepa de "Salmonella". Para ello se inyecta a una rata macho un inductor de la actividad oxidasa del hígado, como fenobarbital. A continuación las bacterias, el fármaco a investigar y los microsomas del hígado de la rata se cultivan en un medio que no contenga histidina. Como la "Salmonella" precisa histidina para crecer, sólo las bacterias que han sufrido una mutación pueden crecer sin la presencia de histidina y formar colonias.

Los tumores más frecuentemente atribuidos a medicamentos son leucemias y linfomas, cáncer de piel y vejiga, melanomas y sarcoma de Kaposi.

La carcinogenicidad de los rayos X, radiación de onda corta y rayos ultravioleta, es difícil de establecer en la práctica. No obstante las áreas radiadas por un cáncer son muy susceptibles de desarrollar nuevas neoplasias, en un tiempo que varía dependiendo de la dosis de radiación, edad del paciente y susceptibilidad del tejido radiado.

Factores raciales, hereditarios y neoplasias

Raza

Se han establecido múltiples diferencias en la incidencia del cáncer entre las distintas razas. Pueden servir como ejemplos la mayor frecuencia de cáncer de cervix entre las mujeres de raza negra, de cáncer de útero entre las mujeres de raza blanca, de cáncer de colon entre los anglosajones y de cáncer de vesícula entre los hispanoamericanos. Algunas de estas variaciones en la incidencia de cáncer se deben a factores ambientales como la dieta, ocupación y estilo de vida, pero debe existir también un factor genético racial, como lo demuestran los estudios epidemiológicos realizados en grandes movimientos migratorios. Curiosamente, entre los emigrantes japoneses en California, la alta incidencia de cáncer de estómago e hígado y la baja de cáncer de próstata y colon entre los habitantes de Japón, se iguala a la incidencia de los habitantes de California en dos generaciones.

HERENCIA Y CÁNCER

Son bien conocidas familias en las que la incidencia es mucho mayor y además aparecen a una edad más precoz de lo esperado. Por otro lado, llama la atención que sólo una pequeña parte de los fumadores tienen cáncer de pulmón o solamente una pequeña proporción de pacientes que trabajan en un ambiente con asbesto, desarrollan

mesotelioma. Podemos sacar la consecuencia de que muchos tumores se desarrollan como consecuencia de la actuación de factores personales o heredados modulados por factores carcinogénicos ambientales. La herencia tiene relación con la carcinogénesis en tres tipos de situaciones diferentes: Síndromes neoplásicos congénitos, cáncer familiar, síndromes que producen cáncer por mecanismos indirectos.

— *Síndromes neoplásicos congénitos*

Se trata de síndromes aparecidos por mutaciones conocidas de un gen que se transmite por herencia autosómica dominante. Generalmente se afecta uno o unos pocos órganos y tejidos y se asocia a tumores benignos y malignos e incluso anomalías no neoplásicas. Todos estos síndromes se asocian a genes supresores. Existe una gran variabilidad en la penetrancia y expresividad en un individuo y en una familia. La *adenomatosis múltiple endocrina (AME) familiar* es una entidad hereditaria caracterizada por hiperfunción de los islotes del páncreas, hipófisis y glándulas paratiroides. Algunos pacientes tienen una pérdida de una copia del gen 11q13 del cromosoma 11 heredado del padre no afectado: esto sugiere que el gen de la AME funciona como un factor de crecimiento supresor. El *retinoblastoma familiar* es un tumor asociado a un gen supresor (Rb). Los niños afectados tienen una incidencia hasta 15.000 veces mayor de retinoblastoma ocular bilateral congénito. Posteriormente muchos pacientes desarrollan osteosarcoma. La *neurofibromatosis tipo 1* se caracteriza por neurofibromas, schwannomas, gliomas del nervio óptico, meningiomas, manchas "café con leche" de la piel y nódulos pigmentados del iris (nódulos de Lisch). Se trata de un gen supresor que

se localiza en el cromosoma 17q11, y codifica una proteína llamada neurofibromina. La poliposis adenomatosa familiar se asocia a numerosos pólipos adenomatosos de colón. Si no se realiza colectomía preventiva, todos los pacientes desarrollan un carcinoma.

— ***Cánceres familiares***

Los cánceres familiares no se asocian a fenotipos marcadores específicos. Por ejemplo, a diferencia del síndrome de poliposis adenomatosa familiar, los cánceres familiares de colon no surgen a partir de pólipos benignos preexistentes. En general el riesgo relativo de hermanos es de 2 a 3. Determinados cánceres familiares pueden relacionarse con la herencia de genes mutantes, como sucede en la asociación de entre los genes *BRCA1* y *BRCA2* y los cánceres familiares de mama y ovarios. Existen ejemplos claros de mayor incidencia familiar de cáncer de mama, colon y ovario. No se han descrito alteraciones genéticas asociadas y posiblemente se trate de una herencia multifactorial, a la que no se debe restar el papel de factores ambientales exclusivamente familiares. Existen síndromes de "cáncer familiar": el *síndrome de Lynch* se caracteriza por la aparición en dos o más generaciones de una familia de cánceres de colon y endometrio, y una mayor incidencia de otros tumores; el *síndrome de Li-Fraumeni* define a las familias con cánceres de diversos tipos, especialmente de sarcomas de partes blandas y de huesos y carcinomas de mama de aparición precoz. Muchos cánceres con mayor incidencia familiar no tienen una explicación convincente. La idea más aceptada actualmente es que el cáncer de aparición familiar se produce por una causa ecogenética, es decir una interacción de factores ambientales y una mayor susceptibilidad congénita. Las manifestaciones características de los cánceres familiares son una edad temprana de aparición, la presencia de tumores que afectan a dos o más parientes cercanos al caso índice y, a veces el desarrollo de tumores bilaterales o múltiples.

— ***Síndromes que producen cáncer por mecanismos indirectos***

Existen un gran número de síndromes, generalmente heredados por un gen autosómico recesivo o ligado al sexo, que producen cáncer por un mecanismo indirecto, generalmente asociado a un defecto en la reparación del cáncer. Muchos de los tumores son linfomas y cáncer de piel. Los pacientes con *xeroderma pigmentosum*, *síndrome de Bloom*, *síndrome de Fanconi* y *ataxia-telangiectasia* tienen alterados los mecanismos de reparación del DNA. Los pacientes cuando se exponen a agentes que lesionan el DNA, son incapaces de repararlo, por lo que sufren un aumento notable de incidencia de neoplasias. Muchas *facomatosis* se asocian con el desarrollo de diferentes tumores tanto benignos como malignos, epiteliales o mesenquimales. Existen pruebas crecientes de que la influencia de los factores hereditarios es sutil e indirecta. El genotipo puede influir en la probabilidad de desarrollo de cánceres inducidos por agentes ambientales. Por ejemplo, los polimorfismos en las enzimas que metabolizan los fármacos confieren una predisposición genética a la aparición de cáncer de pulmón en fumadores. También se ha descrito una predisposición genética al desarrollo de mesoteliomas (un tumor asociado al asbesto), aunque aún no se conoce el gen responsable.

Prevención del cáncer

Estrategias de intervención:

- ***Prevención primaria.*** Las estrategias de prevención primaria tienen como objetivo el control de la exposición a factores de riesgo conocidos para evitar el desarrollo de tumores. Por tanto, estas estrategias se orientan hacia factores de riesgo conocidos y evitables, e incluyen medidas de protección y promoción de la salud y de educación sanitaria. Dado que el origen de muchos tumores malignos está relacionado con la exposición a factores de riesgo que designamos como hábitos de vida, la adopción de un estilo de vida

saludable es un punto clave para prevenir algunos tumores y para mejorar la salud general de la población. Se pueden mejorar muchos aspectos de la salud general y se pueden evitar muchas muertes por cáncer si se adoptan estilos de vida más saludables como se muestran a continuación:

1. No fume; si usted fuma, deje de hacerlo. Si no puede dejar de fumar, no fume en presencia de no fumadores.
2. Evite el sobre peso y la obesidad.
3. Realice alguna actividad física enérgica cada día.
4. Coma frutas y vegetales variados y a diario: coma al menos 5 porciones cada día. Limite su ingesta de alimentos ricos en grasas animales.
5. Si bebe alcohol, bien sea cerveza, vino o bebidas de mayor graduación (licores), modere su consumo a dos bebidas por día si usted es un hombre y a una por día si es una mujer.
6. Tenga cuidado con el sol: evite exposiciones excesivas. Es especialmente importante proteger a niños y adolescentes. Aquellos individuos con tendencia a quemarse al sol, deben tomar medidas activas para protegerse durante toda la vida.
7. Cumpla estrictamente las regulaciones encaminadas a prevenir exposiciones ocupacionales y ambientales a sustancias cancerígenas, incluidas las radiaciones ionizantes.

Hay programas de salud pública que pueden prevenir el desarrollo de muchos cánceres o aumentar la probabilidad de curación: Por ejemplo las mujeres de 25 y más años deben participar en programas de screening de cáncer de cervix, mientras que las de 50 y más años deben participar en programas de screening de cáncer de mama. Hombres y mujeres de 50 y más años de edad deben participar en programas de screening de cáncer de colon y recto. Muchos de los agentes considerados en la actualidad como carcinógenos en humanos han sido identificados a partir de estudios en trabajadores expuestos. En general, los niveles de exposición son mayores en el medio laboral, por lo que se requieren medidas reguladoras estrictas en este ámbito. No obstante, el contacto con estos agentes no está restringido a este medio, ya que las sustancias tóxicas originadas por los procesos industriales en muchas ocasiones son liberadas al ambiente (aire, suelos, aguas superficiales y profundas) como resultado de los métodos de producción, los accidentes, o la eliminación inadecuada de sustancias tóxicas y residuos peligrosos. La contaminación ambiental es también consecuencia de actividades ligadas al estilo de vida (uso de vehículos, calefacciones, etc.) Las estrategias de prevención deben ir encaminadas a reducir y, si es posible, eliminar la exposición a sustancias cancerígenas. Especial atención ha de prestarse a los contaminantes orgánicos persistentes y a la introducción de nuevos compuestos. En ausencia de conocimiento, la toma de decisiones debe tener en cuenta la aplicación del principio de precaución.

— ***Detección precoz y cribado:***

La finalidad del cribado es detectar los cánceres en una fase temprana de invasividad, o incluso antes de que se hagan invasivos. De este modo, algunas lesiones pueden someterse a un tratamiento más eficaz y los pacientes pueden tener la esperanza de curarse. Un indicador clave de la eficacia del cribado es el descenso de la mortalidad específica de la enfermedad o la disminución de la incidencia de la enfermedad en estado avanzado. El cribado supone realizar pruebas a personas sanas para detectar la presencia de enfermedades que aún no provocan síntomas. Aunque puede tener efectos beneficiosos y mejorar las tasas de supervivencia, el cribado puede tener también efectos secundarios adversos para la población sometida a las pruebas, incluidos los efectos psicosociales (por ejemplo, ansiedad), las intervenciones médicas innecesarias en caso de resultados positivos erróneos, y los retrasos en la oportuna detección de la enfermedad en caso de diagnóstico negativo equivocado. El cribado organizado del cáncer debe ofrecerse a personas sanas si se ha demostrado que disminuye la mortalidad específica de la enfermedad o la incidencia de la enfermedad en estado avanzado, si se conocen bien sus

beneficios y sus riesgos, y si la relación coste-eficacia resulta aceptable. En la actualidad reúnen estas condiciones las siguientes pruebas de cribado:

- Cribado de citología cérvico-vaginal para las anomalías del cuello del útero, que debe empezar, a más tardar, a la edad de 30 años y, definitivamente, no antes de los 20 años de edad.
- Cribado de mamografía para el cáncer de mama en mujeres de 50 a 69 años.
- Cribado de sangre oculta en heces para el cáncer colorrectal en hombres y mujeres de 50 a 74 años.

Existen otras pruebas de potencial utilidad que están siendo evaluadas en ensayos controlados. Sin embargo no hay que olvidar que antes de implantar estos programas, en los que se interviene sobre personas presuntamente sanas, hay que valorar la pertinencia de los mismos teniendo en cuenta la situación epidemiológica de la enfermedad a prevenir y calibrando los riesgos y beneficios para la población diana. Por otra parte, la identificación de personas especialmente susceptibles de desarrollar algunos tipos de tumores permitirá adaptar los programas de vigilancia a grupos específicos de riesgo, aumentando su valor predictivo positivo y su rentabilidad en términos sanitarios. Finalmente, el sistema sanitario debe organizarse con el objetivo de que en todos los casos se evite o se minimice en lo posible el retraso diagnóstico y se garantice que todos los enfermos detectados por una u otra vía tengan acceso rápido a los tratamientos necesarios. Entre las pruebas de cribado que se están evaluando actualmente en ensayos clínicos comparativos aleatorios están las siguientes:

- Prueba del antígeno específico prostático (PSA) para el cáncer de próstata.
- Cribado mamográfico para el cáncer de mama en mujeres de 40 a 49 años.
- Prueba inmunológica de sangre oculta en heces para el cáncer colorrectal.
- Colonoscopia flexible para el cáncer colorrectal.
- ***Tratamiento adecuado de los pacientes y mejora de su calidad de vida.***

En los últimos años se observa una estabilización de la mortalidad por muchos tumores malignos, parcialmente atribuible a un mejor pronóstico de los pacientes con cáncer, que no se acompaña de cambios en las tendencias de la incidencia. A continuación se dan algunos indicadores de estilos de vida:

- Consumo de frutas y vegetales: Distribución de la población en función del número de ?porciones totales? de consumo diario de frutas y verduras (excluidas las patatas) por edad y sexo.
- Consumo de alcohol: Gramos de consumo al día en población mayor de 14 años, por edad y sexo.
- Actividad física: Distribución de la población en función de la actividad física realizada durante la semana laboral y durante los fines de semana, por sexo y edad.
- ***Investigación:***

Aunque algunos de los determinantes más importantes del cáncer ya son conocidos y susceptibles de control, una parte importante de la etiología de muchos tumores es desconocida. La investigación etiológica se enfrenta en este momento a nuevos retos:

1. el descubrimiento de factores de riesgo que presentan un asociación débil con la enfermedad pero pueden ser muy prevalentes en la población (componentes de la dieta, bajos niveles de exposición a agentes físicos y químicos, etc.),
2. la dificultad de cuantificar el peso y significado de la susceptibilidad individual en el proceso de carcinogénesis,
3. la falta de integración de los ámbitos de investigación epidemiológica, básica y clínica.

Los tres ámbitos de investigación han de ser considerados y desarrollados potenciando la investigación interdisciplinar.

La investigación etiológica en cáncer ha de continuar para caracterizar mejor

los factores de riesgo implicados, describir adecuadamente el proceso de interacción entre los genes y el medio ambiente y la identificación de grupos susceptibles. Tras los grandes avances en investigación básica se hace necesario garantizar una transferencia rápida de conocimiento que utilice dichos avances en beneficio de la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer.

Bibliography

- [1] Mariana PS, Nuria AS, Beatriz PG, Berta SR, Teresa CM, Dolores ST. La Situación del Cáncer en España. [Monografía en Internet]. Madrid: área de Epidemiología Ambiental y Cáncer; 2005 [acceso 10 de enero del 2007]. Disponible en: <http://193.146.50.130/cancer/cancer-msc.pdf>
- [2] Vinay K, Ramzi SC, Stanley LR. Patología Humana. 7^a ed. Madrid: Elsevier; 2005.