



BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 11:
ONCOLOGÍA

Tema 11.1:
FACTORES DE RIESGO EN CÁNCER

Dr. Claudio Painemal



FACTORES DE RIESGO EN CÁNCER

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cancerosa es una enfermedad crónica, que se caracteriza por evolucionar en fases, terminando finalmente en la curación, la supervivencia prolongada o la muerte del paciente.

Todo se inicia con la transformación de una o varias células, el tumor evoluciona y progresa, se generan las metástasis y finalmente la muerte del individuo.

La multiplicación de las células tumorales tiene una curva sinusoidal, con una fase preclínica indetectable, hasta aproximadamente 10^9 células (tumor de 1 cm. de diámetro), luego la etapa detectable, hasta la muerte del paciente cuando el número de células tumorales llega a 10^{12} .

Las células cancerosas poseen biomoléculas necesarias para la supervivencia, la proliferación, la diferenciación y la expresión de funciones específicas, pero la incapacidad para regularlas produce la alteración fenotípica y la transformación maligna. Se altera la capacidad de proliferación, diferenciación (anaplasia) y organización.

Una alteración de la proliferación y diferenciación celular (displasia, carcinoma in situ) precede a la invasión. A partir de la invasión existe el riesgo de la diseminación linfática y hematogena. El proceso de invasión y metástasis incluye múltiples etapas en la que intervienen factores favorecedores y factores negativos. Así se produce la angiogénesis y luego las metástasis.

Casi todos los cánceres son causados por una anomalía genética de las células transformadas.

Las anomalías pueden ser:

1. Hereditarias: presentes desde el nacimiento, moduladas por una compleja interacción entre carcinógenos y el genoma del huésped.
2. Adquiridas:
 - a. Error en la replicación (errores al azar)
 - b. Efecto de carcinógenos (químicos o físicos)

Oncogenes y Genes Supresores de Tumor

Se trata de genes que codifican para una proteína involucrada en la proliferación celular. Los oncogenes (proto-oncogenes) favorecen la proliferación celular. Los genes supresores de tumor desfavorecen la proliferación celular.

La *mutación*, la *amplificación* Genes y los *rearrangements* (translocaciones e inversiones) son los mecanismos por los cuales se pierde el equilibrio de estos reguladores.

Las células de tumores benignos crecen solo localmente, y no son capaces de diseminarse. En cambio las células malignas invaden tejidos vecinos, infiltran vasos sanguíneos y son capaces de dar metástasis. La secuencia temporal aparente es una mutación que inactiva un gen supresor, existe proliferación celular, más mutaciones inactivan los genes de reparación del DNA, los proto-oncogenes mutan a oncogenes, se producen más mutaciones, inestabilidad genética y progresión a metástasis.

FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER

Factor de riesgo para cáncer es cualquier situación que incremente la probabilidad de desarrollar un cáncer. Algunos factores de riesgo pueden ser cambiados, otros en cambio son no modificables. Algunos factores se asocian a la causa del cáncer, pero demostrar causalidad es difícil.

Tener un factor de riesgo significa tener mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad, NO significa que se va a tener cáncer (necesariamente). Algunos pacientes con varios factores de riesgo nunca desarrollarán cáncer, otros sin factores desarrollarán la enfermedad. Personas con factores de riesgo, que desarrollaron cáncer, nunca podrán demostrar que fue “ese factor” el causante. Sin embargo al hacer análisis estadísticos poblacionales la asociación matemáticamente es evidente.

Diferentes factores de riesgo favorecen distintos tipos de cánceres. Se supone que el 75% de los cánceres podrían evitarse, suprimiendo los factores de riesgo prevenibles.

Factores de Riesgo No Modificables

- a. Edad: el envejecimiento es un proceso fisiológico, que aumenta progresivamente la probabilidad de desarrollar cáncer. Esto estaría dado por la probabilidad matemática aumentada de acumular una mayor cantidad de mutaciones, que podrían potencialmente favorecer la aparición y/o la progresión de la enfermedad tumoral.
- b. Historia Familiar de Cáncer: algunos tumores cuando están presentes en familiares cercanos se ha demostrado epidemiológicamente que aumenta la incidencia en otros miembros de la familia. Ejemplos de esto son melanoma, mama, ovario y próstata.
- c. Comorbilidad: el antecedente de un cáncer previo es un gran factor de riesgo. En cáncer de mama la probabilidad de un cáncer de mama contralateral aumenta muchas veces en relación a la población general. La diabetes es una enfermedad que aumenta la probabilidad de aparición de algunos cánceres.
- d. Enfermedades Genéticas Hereditarias: algunas alteraciones hereditarias raras favorecen la aparición del cáncer, como por ejemplo Alteraciones Cromosómicas (Down, Klinefelter, etc.), Síndromes Hamartomatosos, Síndromes de Déficit Inmunitarios, etc.

Hábitos (Factores de Riesgo Modificables)

- a. Tabaco

El tabaco aumenta significativamente el cáncer de pulmón, que es el más prevenible de los cánceres en la sociedad occidental. Se estima que el tabaquismo da cuenta de al menos del 30% todas las muertes por cáncer, y del 87% de las muertes por cáncer de pulmón específicamente. (Source: *Cancer Facts and Figures 2008*). En Chile la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón el año 2006 fue de 14,7 por 100.000 habitantes, con 2411 muertes. En la segunda región del país la mortalidad de varones ese mismo año llegó a 44.2 por 100.000. Se desconoce la incidencia de la enfermedad, ya que no es una enfermedad de notificación obligatoria.

El tabaco aumenta también el riesgo de cáncer de: boca, cavidad nasal, laringe, faringe, esófago, estomago, hígado, páncreas, riñón, vejiga,

cérvix uterino, y leucemia mieloide aguda. (Source: *Cancer Facts and Figures 2008*).

En USA, el tabaquismo fue responsable de 1 de cada 5 muertes, estimándose 438,000 muertes prematuras por año entre 1997 al 2001. (*Cancer Facts and Figures 2008*).

El consumo de cigarrillos per cápita es actualmente más bajo que al inicio de la segunda guerra mundial. Sin embargo se estima que el 24% de los hombres y 18% de mujeres fuman, y el 80% fuma diariamente. (Source: *MMWR, Nov. 9, 2007: Cigarette Smoking Among Adults -- United States 2006*).

En 1997 el 48% de varones en USA high school y el 36% de mujeres fumaban. El porcentaje disminuyó a 32% en varones y 25% en mujeres el 2005. (Source: *Cancer Facts and Figures 2008*). Sin embargo la situación en Chile es diametralmente opuesta. Por ejemplo, en la región metropolitana el consumo de tabaco llega a casi 34% en jóvenes entre 13 y 15 años, siendo una de las tasas más altas del mundo. Las mujeres adolescentes chilenas fuman casi el 40%. Todos estos datos hacen pensar que en un plazo mediano tendremos una gran epidemia de cáncer de pulmón muy superior a la actual y mucho mayor que en el resto del mundo.

Cada año 3.000 adultos no fumadores mueren de cáncer de pulmón por ser fumadores pasivos. Se estima que cada año 35.000 fumadores pasivos mueren de enfermedad cardiaca a causa del cigarrillo. (Source: *Cancer Facts and Figures 2008*).

El tabaquismo causa \$167 billones de dólares anuales en costos relacionados con salud, incluyendo costos por pérdida de productividad a causa de muerte prematura (Source: *Cancer Facts and Figures 2008*).

b. Actividad Física

La actividad física se asocia con la disminución de riesgo de cáncer de colon y mama (en especial el cáncer con Receptores Hormonales negativos). Los individuos con alto nivel de actividad física tienen menor riesgo de cáncer de próstata (con un riesgo relativo de 0.69).

c. Alcohol

El alcohol aumenta el riesgo de: Ca colon, Ca mama, Ca orofaringe y Ca esófago. Se estima que el 3.6% de los cánceres se deben a alcohol. El riesgo se correlaciona con la dosis, es decir, no existen dosis sanas de alcohol desde la perspectiva del cáncer, y mientras mayores sean aumentan el riesgo de desarrollar cáncer.

d. Factores Dietéticos

La dieta aparentemente incide en el riesgo de desarrollar diversos cánceres. Esto parece evidente estudiando la incidencia y mortalidad de diversos tumores en diferentes culturas, con costumbres dietéticas distintas. Con esta hipótesis se ha dado origen a cientos de estudios que han tratado de identificar alimentos o estilos de alimentación que favorecerían o disminuirían el riesgo de cáncer. Sin embargo por las características de los parámetros estudiados es muy difícil lograr una asociación categórica. Problemas metodológicos y un bajo número de pacientes estudiados (insuficientes) hacen que los

resultados sean contradictorios, o con resultados que demuestran cierta asociación que es muy débil.

Resumiendo se podría decir lo siguiente:

- i. GRASAS: existen estudios contradictorios entre la asociación de ingesta de grasa y cáncer de colon. Hay resultados contradictorios entre la asociación de ingesta de grasas y Ca de mama. Un alto consumo de grasa animal aumenta el riesgo de cáncer de próstata (los pacientes con bajos niveles de testosterona son quienes tienen baja ingesta de grasa).
- ii. INGESTA DE CARNE: existe asociación entre la ingesta de carne roja y cáncer de colon (Riesgo Relativo de 1.5). También se ha asociado la ingesta de carnes rojas con cáncer de recto.
- iii. CALORIAS TOTALES Y PESO CORPORAL: la obesidad se asocia a cáncer colorrectal, Cáncer de Mama, Cáncer de Endometrio, Cáncer esofágico, Cáncer renal y Cáncer de Esófago. Existe una asociación algo más débil con cáncer Hepático, Pancreático, Vesicular y Ovárico.

Se sabe que el aumento de peso aumenta los niveles de la enzima aromatasa en el tejido graso, lo que aumenta la conversión de andrógenos adrenales (androstenediona y testosterona) a estrógenos (estrone y estradiol), que a su vez favorece posiblemente la aparición y progresión de cánceres hormono-dependientes, como el cáncer de mama en mujeres postmenopausicas.

La obesidad, por otro lado favorece la insulino-resistencia, que puede provocar hiperinsulinismo, lo que favorece el ambiente neoplásico. La hiperinsulinemia puede favorecer la promoción tumoral y el aumento de factores de crecimiento, especialmente en la mucosa colónica, esto explicaría la asociación entre diabetes, acromegalia y cáncer de colon.

- iv. CONSUMO DE FRUTAS Y VERDURAS: existe una muy discreta asociación entre el cáncer de colon distal y la baja ingesta de vegetales. Existe una muy discreta asociación además entre ingesta de tomate y disminución del riesgo de cáncer de próstata. La ingesta de soya disminuye muy levemente el riesgo de cáncer de mama. Por último existe una relación incierta entre ingesta de leche y riesgo de cáncer de ovario.
- v. CONSUMO DE FIBRA: el aumento del volumen fecal produce dilución de carcinógenos, y disminuye el tiempo de tránsito fecal. Al disminuir el contenido
- vi. fecal de Ácidos Biliares se interfiere en la conversión de Ácidos Biliares de primarios a secundarios. Por otra parte, la reducción del pH fecal disminuye la solubilidad de los Ácidos Biliares libres, se inhibe la 7α -dehidroxilasa (que convierte los Ácidos Biliares primarios en secundarios) y se inhibe la degradación bacteriana del contenido colónico.
- vii. ALCOHOL: ya descrito.
- viii. ALIMENTOS AHUMADOS, ADOBADOS Y SALADOS: existen estudios que demuestran una asociación de estos alimentos con cánceres digestivos, incluidos el cáncer gástrico y de colon.

ix. VITAMINAS, CAROTENOS Y OTROS NUTRIENTES: LA Vit C y E: no han mostrado evidencia de beneficio. La Vit D da cierto beneficio en el riesgo de cáncer colorrectal. El Calcio podría disminuir el riesgo de cáncer colorrectal. El Selenio tiene una relación inversa de ingesta y riesgo de cáncer de pulmón, colon y próstata, pero la suplementación no ha conseguido beneficio. Por último el Folato podría disminuir el riesgo de cáncer de colon, pero la suplementación farmacológica no ha mostrado beneficio.

e. Hábitos Sexuales

Existe una serie de virus que se sabe tienen un rol patogénico en el desarrollo de ciertos cánceres, o favorecen su progresión. Los cánceres involucrados a virus de transmisión sexual son los siguientes: Cáncer Cervicouterino, Hepatocarcinoma, Sarcoma de Kaposi, Cáncer de Ano, Cáncer de Vulva, Cáncer de Pene y el Cáncer Orofaringeo.

El virus papiloma humano (algunos subtipos) tiene una altísima correlación con el cáncer cervicouterino. Se asocia a Cáncer orofaringeo y laringe, y es muy frecuente de encontrar en el cáncer de ano, vulva y pene.

El Virus de la hepatitis B y hepatitis C: se asocia a Cáncer de Hígado, el hepatocarcinoma.

El Virus de la inmunodeficiencia humana: linfoma y Sarcoma de Kaposi.

El Herpes virus humano 8 (HHV8): Sarcoma de Kaposi.

f. Fármacos

Algunos medicamentos podrían tener un efecto en la incidencia del cáncer. Los estrógenos usados en la terapia de reemplazo hormonal en mujeres luego de la menopausia pueden aumentar el riesgo de: Cáncer de mama, Infartos Cardiacos, Hemorragia Cerebral, Tromboembolismo.

Los Inmunosupresores y los Citotóxicos – Citostáticos aumentan la aparición de nuevos cánceres. El mejor ejemplo es la doxorubicina, quimioterapia muy usada en Cáncer de Mama, que aumenta en forma

significativa la incidencia de Síndromes Mielodisplásicos y Leucemias Agudas luego de algunos años de su uso.

Algunos AINEs podrían proteger del cáncer de colon, aunque los resultados son conflictivos (se revisará en el tema de quimiopprofilaxis).

Factores de Riesgo Laborales-Ambientales

a. Químicos

En la carcinogénesis química se produce una Iniciación: la modificación del DNA. La *Promoción* se refiere a efectos epigenéticos que facilitan la expansión clonal de la célula iniciada. La *Transformación Maligna* se refiere a la conversión a un fenotipo canceroso, que luego desarrolla *Progresión tumoral*.

Algunas sustancias asociadas a cáncer son: Asbesto (Mesotelioma, Cáncer de Pulmón), Benceno (Leucemia Mieloide Aguda), Bencidina (vejiga), Cadmio, Níquel (Pulmón y Senos Perinasales), Cloruro de vinilo (Cáncer hepático, pulmón, cerebro y leucemia).

b. Infecciones

Existe una serie de infecciones, tanto virales (como ya se ha comentado) y bacterianas que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer. Ejemplo de estas interacciones son: HPV, VHB, VHC, HTLV-1 (Leucemia de células T), HIV, HHV-8, EBV (Linfoma de Burkitt), *Helicobacter pylori*. La prevención específica de estas infecciones debería disminuir el riesgo de desarrollar estos cánceres.

c. Radiación

La radiación es capaz de dañar el DNA nuclear y mitocondrial en forma directa, generando mutaciones que en muchas ocasiones son reparadas por los mecanismos de reparación específicos, o la célula se autoelimina por procesos apoptóticos. Sin embargo muchas

veces las mutaciones se pueden fijar, lo que puede finalmente llegar a ser una lesión neoplásica.

- i. Radiación UV: aumenta el riesgo de cáncer de piel, tanto melanoma como no melanoma. Existe cerca de 1 millón de casos por año en el mundo, 59.000 casos anuales de melanoma en USA, con 7.770 muertos al año, y cerca de 2.820 muertos de no-melanoma.
- ii. Radiación Ionizante: se puede producir como consecuencia de contaminación en accidentes nucleares, lo que aumenta el riesgo de cáncer de tiroides, leucemias, cáncer de mama, pulmón y gástrico. Los Rayos X diagnósticos (radiografías y Tomografías Computadas) en dosis elevadas aumentan también la aparición de sarcomas. La Radioterapia para tratar el cáncer es conocida en su asociación con sarcomas.

El Radón es la fuente de radiación ionizante más importante en la población general. Se trata de un gas radiactivo producto del decaimiento del uranio, se libera desde las rocas y la tierra. No tiene olor, sabor ni color. En zonas poco ventiladas puede concentrarse peligrosamente. Todos respiramos Radón regularmente. Ingresa a casas por grietas en los pisos y muros. Aumenta probadamente el riesgo de cáncer de pulmón.

QUIMIOPREVENCIÓN

Se llama quimiopreención al uso de medicamentos para disminuir la probabilidad de desarrollar cáncer.

El tamoxifeno, un antiestrógeno directo, con actividad agonista asociada, demostró en el uso profiláctico disminuye el riesgo de cáncer de mama en pacientes de alto riesgo. En un estudio con 13.388 pacientes hubo una reducción de 50% del riesgo de carcinomas invasivos y no invasivos. Por su actividad agonista aumenta el riesgo de cáncer de endometrio, y de eventos tromboembólicos, pero en mucha menor proporción que el beneficio que da en cáncer de mama. Raloxifeno tendría beneficio similar, pero con menor actividad agonista

Los Anti inflamatorios no esteroidales (AINEs) como la Aspirina y otros podrían disminuir el riesgo de cáncer. Ácido acetil salicílico en dosis de 100 no disminuiría los riesgos de cáncer de colon, pero sí dosis de 325 y mayores. Celecoxib, un AINE COX II más específico, disminuiría el riesgo de desarrollar

pólipos en poliposis adenomatosa familiar, pero tiene efectos cardiovasculares adversos.

Finasteride, un antiandrógeno que disminuye la actividad de la 5-alfa reductasa, disminuye el riesgo de cáncer de próstata en pacientes de alto riesgo (18.4% vs 24.4%, riesgo relativo de 0.7), pero aumentaron los tumores de alto grado. Aún no es una recomendación estándar.

RECOMENDACIONES A LA POBLACIÓN GENERAL

Es muy importante educar a la población en un estilo de vida saludable, que permita disminuir la incidencia de cánceres potencialmente prevenibles. La disminución de los riesgos aunque sean muy sutiles a nivel individual pueden generar un enorme impacto a nivel poblacional.

El cáncer emerge como la enfermedad de la vejez, y considerando que la expectativa de vida aumenta progresivamente a nivel mundial y específicamente en Chile, sumado al aumento creciente de la población general, se espera que sea el principal problema de salud en los próximos 100 años.

Es obvio que en toda enfermedad, pero en especial el cáncer, la prevención es infinitamente más costo-efectiva que la curación, que habitualmente no es posible. Y la educación es tarea de todo profesional y técnico involucrado en el área de la salud.

Las siguientes son las recomendaciones generales para todos:

1. **EVITAR EL TABACO:** cada cigarrillo que se consume aumenta el riesgo de cáncer, enfermedad pulmonar crónica y enfermedad cardiovascular, de tal forma que se debe recomendar fuertemente el cese inmediato y completo del hábito tabáquico. Se deben recomendar estrategias viables, que incluyan terapia psicológica, psiquiátrica (si fuera necesario) y uso de medicamentos adyuvantes para terminar con el consumo de tabaco. Se debe incentivar activamente el respeto por los lugares comunes cerrados libres de humo, dado el daño que se produce en los fumadores pasivos.
2. **TENER ACTIVIDAD FÍSICA REGULAR:** el ejercicio aeróbico de mínimo 20 minutos 3 veces por semana, que ayudará a prevenir cáncer y enfermedades cardiovasculares.

3. **MANTENER UN PESO SALUDABLE**
4. **DIETA RICA EN FRUTAS Y VERDURAS, BAJA EN GRASAS**
5. **LIMITAR LA INGESTA DE ALCOHOL:** no existe una dosis saludable de alcohol en la prevención del cáncer. Se debe sopesar equilibradamente el beneficio del consumo de vino en forma regular para mejorar el riesgo cardiovascular con el riesgo de desarrollar cáncer, individualizando la recomendación
6. **EVITAR INFECCIONES DE TRANSMISION SEXUAL:** en Chile aún tenemos una incidencia de cáncer de cérvix muy elevada. El uso más masivo de preservativos, una sexualidad responsable, y posiblemente el uso de la vacuna contra el papiloma virus posiblemente disminuyan la incidencia de este cáncer, como ya ha ocurrido en los países desarrollados.
7. **EVITAR EL EXCESO DE SOL:** la explosión de los cánceres de piel (los más frecuentes en todo el mundo) debe combatirse con concientizar a la población de la protección solar, en la exposición al sol recreacional y laboral.
8. **SOMETERSE A SCREENING RECOMENDADOS:** materia de otra exposición

REFERENCIAS

1. www.cancer.gov
2. Harrison Principios de Medicina Interna, 17ª edición.
3. Farreras - Medicina interna, Decimoquinta edición.
4. www.minsal.cl
5. <http://deis.minsal.cl/index.asp>
6. www.asco.org

CASO CLÍNICO

Consulta un varón de 54 años, que trabaja en la industria de plásticos en contacto con derivados de vinilo. Él está muy preocupado porque le acaban de diagnosticar cáncer de vejiga a un amigo cercano, y compañero de trabajo, y desea un consejo para prevenir el cáncer en general. El paciente se encuentra asintomático. Interrogado en forma dirigida refiere que fuma 1 ½ cajetilla de cigarrillos al día desde hace 30 años. El examen físico es normal.

Su recomendación más importante es:

a) Renunciar en forma inmediata a su trabajo

b) Cesar su hábito tabáquico

c) Disminuir su hábito tabáquico a menos de 10 cigarrillos al día

d) Le deriva al oncólogo ya que con seguridad es portador de cáncer

e) Le explica que la probabilidad de desarrollar un cáncer es muy baja, por lo cual no debe preocuparse.

La respuesta correcta es b). El principal carcinógeno conocido es el tabaco, y da cuenta de una enorme mortalidad por cáncer en el mundo, y se debe recomendar fuertemente cesar el hábito tabáquico.

La alternativa a) es incorrecta ya que con adecuada implementación de protección no debería tener problemas. La alternativa c) es incorrecta ya que el riesgo del tabaco es gradual desde bajo consumo de tabaco. La alternativa d) es incorrecta ya que tener factores de riesgo no significa necesariamente desarrollar un cáncer. La alternativa e) es incorrecta ya que el paciente tiene riesgo por su tabaquismo.