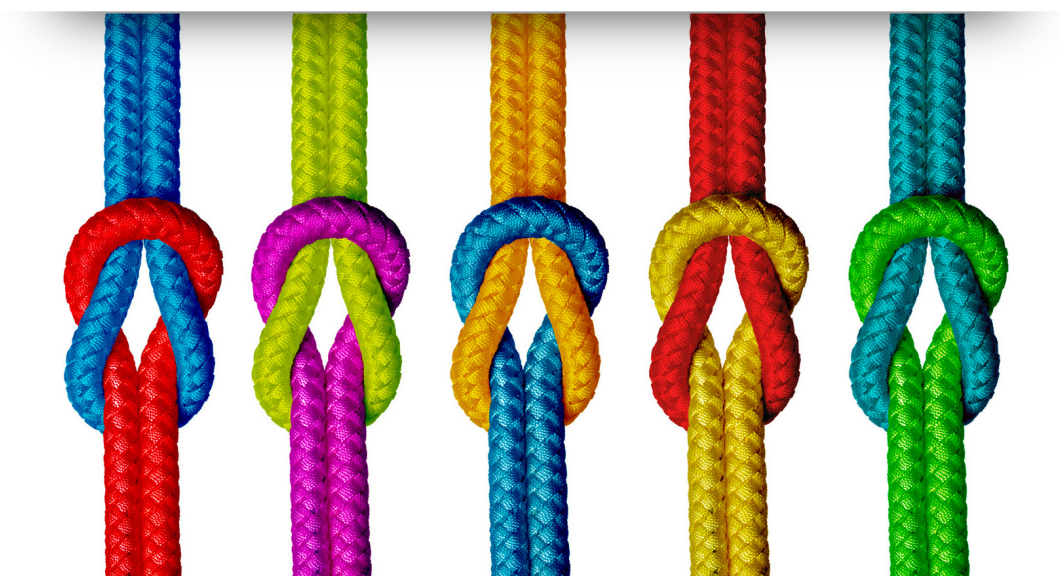




MANUAL SEOM

de prevención y diagnóstico
precoz del cáncer

Coordinador: **Juan Bayo Calero**



M A N U A L
SEOM
de prevención y diagnóstico
precoz del cáncer

Es un proyecto coordinado por el Dr Juan Bayo Calero y llevado a cabo
por el Grupo de Trabajo SEOM de Prevención y Diagnóstico Precoz del Cáncer

Con la Colaboración de:



© 2017. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

Reservados todos los derechos.

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente por cualquier medio, electrónico o mecánico, ni por fotocopia, grabación u otro sistema de reproducción de información sin el permiso por escrito de los titulares del Copyright.

ISBN 978-84-697-4630-1

Diseño y maquetación: Gonext Producciones S.L.

Edita: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

AUTORES**SERGIO AGUILAR HUERGO**

Royal Blackburn H. Medicine Department. NHS. Manchester. Inglaterra.

FACUNDO CLAUDIO ALBERTI VARGAS

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H.U. Reina Sofía. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba.

ANA ALONSO HERRERO

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario U. de Vigo. H. Alvaro Cunqueiro.

MELCHOR ÁLVAREZ-MON SOTO

Jefe de Servicio. Servicio de Enfermedades del Sistema Inmune y Oncología. H. U. Príncipe de Asturias. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares.

JORGE APARICIO URTASUN

Jefe de Sección. Servicio de Oncología Médica. H. U. y Politécnico La Fe. Valencia

ÁNGEL ARTAL CORTÉS

Jefe de Sección. Servicio de Oncología Médica. H. U. Miguel Servet de Zaragoza.

NIEVES ASCUNCE ELIZAGA

Jefe de Servicio de Epidemiología y Prevención Sanitaria. Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra, Pamplona.

ISIDORO C. BARNETO ARANDA

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H.U. Reina Sofía. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba.

JUAN BAYO CALERO

Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica. H. Juan Ramón Jiménez. Huelva.

ELOÍSA BAYO LOZANO

Directora del Plan Integral de Oncología de Andalucía. Jefa de Servicio de Oncología Radioterápica. H. U. Virgen Macarena. Sevilla.

CARMEN BEATO ZAMBRANO

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. U. Virgen Macarena. Sevilla.

JOSÉ PABLO BERROS FOMBELLA

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. San Agustín Avilés. Asturias.

GEMMA BINEFA RODRÍGUEZ

Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Programa de Prevención y Control del Cáncer, Instituto Catalán de Oncología

MATILDE BOLAÑOS NARANJO

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. Juan Ramón Jiménez. Huelva

JOSEP MARIA BORRÀS ANDRÉS

Director, Pla Director d'oncologia. Departament de Salut. Universidad de Barcelona. L'H.et, Barcelona.

ESTER BREHCIST OTAOLAURRUCHI

H. Quirón Sagrado Corazón. Sevilla.

JOAN BRUNET VIDAL

Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica y Programa de Cáncer Hereditario, Instituto Catalán de Oncología

AGUSTIN BUENDIA EISMAN

Profesor Titular de Dermatología de la Universidad de Granada. Médico especialista en Dermatología.

JUANA MARÍA CANO CANO

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. General de Ciudad Real

M^a ADELA CAÑETE NIETO

Jefa de Sección. Unidad de Oncología Pediátrica. H. U. i P La Fe (València)

IRIA CAROU FRIEIRO

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario U. de Pontevedra.

ISABEL CHIRIVELLA GONZÁLEZ

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. Clínico. Universidad de Valencia.

BEATRIZ CIRAUQUI CIRAUQUI

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia, Badalona

ANTÍA COUSILLAS CASTIÑEIRAS

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario U. de Pontevedra.

ANTONIO DAPONTE CODINA

Profesor de la Escuela Andaluza de Salud Pública. Director del Observatorio de Salud y Medio Ambiente de Andalucía (OSMAN).

ANA DE JUAN FERRÉ

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. U. Marqués de Valdecilla. Santander.

CARLOTA DELGADO FERNÁNDEZ

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Complejo Asistencial U. de Palencia.

ROBERTO DÍAZ BEVERIDGE

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. U. y Politécnico La Fe. Valencia.

SEILA FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Complejo Asistencial U. de Palencia.

ISAURA FERNÁNDEZ PÉREZ

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario U. de Vigo. H. Alvaro Cunqueiro.

PAULA GARCÍA TEJIDO

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. San Agustín, Avilés. Asturias.

ALEJANDRA GIMÉNEZ ORTIZ

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. U. y Politécnico La Fe. Valencia.

SARA GOMARA DE LA CAL

Médico Interno Residente. Servicio de Neumología. H. U. Miguel Servet de Zaragoza.

MARTA HERRERO FERNÁNDEZ

Farmacéutico Adjunto. Servicio de Farmacia Hospitalaria.
H. U. Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

CARMEN HINOJO GONZÁLEZ

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
H. U. Marqués de Valdecilla. Santander.

RAQUEL JIMENO MATÉ

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
H. U. Marqués de Valdecilla. Santander.

ANTONIO JUAN RIBELLES

Médico Adjunto. Unidad de Oncología Pediátrica.
H. U. i P La Fe (València)

MARIANA LÓPEZ FLORES

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
H. Asistencial U. de León.

ISABEL LORENZO LORENZO

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Complejo
Hospitalario U. de Vigo. H. Alvaro Cunqueiro.

SARA MARÍN LIÉBANA

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. Manises. Valencia.

DIEGO MÁRQUEZ MEDINA

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica
H. U. Miguel Servet de Zaragoza.

ADELA MARTÍN OLIVEROS

Farmacéutica Comunitaria.
Graduada en Nutrición Humana y Dietética. Córdoba
Vocal Junta Directiva Sociedad Española Farmacia Familiar y
Comunitaria (SEFAC)

M^a TERESA MARTÍNEZ MARTÍNEZ

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
H. Clínico. Universidad de Valencia.

MARILÓ MEDIANO RAMBLA

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
H. U. Virgen Macarena. Sevilla.

RAQUEL MOLINA VILLAVERDE

Médico Adjunto. Servicio de Enfermedades del Sistema Inmune
y Oncología. H. U. Príncipe de Asturias. Departamento de
Medicina. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares.

MIGUEL J. MORA GARCÍA

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de
Salud de Cueva Torres. Las Palmas de Gran Canaria.

RAFAEL MORALES CHAMORRO

Jefe de Sección. Servicio de Oncología Médica.
H. La Mancha Centro, Alcazar de San Juan. Ciudad Real.

ANA NUÑO ALVES

Médico Interno Residente. Servicio de Oncología Médica.
H. U. Miguel Servet de Zaragoza

MIREIA OBÓN SANTACANA

Nutricionista Epidemióloga. Programa de Prevención y Control
del Cáncer, Instituto Catalán de Oncología

BEATRIZ PELÁEZ LORENZO

Médico Adjunto. Servicio de Oncología.
H. Clínico U. de Valladolid.

JAVIER PÉREZ ALTOZANO

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica
H. Virgen de los Lirios. Alcoy.

QUIONIA PÉREZ ARNILLAS

Médico Adjunto. Servicio de Oncología.
H. Clínico U. de Valladolid.

ELÍSABET PÉREZ RUIZ

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. Costa del
Sol. Marbella. Red de Investigación en Servicios de Salud en
Enfermedades Crónicas (REDISSEC)

PEDRO PÉREZ SEGURA

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. Clínico U.
San Carlos. Madrid. Coordinador del Grupo de Trabajo SEOM
sobre Prevención.

ÁLVARO PINTO MARÍN

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
H. U. La Paz – IdiPAZ. Madrid.

MARINA POLLÁN SANTAMARÍA

Jefa de Servicio de Epidemiología del Cáncer. Centro Nacional de
Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III y CIBERESP, Madrid.

FRANCISCO RIVAS RUIZ

Unidad de Investigación.
Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella. Málaga.
Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades
Crónicas (REDISSEC)

ROSA MARÍA RODRÍGUEZ ALONSO

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H.U. Reina Sofía.
Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba
(IMIBIC). Córdoba.

CARMEN ROMÁN ORTIZ

Médico Adjunto. Servicio de Medicina Preventiva y Salud
Pública. H. La Mancha Centro, Alcazar de San Juan. Ciudad Real.

ANTONIO RUEDA DOMÍNGUEZ

Director del Servicio de Oncología y Unidad de Investigación.
H. Costa del Sol. Marbella. Red de Investigación en Servicios de
Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

ISABEL RUIZ MARTÍN

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Complejo Asistencial U. de Palencia.

ARACELI SABINO ÁLVAREZ

H. Quirón Sagrado Corazón. Sevilla.

DOLORES SALAS TREJO

Jefe de Servicio de Promoción de la Salud y Prevención en
el Entorno Sanitario. Dirección General de Salud Pública.
Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Valencia.

ANA BEATRIZ SÁNCHEZ HERAS

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Unidad de
Consejo Genético en Cáncer. H. General U. de Elche.

MARÍA JOSÉ SÁNCHEZ PÉREZ

Directora del Registro de Cáncer de Granada. Profesora de la
Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada. Jefa de Grupo del
CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid. Jefa
de Grupo del Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada
(IBS.Granada) y coordinadora del área de Cáncer. Granada

SALVADOR SAURA GRAU

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. U. de Gran Canaria Dr. Negrín. Especialista Medicina Familiar y Comunitaria.

RAQUEL SERRANO BLANCH

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H.U. Reina Sofía. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). CIBERONC. Córdoba.

MÓNICA SERRANO GÓMEZ

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. Manises. Valencia.

IRENE TORRES RAMÓN

Médico Interno Residente. Servicio de Oncología Médica H. U. Miguel Servet de Zaragoza.

LIDIA VÁZQUEZ TUÑAS

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario U. de Pontevedra.

ALBA VIALA MONLEÓN

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. Clínico. Universidad de Valencia.

ÍNDICE**CONCEPTOS GENERALES**

CAPÍTULO	TÍTULO	PÁGINA
1	Epidemiología del cáncer; perspectiva actual y futura a nivel mundial, europeo y nacional	12
2	Organismos y sistemas de registro. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud	25
3	Estrategias preventivas; concepto de prevención primaria, quimioprevención, prevención secundaria, terciaria y cuaternaria. Código Europeo contra el Cáncer	33

PREVENCIÓN PRIMARIA; FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER

CAPÍTULO	TÍTULO	PÁGINA
4	Tipos de factores de riesgo; la importancia de conocerlos	42
5	Tabaquismo	50
6	Consumo de alcohol	57
7	Alimentación y obesidad	63
8	Factores de riesgo para el cáncer: Prevención primaria: Actividad física	68
9	Riesgo ocupacional y ambiental	77
10	Las radiaciones ultravioletas: Prevención primaria del cáncer cutáneo	83
11	Infecciones implicadas en el desarrollo de cáncer	88
12	Factores parcialmente modificables; aspectos sexuales, reproductivos y hormonales en el desarrollo de cáncer	96
13	Factores no modificables; sexo, edad, raza, altura, antecedentes familiares	110
14	Enfermedades premalignas.	116
15	El cáncer como una enfermedad social; factores socioeconómicos	123

OTROS ENFOQUES PREVENTIVOS

CAPÍTULO	TÍTULO	PÁGINA
16	Detección precoz del cáncer. Programas de cribados.	128
17	La detección precoz sintomática; signos de alarma generales de cáncer	133
18	Cáncer hereditario y consejo genético. Seguimiento de los principales síndromes	140
19	Estrategias en prevención terciaria y cuaternaria	152
20	Importancia del seguimiento de pacientes con cáncer; prevención de segundas neoplasias	160

PREVENCIÓN DE LOS TUMORES MÁS FRECUENTES

CAPÍTULO	TÍTULO	PÁGINA
21	Prevención del cáncer colorrectal	170
22	Prevención del cáncer de pulmón	178
23	Prevención del cáncer de próstata	186
24	Prevención del cáncer de mama	191
25	Prevención de tumores digestivos	203
26	Prevención de tumores ginecológicos; cánceres de ovario, útero y cérvix	210
27	Prevención de tumores urológicos; cáncer renal y vesical.	219
28	Prevención de los tumores de cabeza y cuello	223
29	Prevención del cáncer infantil	233

ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN ACTUAL

CAPÍTULO	TÍTULO	PÁGINA
30	Importancia de la prevención del cáncer; ventajas sobre el tratamiento	240
31	Prevención del cáncer en Atención Primaria; importancia de la entrevista motivacional en Atención Primaria	245
32	Barreras en la prevención del cáncer. Propuestas de mejora y soluciones	253
33	Actividad de SEOM y del grupo de trabajo. Relación con otras sociedades científicas	264

PRÓLOGO

El cáncer es una enfermedad y un problema social de primer orden. Una tercera parte de la población española va a tener algún tipo de cáncer en algún momento de su vida. Según las últimas estimaciones, la incidencia del cáncer en España en el año 2020 será de 246.713 casos nuevos, lo que supone un aumento respecto a años anteriores.

Sabemos que muchos de los cánceres tienen que ver con factores de riesgo evitables, como son el sedentarismo, la obesidad, el consumo de tabaco y alcohol y una dieta rica en grasas de origen animal, por lo que su incidencia podría reducirse entre un 30 y un 40% si se lograran ciertos cambios en los hábitos de vida de los españoles. Además, un tercio de la mortalidad por cáncer se evitaría con la modificación de estos hábitos poco saludables, con la implementación de ejercicio físico regular y otro tanto con la participación en las campañas de cribado.

La Sociedad Española de Oncología Médica considera importante concienciar a los profesionales sanitarios y a la población que una de las estrategias más eficaces con el cáncer es la prevención. Evitar la aparición de los tumores o aumentar las posibilidades de su detección en estadios iniciales tanto por programas de prevención primaria como secundaria es fundamental.

La Sociedad Española de Oncología Médica siempre ha tenido clara la importancia de la prevención en cáncer y por ello creó en 2012 el Grupo de Trabajo de Prevención, bajo la coordinación del Dr. Pedro Pérez Segura.

La prevención del cáncer con hábitos saludables de vida, las vacunas, el diagnóstico precoz y las Unidades de Consejo Genético son herramientas esenciales para reducir la incidencia y la mortalidad de muchos tumores. Existe mucha evidencia científica que así lo corrobora y desde SEOM hemos considerado importante elaborar un Manual que recopile esta evidencia y los conocimientos actuales sobre la prevención del cáncer con el fin de ponerlo a disposición de los profesionales sanitarios de atención primaria y atención especializada.

SEOM es una sociedad científica comprometida con la población y con los pacientes con cáncer y tenemos el reto de contribuir a modificar los malos hábitos de vida que tanta influencia tienen en el cáncer. Si todos trabajamos para difundir e implementar estrategias de prevención entre la población de nuestro país, empezando por los niños, podremos conseguirlo. El Manual SEOM de Prevención y Diagnóstico Precoz del Cáncer es una gran contribución para alcanzar este objetivo.

Este Manual cuenta con 33 capítulos que hacen un exhaustivo recorrido por la prevención y el diagnóstico precoz del cáncer en España. Los 72 autores son destacados expertos profesionales por su experiencia y conocimiento que aportan valor a esta obra. En nombre de la Junta Directiva de SEOM felicito a todos los autores de este libro y especialmente al Dr. Juan Bayo como impulsor y coordinador, por el excelente trabajo realizado.

Dr. Miguel Martín

Presidente SEOM 2015-2017

PRESENTACIÓN

Quiero comenzar esta presentación compartiendo con mis compañeros autores de este libro y con el resto de lectores una inquietud personal.

En mis más de 20 años de experiencia clínica como oncólogo médico, he tenido la suerte de poder simultanear esta tarea con multitud de actividades preventivas, siendo un firme convencido de que cualquier estrategia preventiva es más eficaz que el mejor de los tratamientos individualizados. Lo malo, es que me siento como al principio; predicando en el desierto, poniendo las mismas diapositivas, encontrando los mismos retrasos diagnósticos, la falta de interés institucional, etc. Ni la sociedad, ni las autoridades sanitarias, ni los médicos en general, ni la oncología en particular, han sabido o querido darse cuenta de que la solución global del cáncer nunca va a venir por el avance terapéutico, muy necesario por otra parte, sino que solo se conseguirá en el momento que se realice una buena prevención primaria y un adecuado diagnóstico precoz. Seguimos dedicando más del 90% de los recursos a resolver el problema inmediato, la punta del iceberg, sin darnos cuenta que el desafío sigue creciendo. Los oncólogos y por desgracia también los MIR de oncología continúan enfocando su actividad y formación hacia el campo terapéutico; seguimos siendo cada vez más “tratatólogos”, o peor aún, “ensayólogos”, ajenos e ignorantes del aspecto preventivo que es la principal solución al mayor problema sociosanitario del s.XXI. Sí, por fin se ha identificado el inhibidor global que bloquea todas las dianas terapéuticas de la célula tumoral, consiguiendo supervivencias cercanas al 100%, además es barato y no tiene ningún efecto secundario; se llama “prevención”.

Un símil que ilustra esta desazón pudiera ser el imaginarnos que viajamos en un barco donde surge una vía de agua que va creciendo por momentos y en lugar de taponarla, dedicamos todo nuestro esfuerzo a achicar el agua con un cubito de playa, eso si cada vez de forma más eficaz, aunque por supuesto insuficiente y abocado al fracaso.

Es cierto que SEOM lleva un tiempo queriendo mejorar esta situación y en concreto potenciar las actividades del Grupo de Prevención y Diagnóstico Precoz. En este contexto surgió la necesidad de realizar varios proyectos, uno de ellos era escribir un libro que reuniera la evidencia actualizada sobre todo el área de prevención del cáncer. En la asamblea de octubre del año pasado, presentamos este proyecto y yo lo asumí como coordinador. La idea principal era que fuera un proyecto abierto con la participación de todos los miembros del grupo y de otros compañeros. Así lo hemos hecho. Además de los miembros del grupo, se ha dado cabida a otros oncólogos motivados con la prevención o que se inician ahora en este campo y por ende los ganamos para la causa. También han participado compañeros de otras especialidades como por ejemplo epidemiología; todos con una amplia experiencia en sus temas y con reconocido prestigio, tanto nacional como internacional. La acogida, interés y esfuerzo de todos los autores, así como la calidad del contenido de los temas ha sido excepcional.

Este proyecto se marca como objetivo principal la mejora en el conocimiento de todos los aspectos preventivos del cáncer, pero también motivar a los lectores hacia una actitud proactiva preventiva durante el desarrollo de su actividad profesional. La obra se trata de un compendio que abarca todos los campos de la prevención del cáncer. Se divide en cinco partes diferenciadas y complementarias a su vez. La primera son los conceptos generales e incluye tres capítulos básicos e imprescindibles. La segunda parte se refiere a la prevención primaria, compuesta por doce capítulos que repasan los principales factores de riesgo. En la tercera parte encontramos otros enfoques preventivos, que son cinco capítulos que abordan temas como la prevención secundaria o el cáncer hereditario. Le sigue una cuarta parte que sin duda es la más clínica; está formada por nueve capítulos donde se explican los conceptos preventivos específicos de las principales neoplasias. Para finalizar hay una quinta parte no menos interesante, donde se aborda la situación actual de la prevención y los aspectos sociosanitarios de la misma. Es pues, una obra sobre prevención del cáncer tan completa y actualizada que probablemente sea única en el contexto internacional. Creemos que puede constituir un instrumento útil de consulta y apoyo para la oncología y para la medicina en general, especialmente para atención primaria y los servicios diagnósticos.

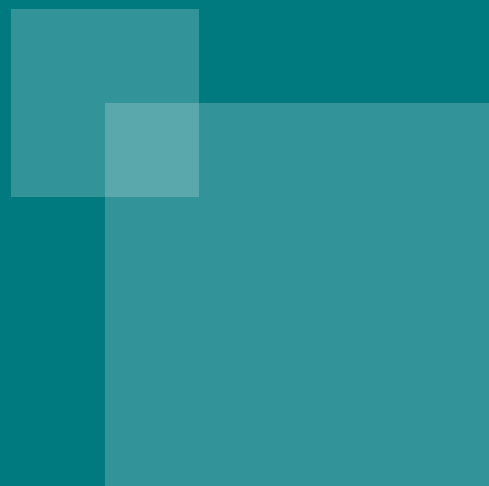
Somos conscientes de que la evidencia científica en estos temas evoluciona con rapidez y produce cambios imprevisibles. Por supuesto, toda la información que contiene el libro está contrastada, referenciada y actualizada, pero es posible que exista alguna evidencia que no esté recogida ya que el campo que abarcamos es amplísimo. Podría decirse que “son todos los que están, pero puede que no estén todos los que son”. También es posible que, dado el dinamismo de la investigación en este campo, aparezcan nuevas informaciones científicas poco después de la publicación de este libro; es lógico y asumible. Sin embargo, queremos establecer nuestro compromiso de realizar actualizaciones periódicas de este libro siempre que tenga la buena aceptación que esperamos.

Por último, solo me queda dar las gracias a la SEOM por su apoyo; especialmente a Miguel Martín y al equipo interno de SEOM, y por supuesto a todos los autores que con gran entusiasmo se han implicado en este proyecto. Gracias por leernos.

Juan Bayo Calero
Coordinador del Manual



CONCEPTOS GENERALES



Capítulo 1.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER. PERSPECTIVA ACTUAL Y FUTURA A NIVEL NACIONAL, EUROPEA Y MUNDIAL

FRANCISCO RIVAS RUIZ

Unidad de Investigación. Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella. Málaga.
Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC)

ELÍSABET PÉREZ RUIZ

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. Costa del Sol. Marbella. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC)

ANTONIO RUEDA DOMÍNGUEZ

Director del Servicio de Oncología y Unidad de Investigación. H. Costa del Sol. Marbella. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

1. INTRODUCCIÓN

La epidemiología como ciencia orientada al estudio de la distribución de las enfermedades y los determinantes de la salud, y su posterior aplicación en el control de los problemas sanitarios, es una disciplina muy ligada a la investigación del cáncer. Así, constituye una fuente de evidencia científica directa sobre los efectos de la exposición y oportunidades para la prevención en poblaciones humanas¹.

Major Greenwood, profesor de Epidemiología y Estadísticas Vitales de la Universidad de Londres en 1935, ya hipotetizaba a través del incremento de la mortalidad atribuible al cáncer, que es una enfermedad que aumenta con el avance “material” de la civilización². Así, constató en los registros de Inglaterra y Gales un aumento de 4,9 veces en caso de hombres y 2,3 veces en caso de mujeres, entre las tasas de mortalidad causada por el cáncer entre los decenios de 1921-1930 y 1851-1860.

Son los estudios observacionales, tanto de cohortes como de casos y controles, realizados en la década de 1950 los que sientan la base del conocimiento actual sobre los factores de riesgo del cáncer. Clásica es la línea de investigación de los médicos británicos Doll y Hill de dicha época, donde se demostró la relación entre el tabaco con el cáncer de pulmón³.

Una de las mayores aportaciones en el campo de la epidemiología es la teoría de la transición epidemiológica de Omran del año 1971⁴, que proporciona sustento teórico del actual panorama dominante de las enfermedades no infecciosas, y en particular del cáncer como segunda causa de muerte en el mundo.

La primera premisa de la teoría es el hecho de que la mortalidad es un factor fundamental en la dinámica de la población. La teoría valora cómo los patrones cambiantes de la salud y de la enfermedad interaccionan con los determinantes demográficos, sociales, y económicos complejos. Así, la segunda de las premisas de la teoría de la transición, describe un cambio a largo plazo en los patrones de alta mortalidad en grupos etarios jóvenes causada por enfermedades infecciosas, hacia un patrón dominante de enfermedades degenerativas y afecciones producidas por la propia acción del hombre.

De forma paralela, la transición demográfica manifestada en la reducción tanto de la fertilidad (a nivel de tasa de reemplazo generacional e inclusive inferior, 2,1 hijos por mujer) como de reducción de la mortalidad, supuso una enorme mejora de la salud y supervivencia a nivel mundial. Este fenómeno demográfico se inició en Europa Occidental como consecuencia del progreso económico, social y político a finales del siglo XIX, y se generalizó a nivel mundial en la segunda mitad del siglo XX. Ello se ha cuantificado en un aumento global de la esperanza de vida al nacimiento en 20 años entre el lustro 1950-55 y 2005-10 (de 48 a 68 años), elevándose a más de 80 años la supervivencia estimada en los países con mayores niveles de desarrollo humano, como es el caso de España⁵. El envejecimiento poblacional se manifiesta en haberse duplicado la población de personas con 80 o más años en dos décadas, así en 1990 dicha población en España se cifraba en 1,16 millones, frente a los 2,3 millones del año 2010⁶.

No obstante, ligado a la occidentalización de todas las regiones del mundo, se han adoptado los estilos de vida y problemas medioambientales de los países desarrollados, relacionados con los principales factores de riesgos de cáncer modificables como son los hábitos de fumar, beber alcohol, el sobrepeso y obesidad, dieta no saludable, y falta de actividad física, junto con los factores de riesgo ambientales como la polución del aire de las grandes urbes o el uso de pesticidas⁷.

Una evaluación global de los patrones y tendencias del cáncer en diferentes ámbitos y poblaciones, posibilita disponer de información que permita comprender, predecir y establecer prioridades sanitarias en relación a los cambios anticipados en las causas y carga de cáncer.

A tal fin, se ha seleccionado el recurso web GLOBOCAN (versión 1.2., actualizado a enero de 2015) ofrecido por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de la OMS, al ofrecer las últimas estimaciones (año 2012) de incidencia, mortalidad y prevalencia por cáncer para 184 países del mundo, para los 27 cánceres más frecuentes, según sexo y grupos de edad⁸. Los datos de incidencia derivan de los registros de cáncer poblacionales de cada país. En todas las estadísticas presentadas en GLOBOCAN se excluye el cáncer de piel no melanoma.

2. SITUACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER EN ESPAÑA EN MARCO COMPARADO A NIVEL EUROPEO Y MUNDIAL

2.1. Incidencia

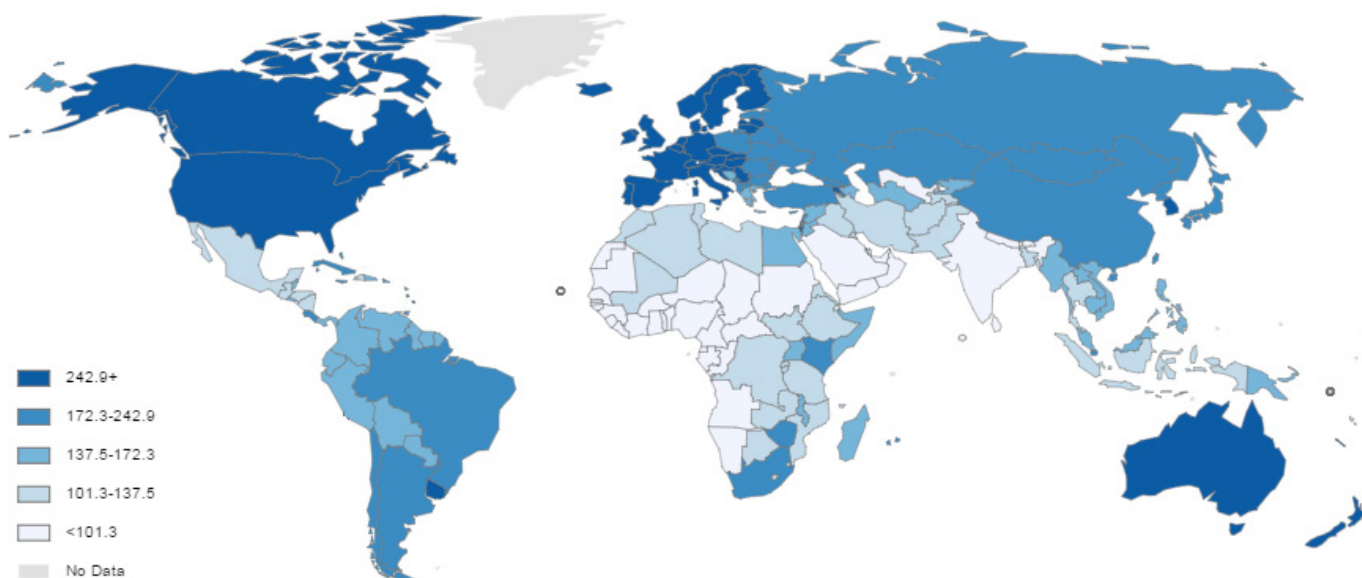
En el año 2012 la incidencia estimada del cáncer expresada como el número de casos nuevos diagnosticados, se elevó a 14,1 millones a nivel mundial. De tal forma, el cáncer constituye, junto con las enfermedades cardiovasculares, el problema más importante de salud pública de nuestros tiempos a nivel mundial, dada la carga de morbilidad y mortalidad asociada.

En el contexto de la Unión Europea de los 28 países (UE28), la cifra de nuevos casos diagnósticos era de 2.635.222 (18,7% sobre el total mundial), de los cuales 215.534 se estimaron en España (1,5% sobre el total mundial, y 8,2% respecto a UE28).

Cuando se valora la incidencia como el número de casos nuevos por 100.000 personas por año, en España en el año 2012 la tasa (cruda) ascendió a 460,8. Dada las diferentes pirámides de poblaciones entre países, para la comparación es imprescindible describir las tasas ajustadas por edad según la población mundial. Así, la tasa ajustada (Tla) para la incidencia de todos los tumores malignos en España fue de 249, un 8% inferior a de la UE28 (Tla= 271), y un 37% superior a la mundial (Tla= 182).

En el ranking de los 184 países valorados en GLOBOCAN, la tasa ajustada de España se situó en el número 34 entre los países con mayor incidencia, siendo el primero Dinamarca (Tla= 338,1) y en último lugar a nivel mundial Níger (Tla= 63,4). Así, España se encuadra en el primer quintil entre los países con mayores tasas de incidencia, en los que se encuadran países del entorno de Europa del Norte, Occidental y Sur, junto con Norte América y Oceanía, fundamentalmente. [Figura 1]

Figura 1. Distribución mundial de la tasa de incidencia ajustada. Fuente: Globocan 2012.



En la evaluación por tumores, los cinco con mayor volumen de nuevos diagnósticos aglutinaban en España el 58,4% de la incidencia, siendo por orden de frecuencia los colorrectales (15%), próstata (12,9%), pulmón (12,4%), mama (11,7%) y vejiga (6,4%). En la UE28 los cinco tumores más incidentes sumaban el 56,5%, siendo los mismos que en España, aunque el más frecuente fue el de mama (13,7%). A nivel mundial, la incidencia de los cinco tumores más frecuentes aglomeraba el 49,1% de los nuevos diagnósticos, siendo el tumor de pulmón el más frecuente (13%). [Tabla 1]

En la comparación de tasas ajustadas entre los 27 tumores valorados para ambos sexos, España contaba con una tasa superior en 8 de ellos respecto a la UE28, destacando el sarcoma de Kaposi y laringe, un 150% y 32% superior respectivamente, aunque por su peso destaca la mayor incidencia del cáncer de vejiga (29%); y entre los 19 tipos de tumor con una inferior incidencia relativa respecto a la UE28 destacan los tumores de testículo (-52%) y tiroides (-37%), aunque por su magnitud destaca la inferior tasa comparada del tumor de mama (-16%).

Cuando la comparación se realiza en el contexto mundial, la Tla de incidencia es superior en España en 19 localizaciones, especialmente relevantes los tumores de vejiga, linfoma de Hodgkin, testículo, melanoma y próstata, al duplicarse las tasas.

Tabla 1. Incidencia de cáncer estimada año 2012 en Ambos sexos. Elaboración propia. Fuente: Globocan 2012.

Cáncer	España			UE 28-TA	Mundo TA	España vs UE28	España vs Mundo
	Casos	Tasa Cruda	Tasa Ajustada				
Todos los tumores	215.354	460,8	249	271	182	-8%	37%
Lbios, cavidad oral	4.098	8,8	4,7	4,9	4	-4%	18%
Faringe, otras localizaciones	350	0,7	0,5	0,4	1,2	25%	-58%
Esófago	1.530	3,3	2,1	3,2	1,9	-34%	11%
Estómago	7.810	16,7	7,8	7,2	12,1	8%	-36%
Colorrecto	32.240	68,9	33,1	31,3	17,2	6%	92%
Hígado	5.522	11,8	5,9	4,8	10,1	23%	-42%
Vesícula biliar	2.002	4,3	1,7	1,9	2,2	-11%	-23%
Páncreas	6.367	13,6	6,3	7	4,2	-10%	50%
Laringe	3.182	6,8	4,1	3,1	2,1	32%	95%
Pulmón	26.715	57,1	30,3	30,5	23,1	-1%	31%
Melanoma	5.004	10,7	6,9	10,2	3	-32%	130%
Sarcoma de Kposi	316	0,7	0,5	0,2	0,6	150%	-17%
Mama	25.215	106,6	67,3	80,3	43,1	-16%	56%
Cérvix	2.511	10,6	7,8	9,6	14	-19%	-44%
Cuerpo del útero	5.121	21,6	11,6	12,7	8,2	-9%	41%
Ovario	3.236	13,7	7,7	9,4	6,1	-18%	26%
Próstata	27.853	120,5	65,2	70,4	30,6	-7%	113%
Testículo	823	3,6	3,5	7,1	1,5	-51%	133%
Riñón	6.474	13,8	7,9	8,9	4,4	-11%	80%
Vejiga	13.789	29,5	13,9	10,8	5,3	29%	1262%
Sistema nervioso	3.717	7,9	5,1	5,6	3,4	-9%	50%
Tiroides	2.059	4,4	3,4	5,4	4	-37%	-15%
Linfoma de Hodgkin	1.150	2,5	2,3	2,2	0,9	5%	156%
Linfoma no Hodgkin	6.130	13,1	7,5	8,5	5	-12%	50%
Mieloma múltipe	2.420	5,2	2,3	3	1,5	-23%	53%
Leucemia	5.190	11,1	6,5	7,2	4,7	-10%	38%

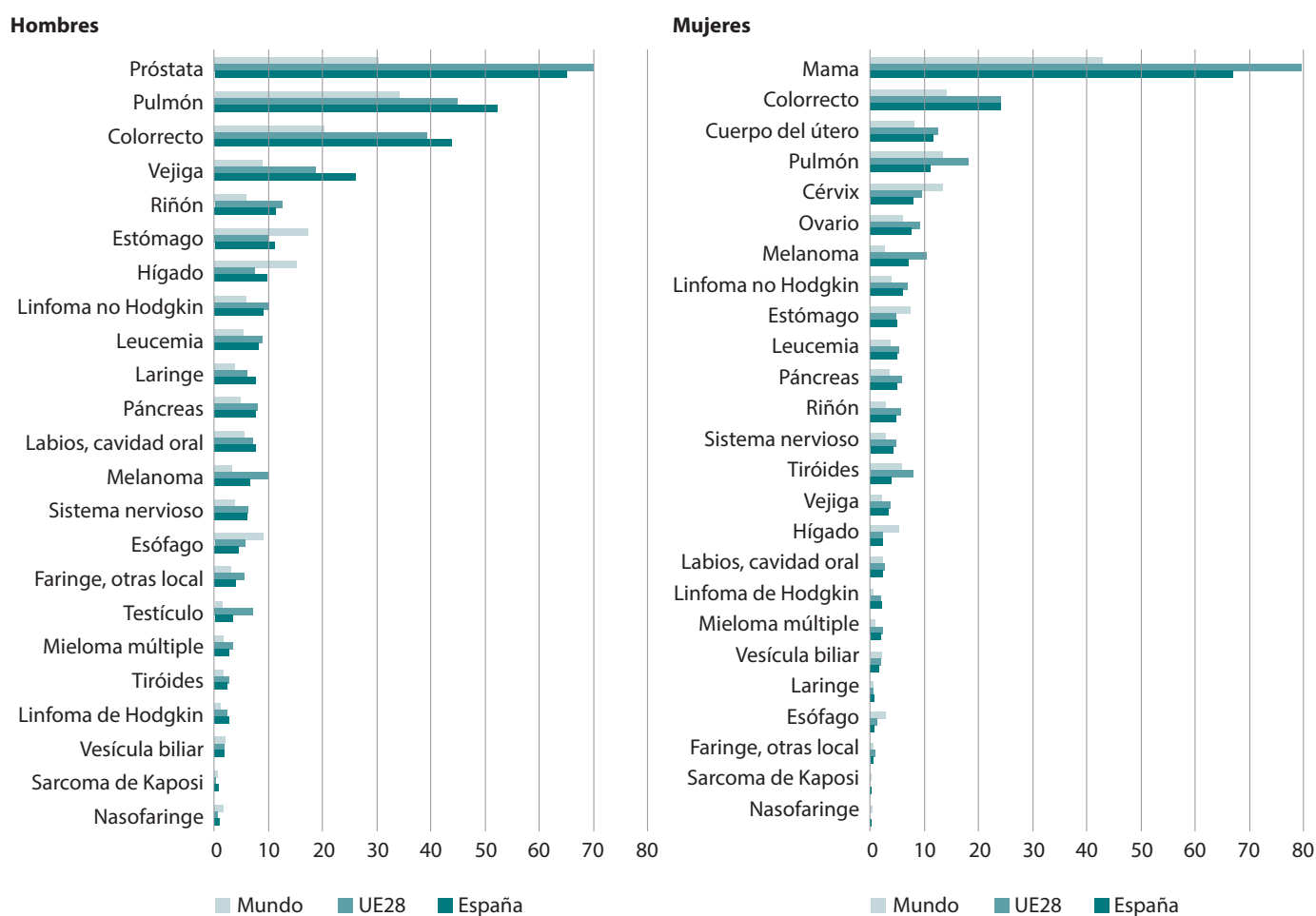
En la evaluación de la incidencia por sexo, los hombres acumulan en España en el año 2012 el 59,6% (128.550) sobre el total de nuevos diagnósticos. Los tumores con mayor incidencia a nivel nacional fueron los de próstata (21,7%), pulmón (16,9%), colorrectal (15%), vejiga (9%) y estómago (3,8%), sumando estos cinco tumores el 66,4% sobre el total. A nivel de la UE28 el tumor de próstata (24,1%) también fue el más frecuente, mientras que a nivel mundial fue el tumor de pulmón el que se ha estimado una mayor incidencia en hombres (16,8%).

Por otra parte, la estimación de incidencia de cáncer en mujeres en el año 2012 en mujeres ascendió a 86.984 nuevos diagnósticos (40,4% del total en España) siendo los tumores más frecuentes los de mama (29%), colorrectal (14,9%), útero (5,9%), pulmón (5,7%) y ovario (3,7%), lo que representa el 59,2% sobre el total de tumores diagnósticos en mujeres a nivel nacional. A nivel tanto de la UE28 y a nivel mundial, también es el tumor de mama el más frecuentemente diagnosticado, con el 30% y 25,1% de los casos respectivamente.

Al realizar la comparación según la tasa estandarizada por la pirámide de población mundial, la tasa ajustada por 100.000 habitantes de todos los tumores en España para hombres fue de 312,8, prácticamente igual a la de la UE28 (311,3) y un 53% superior a la mundial (204,9). Así, entre los tumores con mayor incidencia en España se halla una superior Tla en pulmón, colorrectal y vejiga respecto tanto en la UE28 como a nivel mundial (incluyendo en este último caso también el tumor de próstata). [Figura 2]

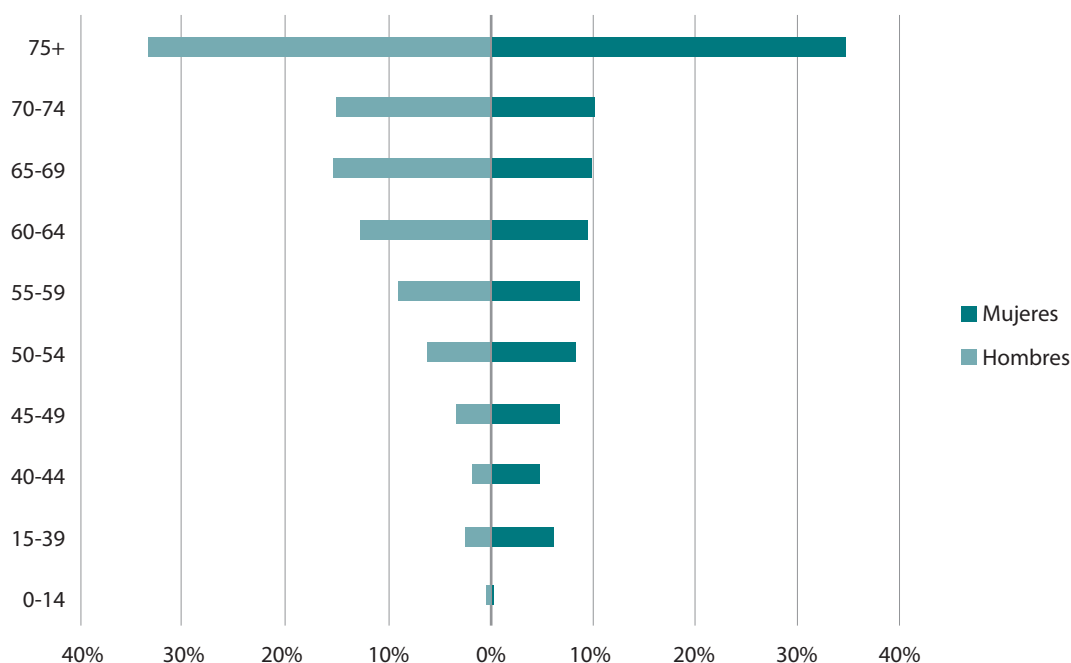
Respecto a la comparación de las tasas estandarizadas en caso de mujeres, en España la incidencia ajustada para todos los tumores fue de 198,2, un 18% inferior a la de la UE28 (241,4) y un 20% superior a la mundial (165,2). Para la mayoría de las localizaciones tumorales la incidencia de España fue inferior a la de la UE28, y superior respecto a la mundial. En el caso de las mujeres, especialmente relevante es la inferior Tla en España de los tumores de mama (67,3) a la de la UE28 (80,3).

Figura 2. Tasa de incidencia ajustada por tumor y sexo estimada para el año 2012. Elaboración propia. Fuente: Globocan 2012.



Finalmente, respecto a la distribución por edad de la incidencia de cáncer en el año 2012, en España el 60,4% de los nuevos diagnósticos se produjeron en individuos con 65 o más años, con diferencias en función del sexo, dado que en los hombres el 64,1% de la incidencia se estimaba en personas mayores, frente al 54,9% en el caso de las mujeres. [Figura 3]

Figura 3. Distribución de la incidencia de todos los tumores en España según sexo en año 2012. Elaboración propia. Fuente: Globocan 2012



La desigual distribución por edad de la incidencia según sexo, se debe al patrón de nuevos diagnósticos de tumores ginecológicos y cáncer de mama en la mujer, dado que el 20% y 29,2% respectivamente, se diagnostican entre los 15 y 49 años, y el 33,8% y 32,8% para el caso de edad comprendida entre los 50 y 64 años.

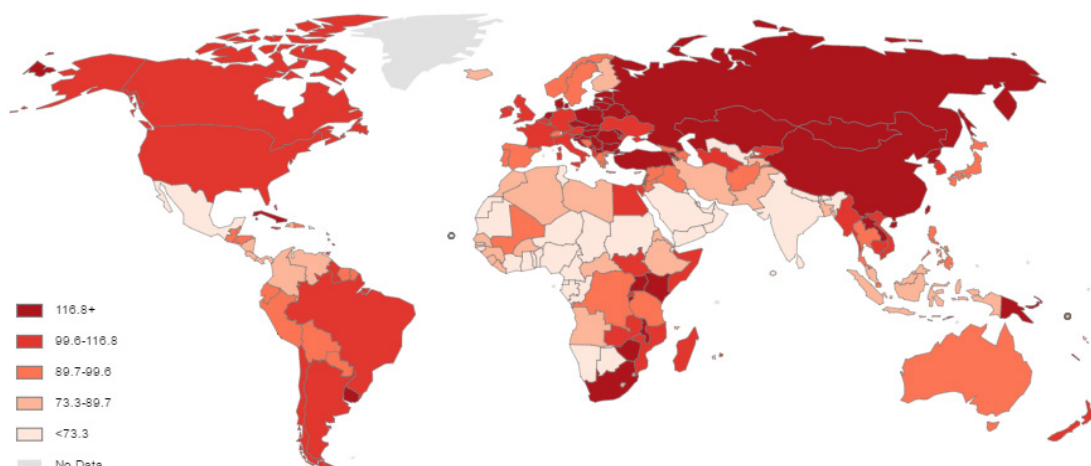
Para el estrato de edad más envejecida (75 y más años), la incidencia de tumores según género se iguala, con un 33,8% en hombres y 34,8% de tumores diagnosticados en mujeres. Destaca en hombres que los tumores de vejiga, estómago, mieloma múltiple y vesícula biliar se diagnostican en más de un 40% a partir de los 75 años; mientras que en las mujeres más de la mitad de los tumores de páncreas, estómago, hígado, vesícula biliar y mieloma múltiple se diagnostican a partir de los 75 años.

2.2. Mortalidad

Continuando con la fuente de información principal de GLOBOCAN referida al año 2012, a nivel mundial se estimaron 8,2 millones de fallecimientos causados por el cáncer. A nivel de la Unión Europea de los 28 países, se estimaron 1.276.289 muertes producidas por esta enfermedad (15,6% sobre el total mundial), de los cuales 102.762 se estimaron en España (1,3% sobre el total mundial, y 8,1% respecto a UE28).

La tasa cruda de mortalidad fue de 219,7 fallecimientos por 100.000 personas para el año 2012, reduciéndose a 98,1 en caso de la tasa de mortalidad ajustada (TMA), siendo esta tasa ajustada un 10% inferior a la estimada para el conjunto de países que integran la UE28 (TMA= 109,5), y un 4% inferior a la tasa mundial (TMA= 102,4). [Tabla 2]

En la evaluación comparada entre los 184 países, la tasa de mortalidad ajustada de España se situó en el número 78 entre los países con mayor mortalidad, siendo el país con mayor tasa Mongolia (TMA= 161) y en último lugar a nivel mundial Cabo Verde (TMA= 50,2). En la evaluación por áreas geográficas, España se sitúa en el quintil intermedio, con tasas de mortalidad estandarizada semejantes a Australia, Japón, Portugal o países escandinavos. [Figura 4]

Figura 4. Distribución mundial de la tasa de mortalidad ajustada. Fuente: Globocan 2012.

En la evaluación por tumores, son los cánceres de pulmón (20,6%), colorrectal (14,3), mama (5,9%), páncreas (5,6%), y próstata (5,3%) los que acumulan mayor mortalidad en España en ambos sexos (51,7%); siendo los mismos tumores y con semejante peso (51,9%) para los países que conforman la UE28. A nivel mundial, es también el cáncer de pulmón el que acapara mayor mortalidad (19,4%), seguido del cáncer de hígado (9,1%), estómago (8,8%), colorrectal (8,5%) y mama (6,4%), representando el 52,1% del total de la mortalidad por cáncer en global. [Tabla 2]

En la comparación de las tasas de mortalidad ajustadas según localización valorados para ambos sexos, España contaba con una tasa inferior en 18 localizaciones a los países de la UE28, destacando menor mortalidad comparada de los tumores de testículo, melanoma o esófago, aunque por su volumen es de especial relevancia la menor tasa en nuestro país de cáncer de próstata (-21%) y mama (-24%). Siguiendo con la comparación con los países de la UE28, son cinco los tumores con mayor mortalidad ajustada en España, siendo relevantes los peores resultados para el cáncer de laringe (25%) y especialmente de vejiga (38%). En la comparación con las tasas de mortalidad ajustadas a nivel mundial, en España son 13 las localizaciones con una menor mortalidad ajustada, y 11 los tumores con mayor mortalidad, destacando en este extremo la mortalidad superior de tumores de colorrectal (48%) y vejiga (111%).

Tabla 2. Mortalidad de cáncer estimada en año 2012 para Ambos sexos. Elaboración propia. Fuente: Globocan 2012.

Cáncer	España			UE 28 - TA	Mundo TA	España vs UE28	España vs Mundo
	Casos	Tasa Cruda	Tasa ajustada				
Todos los tumores	102.762	219,7	98,1	109,5	102,4	-10%	-4%
Labios, cavidad oral	1.117	2,4	1,2	1,5	1,9	-20%	-37%
Nasofaringe	188	0,4	0,2	0,2	0,7	0%	-71%
Faringe, otras localizaciones	765	1,6	1	1,4	1,3	-29%	-23%
Esófago	1.728	3,7	1,9	2,8	5	-32%	-62%
Estómago	5.389	11,5	4,9	4,8	8,9	2%	-45%
Colorrecto	14.700	31,4	12,3	11,8	8,3	4%	48%
Hígado	4.536	9,7	4,3	4,1	9,5	5%	-55%
Vesícula biliar	1.174	2,5	0,9	1,2	1,7	-25%	-47%
Páncreas	5.720	12,2	5,5	6,6	4	-17%	38%
Laringe	1.321	2,8	1,5	1,2	1,1	25%	36%
Pulmón	21.118	45,2	22,8	24,7	19,7	-8%	16%
Melanoma	967	2,1	1	1,6	0,7	-38%	43%
Sarcoma de Kaposi	24	0,1	0	0	0,4		-100%
Mama	6.075	25,7	11,8	15,5	12,9	-24%	-9%
Cérvix	848	3,6	2,1	2,8	6,8	-25%	-69%
Cuerpo del útero	1.211	5,1	1,9	2,1	1,8	-10%	6%
Ovario	1.878	7,9	3,7	5,1	3,7	-27%	0%
Próstata	5.481	23,7	8,6	10,9	7,8	-21%	10%
Testículo	42	0,2	0,1	0,3	0,3	-67%	-67%
Riñón	2.295	4,9	2,2	2,9	1,8	-24%	22%
Vejiga	5.007	10,7	4	2,9	1,9	38%	111%
Sistema nervioso	2.668	5,7	3,3	3,7	2,5	-11%	32%
Tiroides	286	0,6	0,3	0,3	0,5	0%	-40%
Linfoma de Hodgkin	212	0,5	0,3	0,3	0,3	0%	0%
Linfoma no Hodgkin	2.337	5	2,2	2,5	2,5	-12%	-12%
Leucemia	3.212	6,9	3	3,5	3,4	-14%	-12%
Mieloma múltiple	1.675	3,6	1,3	1,6	1	-19%	30%

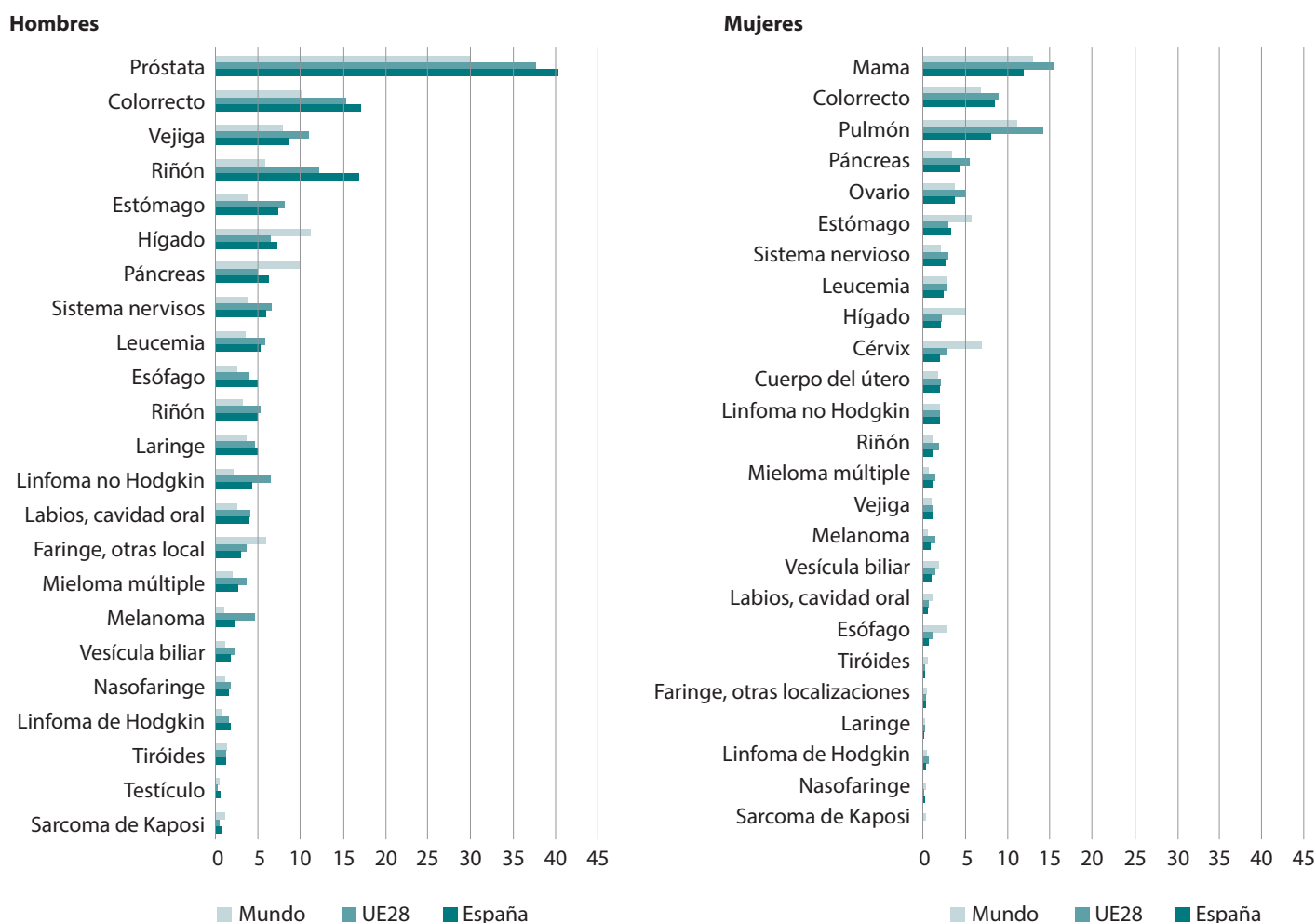
En la evaluación por sexo, los hombres acumulan en España en el año 2012 el 61,9% (63.579) sobre el total de fallecimientos. Las localizaciones tumorales con mayor mortalidad a nivel español fueron los de pulmón (27,4%), colorrectal (13,7%), próstata (8,6%), vejiga (6,5%) y estómago (5,2%), lo que totaliza el 61,5% de la mortalidad por cáncer en hombres. Es el cáncer de pulmón el que lidera el mayor número de fallecimientos por cáncer en los hombres tanto a nivel de la UE28 (25,9%) como mundialmente (23,6%).

Respecto a la mortalidad por cáncer en mujeres en el año 2012 se elevó a 39.183 fallecimientos (38,1% del total en España) siendo los tumores más frecuentes los de mama (15,5%), colorrectal (15,2%), pulmón (9,4%), páncreas (6,9%) y estómago (5,2%), sumando el 52,3% sobre el total de fallecimientos en mujeres a nivel nacional. En el caso de las mujeres es el tumor de mama donde se estima una mayor mortalidad tanto en ámbito de países de la UE28 (16,3%) como a nivel mundial (14,7%).

En la valoración de la mortalidad estandarizada por la pirámide de población mundial, en España la tasa ajustada por 100.000 habitantes de todos los tumores para hombres fue de 136,1, semejante a la estimada en la de la UE28 (TMA= 139,1) y un 8% superior a la mundial (TMA= 126,3). En 15 de las 23 localizaciones tumorales valoradas, la tasa de mortalidad estandarizada fue inferior en España a la calculada para el conjunto de la UE28, y en 13 localizaciones al comparar respecto a las tasas estandarizadas a nivel mundial. En la comparativa, entre los tumores con mayor mortalidad en España destaca peores resultados de las localizaciones de colorrectal (13% y 71% superior a la UE28 y mundial, respectivamente) y vejiga (49% y 138% superior a la UE28 y mundial, respectivamente). [Figura 5]

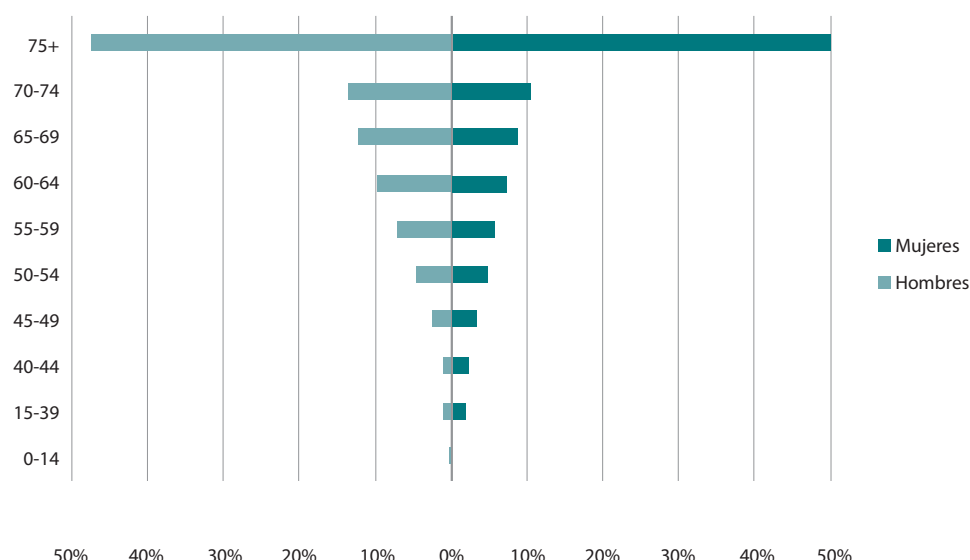
Por otro lado, en caso de las mujeres la mortalidad ajustada en España para todos los tumores fue de 67 por 100.000 habitantes, un 22% inferior a la de la UE28 (86,1) y un 19% inferior a la mundial (82,9). Para todas las localizaciones tumorales la mortalidad de España en mujeres fue inferior a la de la UE28, y en 15 de las 25 localizaciones tumorales respecto a la comparativa mundial. Destaca la menor mortalidad ajustada para los tumores de mama (24% y 9% inferior a la UE28 y mundial, respectivamente), y pulmón (43% y 28% inferior a la UE28 y mundial, respectivamente).

Figura 5. Tasa de mortalidad ajustada por tumor y sexo estimada para el año 2012. Elaboración propia. Fuente: Globocan 2012.



En cuanto a la distribución por edad de la mortalidad en el año 2012, en España el 74% de los fallecimientos se produjeron en individuos con 65 o más años, siendo similar la cifra de fallecidos en función del sexo, dado que el 73,8% de los fallecidos en hombres eran en personas mayores de 65 años, y 74,5% en caso de mujeres. [Figura 6]

Figura 6. Distribución de la mortalidad de todos los tumores en España según sexo en año 2012. Elaboración propia. Fuente: Globocan 2012.



Es en el estrato superior de edad (75 o más años) donde se hallan diferencias en distribución de fallecimientos entre hombres y mujeres, con el 47,8% y 55,4% sobre el total por sexo respectivamente.

2.3. Supervivencia y prevalencia

2.3.1. Supervivencia

La supervivencia de los pacientes con cáncer se expresa como la proporción de casos que sobreviven un tiempo preestablecido, usualmente, a uno, tres y cinco años. Es un indicador que refleja la eficacia del sistema sanitario, al valorar la capacidad de diagnosticar casos en estadios potencialmente curables, y la efectividad de los procedimientos terapéuticos implementados. En Europa, es el estudio EUROCARE la principal fuente para evaluar la supervivencia del cáncer a nivel poblacional. En la actualidad se dispone con datos del Eurocare-5 que abarca el análisis de supervivencia del periodo 2000 a 2007. La información de España que contiene dicho estudio, es reportada por la Red Española de Registros de Cáncer en la que participan ocho registros⁹.

La supervivencia relativa estandarizada (pirámide europea) por edad en adultos para ambos sexos fue del 71,5% a 1 año, 58% a 3 años, y 52,8% a 5 años en España en dicho periodo, resultados similares a la supervivencia estimada para el conjunto de países europeos valorados en Eurocare-5 (71,9% a 1 año, 58% a 3 años, y 52,5% a 5 años)¹⁰. En la comparación por localización identificadas en estudio realizado por De Angelis et al. 2014¹¹, la supervivencia relativa a los 5 años para ambos sexos en España fue similar a la hallada en Europa en tumores como el de estómago (25,6% en España frente a 25,1% en Europa), colon (57,1% vs 57%), recto (56,4% vs 55,8%), melanoma (84,6% vs 83,2%), mama (82,8% vs 81,8%), ovario (36,8% vs 37,6%) o linfoma no Hodgkin (60,4% vs 59,4%); siendo significativamente inferior la supervivencia a 5 años para el cáncer de pulmón (10,7% vs 13%) y riñón (57,8% vs 60,6%), mientras que se hallaron resultados superiores en España de supervivencia para el cáncer de próstata (84,7% vs 83,4%).

Por otra parte, en la evaluación de los resultados de supervivencia relativa estandarizadas por edad en adultos segmentados por sexos, para los 85.099 hombres seguidos en los registros españoles en el periodo de Eurocare-5, la supervivencia fue del 68,9% al año, 54,1% a 3 años, y 48,9% a 5 años¹². Los tumores con peores resultados de supervivencia a 5 años en los hombres fueron las localizaciones de páncreas (5,2%), esófago (9%) y pulmón (10,1%); mientras que la próstata que era el tumor con mayor número de casos evaluados en hombres en nuestro país se estimaba en un 84,6% de supervivencia en último periodo evaluado. (Tabla 3)

Por otra parte, fueron 56.296 las mujeres españolas con diagnóstico de cáncer incluidas en el registro, las cuales tenían unos resultados de supervivencia superiores a los hombres, dado un 75% a un año, 63,2% a 3 años, y 58% a 5 años. Para el tumor de mama que contaba con el mayor número de casos analizados la supervivencia 5 años era del 82,8%, mientras que los tumores con peores resultados en mismo indicador fueron los de páncreas (7%), pulmón (14,7%) e hígado (15%).

Tabla 3. Supervivencia relativa del periodo 2000-2007 en España por sexo. Elaboración propia. Fuente: REDECAN -n.d.:
no determinado-

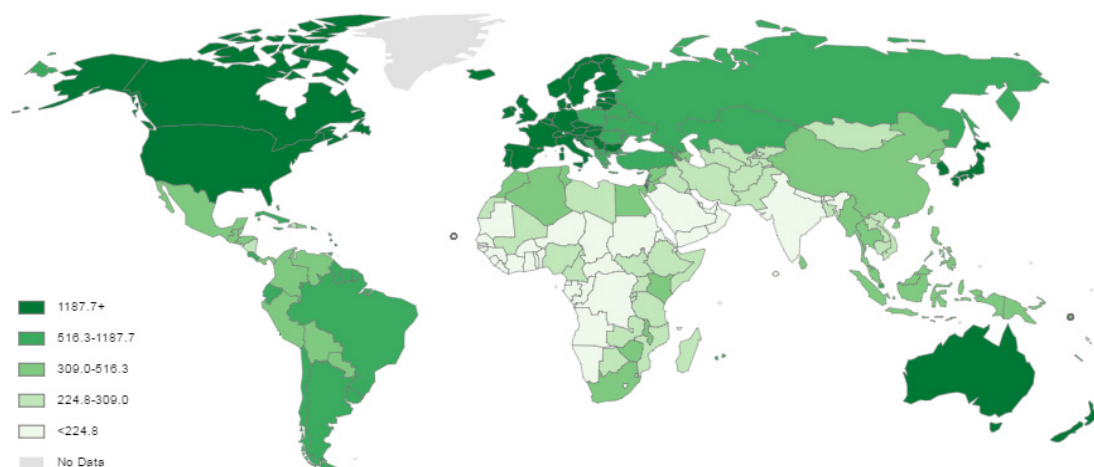
Cáncer	Hombres				Mujeres			
	Casos	1 año	3 años	5 años	Casos	1 año	3 años	5 años
Todos los tumores	85.099	68,9	54,1	48,9	56.296	75,0	63,2	58
Cavidad oral y Faringe	3.201	68,9	42,1	34,6	701	77,3	59,4	53,1
Esófago	1.505	37,6	12,4	9,0	225	43,7	17,5	n.d.
Estómago	4.038	48,3	29,0	24,2	2.266	51,5	32,5	28,3
Colon	8.295	77,2	63,1	56,6	5.934	78,0	64,1	58,1
Recto	5.047	81,3	64,6	56,1	2.852	81,1	64,8	56,9
Colorectal	13.230	78,7	63,6	56,4	8.768	78,9	64,2	57,6
Hígado	2.493	40,3	21,2	14,5	923	38,8	21,8	15,0
Vesícula y vías biliares	815	45,0	26,4	20,2	1.148	35,2	18,4	n.d.
Páncreas	1.870	22,7	7,6	5,2	1.623	24,6	9,7	7,0
Laringe	3.085	84,2	66,6	59,5	127	79,8	73,2	69,2
Pulmón	14.759	37,0	14,1	10,1	1.997	42,1	20,4	14,7
Melanoma	1.344	94,4	85,1	79,1	1.766	97,4	92,4	88,9
Mama					18.474	95,1	88,4	82,9
Cuello uterino					1.347	85,9	70,4	63,9
Cuerpo uterino					3.733	89,0	78,4	74,4
Ovario					2.211	69,6	45,8	36,8
Próstata	18.418	95,0	88,8	84,6				
Testículo	694	92,2	86,4	n.d.				
Riñón	2.788	74,6	62,7	57,5	1.232	76,1	65,2	59,4
Vejiga urinaria	9.735	87,1	76,0	70,3	1.618	86,1	74,7	70,8
Encéfalo y SNC	1.278	39,5	21,8	17,2	1.110	41,1	23,8	17,8
Tiroides	365	85,4	80,2	75,6	1.369	92,4	89,7	86,8
Linfoma de Hodgkin	528	87,8	82,0	78,7	348	95,0	88,7	86,1
Linfoma no Hodgkin	3.257	76,2	64,8	58,2	2.663	78,6	68,1	63,3
Mieloma	902	71,4	48,5	34,2	839	74,8	49,8	38,7
Leucemia linfática crónica	837	91,1	81,2	73,1	560	93,4	83,1	75,6
Leucemia linfática aguda	138	57,9	41,3	n.d.	111	46,4	34,3	27,6
Leucemia mieloide crónica	177	80,2	57,6	54,4	140	78,4	67,5	59,6
Leucemia mieloide aguda	583	34,9	18,9	17,5	445	37,1	23,0	21,4

2.3.2. Prevalencia

La prevalencia de cáncer es el número de pacientes con la enfermedad en una población de forma independiente del momento de diagnóstico, siendo una medida que depende de la incidencia y la supervivencia. Constituye un indicador útil para la planificación de los recursos asistenciales en función de la carga de la enfermedad poblacional.

La tasa de prevalencia ajustada por edad (TPa) por la población mundial para todos los tumores y ambos sexos en España fue de 381,6 por 100.000 habitantes a un año, 982,7 a tres años y 1.467,6 a cinco años, situándose en el primer quintil a nivel mundial, con TPa similares al resto de países europeos, Norteamérica, Japón u Oceanía. (Figura 7)

Figura 7. Tasa de prevalencia ajustada por tumor y sexo estimada para el año 2012. Elaboración propia. Fuente: Globocan 2012.



Reflejo del impacto en la atención sanitaria del proceso cáncer, es la información proporcionada por el Conjunto Mínimo Básico de Datos de Hospitalización a nivel nacional (incluye centros públicos y privados), donde solo para el año 2015 se registraron 428.853 casos por neoplasias, lo que supone el 9,7% del total de altas a nivel nacional, con una estancia media de 8,22 días (6,63 días en promedio para todos los diagnósticos), según datos del Portal Estadísticos del SNS¹³.

Tabla 4. Prevalencia estimada de cáncer en España para el año 2012 según sexo. Elaboración propia. Fuente: Globocan 2012.

Cáncer	Casos	Hombres			Casos	Mujeres		
		1 año	3 años	5 años		1 año	3 años	5 años
Todos los tumores	127.986	454,9	1143,1	1678,7	86.602	311,0	828,1	1264,2
Labios, cavidad oral	2.875	11,3	29,2	43,4	1.215	4,2	11,0	16,6
Nasofaringe	250	0,9	2,4	3,5	96	0,3	0,8	1,1
Faringe, otras localizaciones	1.373	5,5	12,8	17,5	157	0,6	1,4	1,9
Esófago	1.756	4,1	7,9	9,8	334	0,7	1,4	1,7
Estómago	4.866	12,6	29,1	40,7	2.944	7,2	16,6	23,3
Colorrecto	19.261	73,9	187,5	276,1	12.977	47,4	120,8	178,4
Hígado	3.994	8,3	16,4	20,9	1.513	2,9	5,7	7,1
Vesícula biliar	947	1,7	3,6	4,7	1.055	1,8	3,7	4,9
Páncreas	3.335	4,3	7,8	9,5	3.032	3,6	6,5	7,9
Laringe	2.914	13,0	34,8	52,7	268	1,1	3,1	4,7
Pulmón	21.776	48,4	94,0	117,1	4.935	10,6	21,1	26,7
Melanoma	2.273	10,4	29,8	47,3	2.712	11,4	32,9	52,4
Sarcoma de Kaposi	243	0,9	2,4	3,5	73	0,3	0,7	1,0
Mama					25.215	113,4	325,1	516,2
Cérvix					2.508	10,3	28,4	43,9
Cuerpo del útero					5.121	22,1	61,2	95,5
Ovario					3.226	11,1	27,4	39,3
Próstata	27.850	132,3	351,8	527,3				
Testículo	816	3,3	9,9	16,7				
Riñón	4.298	15,8	42,3	65,1	2.080	7,2	19,3	29,8
Vejiga	11.584	50,0	134,4	204,8	2.205	8,7	23,8	36,7
Sistema nervioso	1.977	3,5	7,4	9,8	1.600	2,3	4,9	6,4
Tiróides	682	3,0	8,8	14,4	1.358	5,6	16,2	26,3
Linfoma de Hodgkin	580	2,3	6,7	10,9	509	1,6	4,6	7,6
Linfoma no Hodgkin	3.355	11,9	31,1	47,3	2.729	9,0	23,4	35,4
Mieloma múltiple	1.311	5,1	11,9	16,1	1.109	4,2	9,6	12,9
Leucemia	2.836	9,0	22,6	33,6	2.053	6,0	15,1	22,3

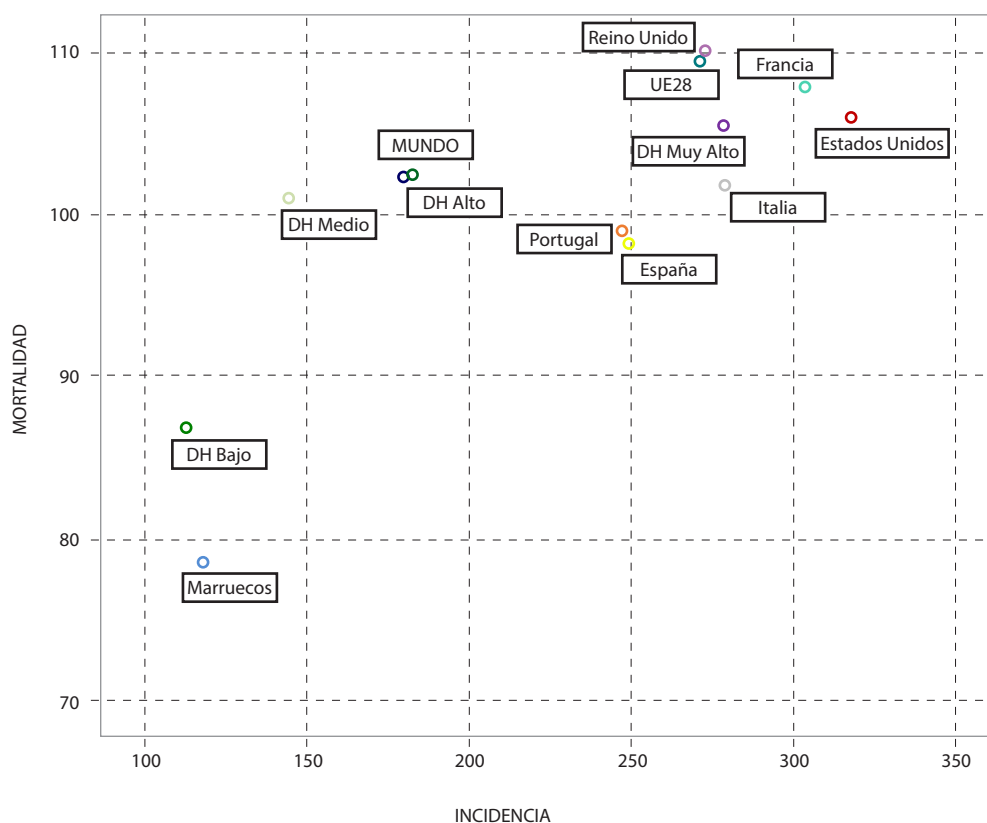
En España en el caso de los varones los tumores más prevalentes a 1, 3 y 5 años en año 2012 fueron los de próstata (TPa= 527,3 por 100.000 habitantes a 5 años), y colorrectal (TPa= 276,1 a 5 años), mientras que el cáncer de pulmón y páncreas destacan por su baja prevalencia al año en referencia a la incidencia, al prevalecer el 43,2% y 24,9% respectivamente de los casos incidentes. En mujeres destaca especialmente la prevalencia en la población estimada del cáncer de mama (TPa= 516,2 a 5 años), seguido a considerable distancia del tumor colorrectal (TPa= 178,4 a 5 años). Los tumores de hígado (38,7%) y páncreas (23,8%) son los que tienen una menor prevalencia al año ajustada a los casos incidentes.

3. PERSPECTIVAS FUTURAS DEL CÁNCER

La globalización de los estilos de vida occidentales y la contaminación, junto con el envejecimiento poblacional son los principales componentes que explican la magnitud del cáncer en la actualidad.

El Índice de Desarrollo Humano (IDH) es un indicador elaborado por el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo con el propósito de sintetizar los logros obtenidos en desarrollo humano en una puntuación que oscila entre 0 y 1. Se calcula, a través de la esperanza de vida al nacer, la educación (promedio de escolaridad de los adultos de 25 o más años, años esperados de escolaridad actual) y el nivel de vida a través del producto interior bruto per cápita¹. Por tanto, sirve como indicador del desarrollo humano por países y diferentes agrupaciones regionales; calculándose un promedio mundial de IDH en el año 1990 de 0,597, un 7% superior en año 2000 (0,641), y un 20% superior a la primera cifra para el año 2015 (0,717). En la siguiente figura se pone en relación la incidencia y mortalidad estandarizadas a nivel mundial del año 2012, para España y países cercanos geográficamente, junto con IDH agrupando los países por cuartil (bajo, medio, alto y muy alto). (Figura 8)

Figura 8. Incidencia y mortalidad por países y niveles de Desarrollo Humano (DH) en el año 2012. Elaboración propia. Fuente: GLOBOCAN.

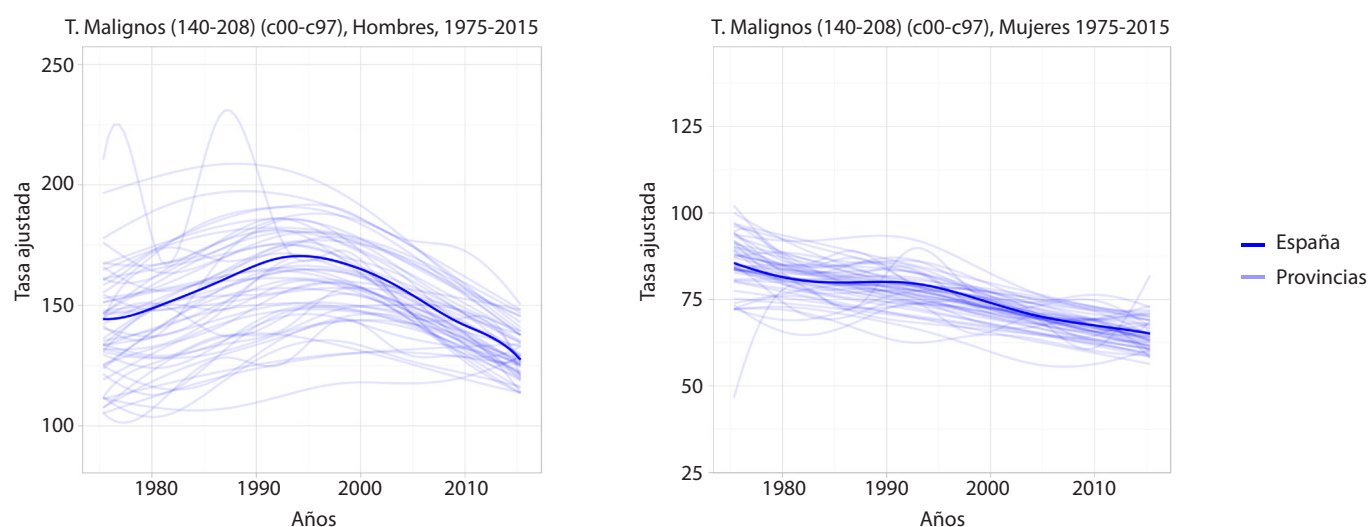


En dicha figura se constata una correlación en sentido positivo entre el nivel de desarrollo humano y la relación entre la incidencia y mortalidad. Consecuentemente, se puede esperar que el esperado incremento del desarrollo humano (al que se liga la occidentalización de los estilos de vida) en paralelo sea causante de incremento de la incidencia y mortalidad del cáncer en años venideros.

No obstante, son las previsiones globales de crecimiento de la población, especialmente de la población mayor de 65 años, la causa principal para vislumbrar un incremento del cáncer a corto y medio plazo. Así, se estima según datos de Globocan que el efecto demográfico propiciará para el año 2035 un incremento del 70,5% (24 millones) del número de nuevos diagnósticos respecto al año 2012 (14 millones) a nivel mundial, cifrándose para España dicho incremento en el 46,3% (215,5 a 315,4 miles de nuevos casos en 2012 y 2035 respectivamente). Igualmente, para la mortalidad por cáncer se espera similares incrementos, dado un 78,4% de aumento de la mortalidad a nivel mundial (8,2 millones en 2012 a 14,6 millones en 2035), y un 52,7% en España (102,7 a 156,9 miles de fallecimientos en 2012 y 2035 respectivamente).

Como contrapeso, los avances en el diagnóstico y tratamiento de los procesos oncológicos han propiciado un control de las tasas de mortalidad en los países desarrollados. En España se constata a partir de la evolución de la mortalidad por tumores malignos que desde principios de milenio se ha reducido tanto en hombres como en mujeres¹⁵. (Figura 9)

Figura 9. Evolución de la tasa de mortalidad ajustada por población mundial en España. Fuente: Ariadna – ISCIII.



En este contexto, los esfuerzos de los gobiernos a nivel nacional e internacional deberían encaminarse a equilibrar la brecha entre la desproporcionada financiación pública de la investigación básica del cáncer, frente a una investigación clínica mayoritariamente controlada por los intereses privados¹⁶; y sobre todo potenciar los recursos al servicio de la prevención primaria y detección precoz, junto con la reducción de las inequidades socioeconómicas de la población, lo que propiciaría una reducción tanto de la incidencia como de la mortalidad por procesos oncológicos.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. dos Santos Silva I. Epidemiología del Cáncer: Principios y Métodos. Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer; 1999.
2. Buck C, Llopis A, Nájera E, Terris M. El Desafío de la epidemiología: problemas y lecturas seleccionadas. In Organización Panamericana de la Salud; 1988. p. 115–25.
3. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. England; 2004 Jun;328(7455):1519.
4. Omran AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. 1971. *Milbank Q*. United States; 2005;83(4):731–57.
5. United Nations. Changing Levels and Trends in Mortality : the role of patterns of death by cause. United Nations Publ. 2012;1–81.
6. Haro JM, Tyrovolas S, Garin N, Diaz-Torne C, Carmona L, Sanchez-Riera L, et al. The burden of disease in Spain: results from the global burden of disease study 2010. *BMC Med*. 2014;12(1):236.
7. Franceschi S, Wild CP. Meeting the global demands of epidemiologic transition - The indispensable role of cancer prevention. *Mol Oncol*. Elsevier B.V; 2013;7(1):1–13.
8. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. [cited 2004 Jul 20]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>
9. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las Cifras del Cáncer en España 2016. 2016.
10. Baili P, Di Salvo F, Marcos-Gragera R, Siesling S, Mallone S, Santaquilani M, et al. Age and case mix-standardised survival for all cancer patients in Europe 1999-2007: Results of EURO CARE-5, a population-based study. *Eur J Cancer*. Elsevier Ltd; 2015;51(15):2120–9.
11. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol*. Elsevier Ltd; 2013;2045(13):1–12.
12. Galceran J, Carulla M, Mateos A, Ramón Quirós J, Alemán A, Rojas D, et al. Supervivencia de cáncer en España, 2000-2007. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). 2014
13. Portal Estadístico del SNS [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (España). [cited 2017 Apr 29]. Available from: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/aplicacionesConsulta/home.htm>
14. United Nations, Nations U. Human Development Report [Internet]. 2006. Available from: <http://hdr.undp.org/hdr2006/pdfs/report/HDR06-complete.pdf>
15. Centro Nacional de Epidemiología. Servidor Interactivo de Información Epidemiológica (ARIADNA) [Internet]. [cited 2017 Apr 30]. Available from: <http://ariadna.cne.isciii.es/>
16. Ioannidis JPA. Why Most Clinical Research Is Not Useful. *PLoS Med*. United States; 2016 Jun;13(6):e1002049.

Capítulo 2.

ORGANISMOS Y SISTEMAS DE REGISTRO. ESTRATEGIA EN CÁNCER DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

MARÍA JOSÉ SÁNCHEZ PÉREZ

Directora del Registro de Cáncer de Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada. Jefa de Grupo del CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid. Jefa de Grupo del Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (IBS. Granada) y coordinadora del área de Cáncer. Granada

ELOÍSA BAYO LOZANO

Directora del Plan Integral de Oncología de Andalucía. Jefa de Servicio de Oncología Radioterápica. H. U. Virgen Macarena. Sevilla.

JOSEP MARIA BORRÀS ANDRÉS

Director, Pla Director d'oncologia. Departament de Salut. Universitat de Barcelona. L'H.et, Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

Los sistemas de información son un elemento imprescindible de los sistemas sanitarios, para conocer la evolución del impacto de la enfermedad y sus determinantes, así como la actividad y resultados de los servicios sanitarios.

El registro es el pilar principal de los sistemas de información de cáncer. El sistema de información por excelencia es el **registro poblacional**, que se define, como el resultado de las acciones encaminadas a recoger, analizar y difundir de manera continua, normalizada y sistemática, toda la información de los casos de cáncer habidos en una población determinada¹. También se han desarrollado los registros hospitalarios, con un ámbito restringido al centro sanitario.

Cualquier programa de control del cáncer debe contemplar la existencia de un sistema de información que sea capaz de obtener datos de forma y periodicidad sistemáticas sobre distintos aspectos de esta enfermedad, como su impacto (incidencia, mortalidad, supervivencia, prevalencia,), prevención primaria (prevalencia de factores de riesgo) y prevención secundaria (utilización de pruebas de cribado o detección precoz,). También es importante recoger información sobre la atención a los pacientes con cáncer (diagnóstico, tratamiento, supervivencia, calidad de vida, etc.)².

2. REGISTROS HOSPITALARIOS Y REGISTROS DE CÁNCER DE POBLACIÓN

El registro de información epidemiológica sobre cáncer de forma sistemática es el pilar principal de los sistemas de información de cáncer. Podemos distinguir dos grandes grupos de registros: los registros poblacionales y los registros hospitalarios.

Registros de cáncer de base poblacional.

Un registro de cáncer basado en la población (RCBP) registra todos los nuevos casos de un área geográficamente definida, y monitoriza la incidencia de cáncer de esa población¹.

Los registros de cáncer deben ser capaces de obtener datos de forma y periodicidad sistemáticas sobre distintos aspectos de esta enfermedad. Y estos datos a su vez deben ser comparables y validados entre sí^{3,4}. Inicialmente, los RCBP se ocupaban de describir los patrones y tendencias del cáncer. Posteriormente, muchos de ellos desarrollaron además la capacidad de realizar el seguimiento de los pacientes registrados y calcular la supervivencia y la prevalencia de los mismos.

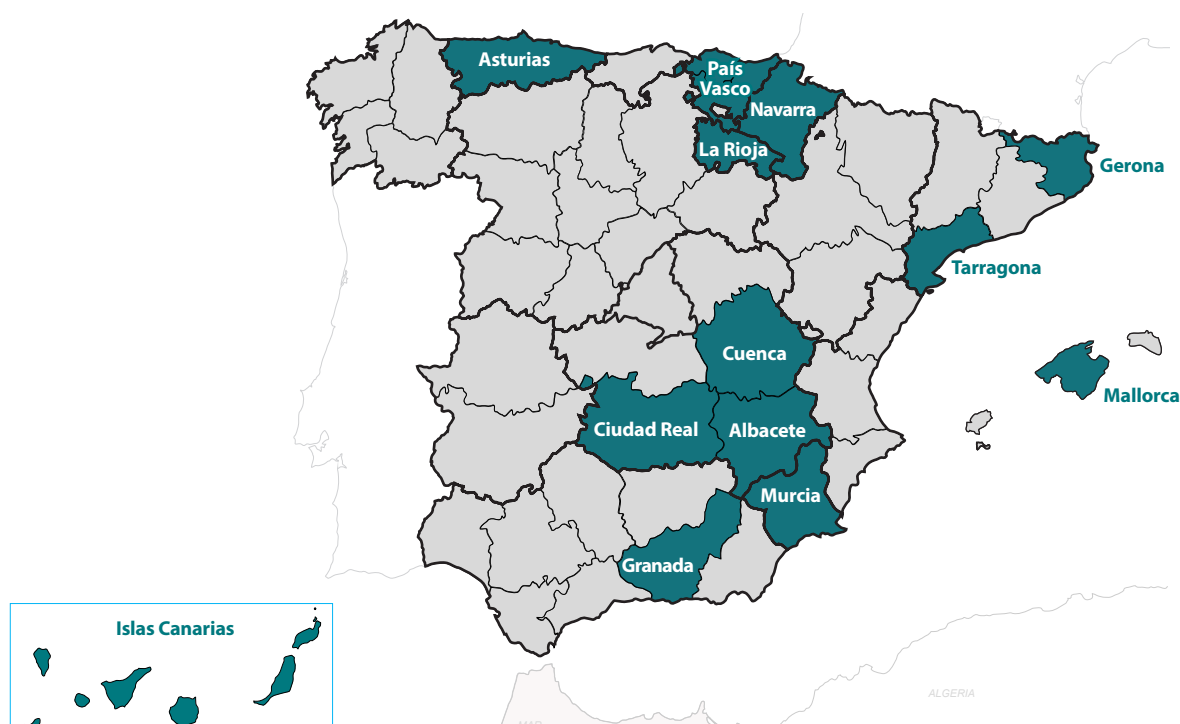
Los RCBP tienen una serie de funciones definidas al amparo de la comparabilidad y validez de sus datos:

Funciones de los registros de cáncer de base poblacional	
Epidemiología descriptiva	Medición de la magnitud del problema y sus características (incidencia, mortalidad, prevalencia, supervivencia y sus tendencias temporales).
	Comparación entre poblaciones y en el tiempo.
	Estudios de correlación con estadísticas de factores potenciales de riesgo.
	Conocimiento de la incidencia de cánceres múltiples.
	Conexión con otros registros poblacionales.
	Generación de hipótesis etiológicas.
Epidemiología analítica	Comprobación de hipótesis etiológicas.
	Seguimiento de casos en estudios de cohortes.
	Identificación de casos (estudios casos y controles).
	Evaluación de la representatividad de series de casos.
	Análisis de casos del registro con metodología caso-control.
Planificación y evaluación sanitarias	Planificación de los servicios asistenciales.
	Planificación de la prevención primaria y secundaria.
	Evaluación de los servicios asistenciales.
	Evaluación de los programas de prevención primaria y secundaria.
Otros objetivos	Apoyo a los registros y servicios hospitalarios.
	Formación en epidemiología del cáncer y en metodología epidemiológica.
	Asesoramiento a las autoridades sanitarias dentro de un programa de control de cáncer.
	Educación sanitaria de la población.

Fuente: Modificado de Jansen et al, 1995

A nivel mundial, los primeros RCBP se establecieron hace más de 60 años y su número ha aumentado progresivamente. En 1966, 32 registros publicaron sus datos en el volumen I de *Cancer Incidence in Five Continents* (CI5). Posteriormente, 449 miembros de la Asociación Internacional de Registros de Cáncer (AICR) abarcaban el 21% de la población mundial⁵.

En España, el primer registro de cáncer de base poblacional fue el de Zaragoza en 1960. Desde entonces hasta la actualidad existen en España 15 registros de cáncer acreditados por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), de los cuales los que abarcan todo el territorio de una comunidad autónoma son Asturias, Canarias, País Vasco, La Rioja, Murcia y Navarra. Aunque más del 26% de la población española (28% de población infantil) está cubierta por estos registros de cáncer¹, su distribución no es homogénea ya que se concentran sobre todo en el norte, en el este y en los territorios insulares.

Registros de Cáncer de Población en España, acreditados por la IARC

Fuente: REDECAN, 2017

El proceso de recogida de datos del cáncer requiere una validación y un control de calidad exhaustivo. Estas normas están bien definidas a nivel internacional, por un lado, por principios básicos que se aplican a todos los registros del mundo y que son definidos por la IARC y la IACR y, por otro, los estándares y guías a nivel europeo que son definidos por la *European Network of Cancer Registries* (ENCR) en coordinación con la IARC. De los 15 registros poblacionales de cáncer actuales en España, 13 publicaron sus datos en el Volumen X de CI5: (Albacete, Asturias, País Vasco, Islas Canarias, Ciudad Real, Cuenca, Girona, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra, Tarragona), abarcando el periodo correspondiente a 2003-2007. También, cada vez más registros españoles participan en las publicaciones de supervivencia de cáncer en EUROCORE, lo que es un indicador indirecto del incremento de la calidad de los registros poblacionales de cáncer españoles.

Además, los RCBP desempeñan un papel importante en la investigación del cáncer ya que generan resultados epidemiológicos descriptivos, incluyendo tendencias temporales y patrones geográficos de tasas de incidencia, que son útiles, no sólo para la planificación y evaluación, sino también para la generación de hipótesis¹.

Registros Hospitalarios de Tumores

Un registro hospitalario de tumores (RHT) es un sistema de información asistencial, que recoge, de forma continuada y sistemática, todos los tumores malignos diagnosticados y/o tratados en cualquiera de los servicios que componen el hospital⁶. Normalmente estos datos se recogen sin tener en cuenta la información de los antecedentes de la población de la que provienen los casos¹.

Los RHTs, a diferencia de los registros de cáncer poblacionales, fijan sus objetivos y actuaciones directamente en la calidad de la asistencia de los pacientes con cáncer, siendo sus funciones principales las siguientes:

- Evaluación de la carga asistencial (nuevos casos/año y sus características y casos prevalentes).
- Evaluación de la cobertura asistencial en el área (en relación a la incidencia del área conocida o estimada).
- Evaluación de la calidad asistencial: métodos diagnósticos, estadios, tratamientos; intervalos de tiempo entre distintos eventos y resultados: recurrencias, metástasis, letalidad, supervivencia.
- Soporte organizativo-administrativo al hospital.
- Realización de estudios específicos: de evaluación de la calidad asistencial y coste-beneficio.
- Soporte a estudios casos-control: reclutamiento de casos y aporte de información específica.
- Fuente de información de registros poblacionales.

En España, existe la Red Nacional de Registros Hospitalarios de Tumores¹ que está formada por 23 RHTs, de 12 Comunidades Autónomas, de Hospitales de diferente titularidad (pública o privada) y nivel asistencial, coordinados por patólogos, preventivistas, oncólogos médicos, radioterapeutas, ginecólogos, documentalistas y médicos generalistas. La Red está coordinada por el Club SEAP/Grupo Nacional de RHTs creado por la Sociedad Española de Anatomía Patológica (Red Nacional RHT - Sociedad Española de Anatomía Patológica).

La Red Nacional RHT no abarca todos los registros existentes y, por tanto, la información puede no resultar del todo suficiente, tanto desde el punto de vista de su número y situación como de su tipología. También es necesario promover el grado de normalización y homogeneización respecto a los criterios y normas de recogida de información según los estándares de la *European Network of Cancer Registries* (ENCR)².

3.FUENTES DE INFORMACIÓN EN CÁNCER

Para tener una información global y completa acerca del cáncer es necesario recurrir a diversas fuentes de información, que analizan y publican de forma sistemática datos sobre el impacto de la enfermedad (incidencia, mortalidad, supervivencia y las correspondientes tendencias), prevalencia y tendencia de los factores de riesgo relacionados con el cáncer o con la actividad de los servicios sanitarios. A continuación, se describen brevemente.

A nivel mundial, entre los Organismos más relevantes está la **Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer**³ (*International Agency for Research on Cancer*, IARC), creada en 1965 como organismo dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La IARC ha tenido un papel relevante describiendo la carga de enfermedad atribuible al cáncer en el mundo, coordinando la actividad de los registros de cáncer de población y monitorizando las variaciones geográficas y las tendencias temporales del cáncer. Durante los últimos años se ha realizado un importante esfuerzo de homogeneización de las técnicas de clasificación, codificación y difusión de los resultados, mejorando la calidad y comparabilidad de los datos sobre cáncer.

Dos publicaciones de referencia de la IARC son *Cancer Incidence in Five Continents* y GLOBOCAN.

Cancer Incidence in Five Continents (CI5)⁴ es una publicación conjunta de la IARC y la *International Association of Cancer Registries* (IACR). Contiene información sobre incidencia de cáncer en períodos de 5 años, procedente de registros de cáncer de población de diferentes países de todo el mundo, que cumplen con unos requisitos básicos de calidad.

En el volumen X, publicado en 2014, el período de incidencia considerado es 2003-2007 y se incluyen datos de 68 países del mundo procedentes de 290 registros de cáncer de población, 13 de ellos son españoles (Albacete, Asturias, Canarias, Ciudad Real, Cuenca, Girona, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra, País Vasco y Tarragona).

Las bases de datos de CI5 proporcionan información detallada de la incidencia observada de cáncer a partir de los registros de cáncer de población del mundo (nacionales o regionales) en tres formatos:

- *Cancer Incidence in Five Continents Volumes I to X* (CI5 I-X), presenta los datos de incidencia de cáncer publicados en los 10 volúmenes de CI5 (<http://ci5.iarc.fr/CI5I-X>).
- *Cancer Incidence in Five Continents Time Trends* (CI5plus), contiene datos de incidencia anual de los registros de cáncer que tienen datos publicados en CI5 durante un largo periodo de tiempo, necesario para calcular las tendencias temporales de la incidencia (<http://ci5.iarc.fr/CI5plus>).
- *Cancer Incidence in Five Continents, Volume X* (CI5 X), presenta los datos de incidencia de cáncer del periodo 2003-2007.
- **GLOBOCAN**⁵, en su última versión *online*, presenta estimaciones de mortalidad, incidencia y prevalencia en 2012, para 28 tipos de cáncer en 184 países del mundo.

Por otro lado, la base de datos de mortalidad por cáncer de la OMS (**WHO Mortality Cancer Database**)⁶, gestionada por la Sección de Información sobre Cáncer de la IARC, incluye datos de mortalidad por cáncer en diferentes países de todo el mundo, según año y tipo de cáncer. Para España incluye datos desde el año 1951 a 2013, procedentes del Instituto Nacional de Estadística.

El proyecto CONCORD⁷ (*Global surveillance of cancer survival*) está coordinado por la *London School of Hygiene & Tropical*

Medicine e incluye, en su 2ª fase (CONCORD-2), datos de supervivencia de 25,7 millones de adultos (15-99 años) diagnosticados en el periodo 1995-2009 de cáncer de estómago, colon, recto, hígado, pulmón, mama (mujeres), cuello uterino, ovario o próstata, o leucemia en 67 países del mundo diagnosticados (11 registros de cáncer de población españoles) y 75.000 niños (0-14 años) con leucemia linfoblástica aguda. Se observan importantes variaciones en la supervivencia entre continentes y países. Las diferencias observadas son probablemente atribuibles a las desigualdades en el acceso a los servicios de diagnóstico y tratamiento entre las áreas geográficas.

Otra fuente de información sobre incidencia y supervivencia de cáncer en EE.UU. es el **SEER Program**⁸ (*Surveillance Epidemiology and End Results*), que incluye datos de 20 registros de cáncer de población, con una cobertura del 28% de EE.UU. Esta base de datos contiene información sobre incidencia, estadio, tratamiento y supervivencia. Los últimos datos publicados corresponden al periodo 1973-2014.

Actualmente, la IARC está desarrollando el **Global Cancer Observatory** (GCO; <http://gco.iarc.fr/>), una web interactiva que incluye estadísticas de cáncer de utilidad para el control del cáncer y la investigación. El GCO está integrado por:

- *Cancer today* (<http://gco.iarc.fr/today/home>), donde se presentan las últimas estimaciones nacionales de la incidencia, la mortalidad, y la prevalencia para 27 tipos de cáncer en 184 países, según sexo y grupos de edad.
- *Cancer overtime* (<http://gco.iarc.fr/>), actualmente en desarrollo, que proporcionará los cambios temporales de las tasas de mortalidad e incidencia de cáncer en el último medio siglo, a partir de datos de 40 países.
- *Cancer tomorrow* (<http://gco.iarc.fr/>), actualmente en desarrollo, que proporcionará estimaciones de la carga de enfermedad atribuible al cáncer en el mundo en el año 2035.
- *Cancer causes* (<http://gco.iarc.fr/>), donde se cuantifica la carga de enfermedad atribuible a las distintas causas del cáncer (estilos de vida, otros factores de riesgo ambientales, etc.) en todo el mundo.

A nivel europeo, el **Observatorio Europeo de Cáncer**⁹ (*European Cancer Observatory*, ECO) es un proyecto desarrollado por la IARC en colaboración con la Red Europea de Registros de Cáncer (*European Network of Cancer Registries*, ENCR), en el marco del proyecto EUROCOURSE (*Europe Against Cancer: Optimisation of Use of Registries for Scientific Excellence in Research*) que proporciona información de la magnitud del cáncer en Europa, a través de las siguientes páginas Web:

- EUCAN: proporciona estimaciones nacionales de incidencia y mortalidad por cáncer (25 tipos de cáncer y el total del cáncer, excepto piel no melanoma) para el año 2012 para 40 países europeos.
- EUREG: proporciona información (datos observados, no estimaciones) de mortalidad e incidencia de cáncer (40 tipos de cáncer), presentando los datos según registro de cáncer, año de calendario, sexo, y grupos de edad quinquenales.

Por otro lado, hasta mediados de los años 1990, en la mayor parte de los países europeos, apenas existía información sobre supervivencia de cáncer en la población general. El **estudio EUROCARE**¹⁰ (*European Cancer Registry-based Study of Survival and Care of Cancer Patients*) cuyos primeros resultados se publicaron en 1995, proporcionó la primera información sobre supervivencia de cáncer en Europa, incluyendo un amplio número de países. El proyecto está coordinado por el *Istituto Nazionale Tumori* (Milán, Italia) y en él colaboran el *Istituto Superiore di Sanità* (Roma, Italia) y un gran número de registros de cáncer de población europeos. EUROCARE ha recogido y analizado datos sobre la supervivencia de los pacientes diagnosticados de cáncer en distintos periodos: de 1978 y 1984 (EUROCARE-1), de 1978 a 1989 (EUROCARE-2), de 1983 a 1994 (EUROCARE-3) y de 1988 a 2002 (EUROCARE-4). EUROCARE-5 incluye más de 10 millones de casos de cáncer diagnosticados en el periodo 2000-2007 en 107 registros de cáncer de 29 países europeos. Los datos de España proceden de 9 registros de cáncer de población (Albacete, Castellón, Cuenca, Girona, Granada, Murcia, Navarra, País Vasco y Tarragona). Actualmente se está trabajando en EUROCARE-6 (<http://www.eurocare.it/Eurocare6/tabid/92/Default.aspx>) que incluye pacientes con cáncer diagnosticados hasta el año 2012.

A nivel nacional, la **Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)**¹¹ se constituyó en el año 2010. Actualmente engloba 15 registros de cáncer de población españoles (Albacete, Asturias, País Vasco, Islas Canarias, Ciudad Real, Castilla y León, Castellón, Cuenca, Girona, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra, Tarragona) con datos de incidencia de cáncer acreditados por la IARC. En el año 2015, la base de datos conjunta de REDECAN fue reconocida como sistema de información en cáncer de interés para el Sistema Nacional de Salud. Las últimas estimaciones de la incidencia de cáncer en España realizadas por REDECAN corresponden al año 2015 (Galcerán et al, 2017).

En relación con el cáncer infantil, cabe resaltar el proyecto colaborativo de la IARC y la IACR "**International Incidence of Childhood Cancer, IICC**"¹², cuyo objetivo es diseminar la información sobre incidencia de cáncer infantil en el mundo. Se acaba de publicar el III volumen de la serie IICC que incluye datos de 300 registros de cáncer infantil que cumplen elevados criterios de calidad.

Por otro lado, el **Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP)**¹³ es el registro de cáncer de la Sociedad Española de Oncología y Hematología Pediátricas (SEHOP). El RETI-SEHOP es, desde 1980, un registro central especializado en cáncer infantil, cuyas fuentes de información fundamentales son todas las unidades de oncología y hematología pediátricas de España. Actualmente ha alcanzado una cobertura del 94% del cáncer infantil en España y en torno al 100% en 5 CC. AA (Aragón, Cataluña, Madrid, Navarra y País Vasco). Además, existe un registro poblacional de cáncer infantil de la Comunitat Valenciana que cubre toda la población infantil de las tres provincias de la Comunitat Valenciana, así como el registro de tumores infantiles de Castilla y León, con cobertura de toda la Comunidad Autónoma, y el registro de tumores infantiles de Andalucía, también con cobertura de toda la CCAA.

Otra fuente de información de referencia es el **Centro Nacional de Epidemiología (CNE)**⁸, perteneciente al Instituto de Salud Carlos III. El CNE mantiene distintas líneas de investigación epidemiológica, entre ellas: El Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, que desarrolla actividades que cubren un amplio rango de temas en investigación etiológica en diferentes formas de cáncer y en el desarrollo de métodos innovadores de diseño de estudios y análisis de datos. Esta unidad recoge y amplía la experiencia del Servicio de Epidemiología del Cáncer creado en 1991 con la misión de desarrollar la investigación sobre las causas del cáncer en humanos y monitorizar las tendencias temporales y la distribución geográfica del cáncer en España.

La **Encuesta Nacional de Salud de España (ENSE)** es un estudio periódico realizado por primera vez en 1987 por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI). Desde hace más de 25 años recoge información sanitaria relativa a toda la población sobre el estado de salud, los determinantes personales, sociales y ambientales que determinan la salud y el uso de los servicios sanitarios.

Actualmente, la ENSE se realiza conjuntamente entre el MSSSI y el Instituto Nacional de Estadística (INE) y tiene periodicidad quinquenal, alternándola cada dos años y medio con la Encuesta Europea de Salud, con la que comparte un grupo de variables armonizadas. Manteniendo básicamente la serie histórica, en la octava edición se han revisado algunos aspectos, aproximándolo a la Encuesta Europea de Salud. También se han ampliado las dimensiones de algunos determinantes de la salud, como el consumo de tabaco y la actividad física, y se han incorporado otros aspectos de la salud no explorados antes, como la calidad de vida en adultos¹⁴.

4. ESTRATEGIA EN CÁNCER DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

La Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud (SNS)⁹ tiene como objetivo definir un marco de actuación general que garantice a los pacientes una adecuada prevención, asistencia y seguimiento en cualquiera de las fases de la enfermedad y que sea la base compartida de las prioridades de actuación de los servicios sanitarios de las CCAA y del propio Ministerio de Sanidad. La última Estrategia publicada es del 2010 y actualmente está en fase de revisión y actualización.

La Estrategia del Cáncer del SNS está referida a las siguientes áreas de intervención o líneas estratégicas:

1. Prevención del cáncer

- 1.1. Promoción de la salud y prevención primaria
- 1.2. Detección precoz

1. Atención sanitaria a adultos

- 1.1. Modelo asistencial
- 1.2. Diagnóstico
- 1.3. Tratamiento
- 1.4. Seguimiento y calidad de vida
- 1.5. Cuidados paliativos

1. Atención sanitaria a la infancia y adolescencia

2. Datos e información de cáncer

3. Investigación

Una de las prioridades de la Estrategia en Cáncer del SNS es promover entornos y hábitos de vida saludables, en base a las 12 recomendaciones del Código Europeo contra el cáncer¹⁵, que se basan en cuatro pilares fundamentales: evitar el consumo de tabaco, promover una alimentación saludable, evitando el sobrepeso y la obesidad, la actividad física y tener un consumo de alcohol moderado, si existe. Así mismo se recomienda cumplir la legislación vigente en cuanto a exposición a carcinógenos ambientales, promover la lactancia materna; el cribado poblacional de cáncer de cuello de útero, de mama y de colon y recto, así como la vacunación contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) y de la hepatitis B.

En nuestro país disponemos de programas poblacionales de cribado de cáncer de mama (mamografía bienal para las mujeres entre 50 y 69 años) y de cáncer colorrectal (detección de sangre oculta en las heces para hombres y mujeres entre 50 y 69 años); que está en fase de implantación progresiva en las distintas CCAA; y se pretende transformar progresivamente las actividades oportunistas de detección precoz del cáncer de cuello uterino a poblacional, usando la prueba de detección de la infección por el VPH como prueba de cribado.

Las prioridades para 2017-2020 en el ámbito asistencial se centran en continuar impulsando el acceso rápido a las pruebas de confirmación diagnóstica de cáncer, en caso de detectar un paciente con síntomas de alta sospecha de padecer cáncer. Paralelamente, se deberá establecer un modelo de atención en red para la atención a tumores raros, cubriendo todo el circuito asistencial del paciente (atención primaria, atención especializada regional, centro de referencia autonómico, centros de referencia del SNS y red de referencia europea de centros de referencia para tumores raros). En esta misma línea, se debería desarrollar un sistema de doble lectura de prueba de diagnóstico de anatomía patológica en tumores raros, realizado por un experto de un centro de referencia designado, en los diferentes niveles del SNS.

Uno de los retos actuales del cáncer es el impacto psicológico de la enfermedad y sus consecuencias a largo plazo; en este sentido, se pretende consensuar un método de detección precoz de malestar emocional (distress) para proporcionar atención psicológica a las personas enfermas de cáncer y sus familiares, según sus necesidades, en base a la evidencia científica disponible sobre la efectividad de las intervenciones.

Como consecuencia de los avances terapéuticos, surge la necesidad de desarrollar modelos de atención específica a los largos supervivientes. Deberíamos avanzar en definir un modelo/modelos de plan individualizado de seguimiento, una vez finalizado el tratamiento, que se entregará por escrito al paciente e incluirá el tipo y estadio clínico del tumor, la intención terapéutica (curativa o paliativa), los tratamientos recibidos y las toxicidades que hayan podido surgir durante el tratamiento. Considerar, en este tipo de planes, los procedimientos que garanticen la reentrada rápida en el sistema de atención especializada, en el caso de pacientes en seguimiento por atención primaria.

Por otro lado, **los comités de tumores y/o las unidades multidisciplinarias** son el instrumento organizativo de la atención oncológica de calidad. La atención multidisciplinar es fundamental en la asistencia de los pacientes con cáncer y supone la participación en la toma de decisiones del conjunto de especialistas implicados en el diagnóstico, estadificación y tratamiento de los pacientes desde el inicio del proceso oncológico. Significa que un mismo paciente es valorado a la vez por todos los especialistas que intervienen en el proceso asistencial, con un profesional que actúe como referente para el paciente. Los Comités de Tumores representan la principal herramienta organizativa que hace posible este abordaje multidisciplinar en el ámbito hospitalario. Por este motivo, es imprescindible que todos los comités de tumores realicen un registro de su actividad e incorporen al mismo los datos fundamentales en los que se ha basado la decisión tomada respecto a cada paciente.

Finalmente, se debería continuar consolidando y expandiendo los registros poblacionales de cáncer, así como interrelacionar la información poblacional con la asistencial para promover una mayor utilización de los datos poblacionales para la evaluación de los servicios sanitarios; como muestra el modelo de estudios de alta resolución de cáncer, en los que algunos registros de cáncer de nuestro país han participado.

5. RESUMEN FINAL

1. Cualquier programa de control del cáncer debe contemplar la existencia de un sistema de información que sea capaz de obtener datos de forma y periodicidad sistemáticas sobre distintos aspectos de esta enfermedad. Se distinguen dos grupos de registros: los registros poblacionales y los registros hospitalarios.

Un registro de cáncer de población registra todos los nuevos casos de un área geográficamente definida, y monitoriza la incidencia de cáncer de esa población.

2. Para tener una información global y completa acerca del cáncer es necesario recurrir a diversas fuentes de información, que analizan y publican de forma sistemática y periódica datos sobre el impacto de la enfermedad (incidencia, mortalidad, supervivencia y las correspondientes tendencias), prevalencia y tendencia de los factores de riesgo relacionados con el cáncer o con la actividad de los servicios sanitarios.

3. La Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud (SNS) define un marco de actuación general que garantiza a los pacientes una adecuada prevención, asistencia y seguimiento en cualquiera de las fases de la enfermedad y es la base compartida de las prioridades de actuación de los servicios sanitarios de las CCAA y del propio Ministerio de Sanidad. La última Estrategia es del 2010 y actualmente está en fase de revisión y actualización.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro C, Martos C, Ardanaz E, Galceran J, Izarzugaza I, Peris-Bonet R, et al. Population-based cancer registries in Spain and their role in cancer control. *Ann Oncol* 2010; 21: 3–13.
2. Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG. Registros de cáncer: principios y métodos. Lyon: IARC, 1995.
3. Bray F, Parkin DM. Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods. Part I: Comparability, validity and timeliness. *Eur J Cancer* 2009; 45: 747–755.
4. Parkin DM, Bray F. Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods Part II. Completeness. *Eur J Cancer* 2009; 45: 756–764.
5. Parkin DM. The evolution of the population-based cancer registry. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 603–612.
6. Matilla Vicente A, Navarro AG, Pascual AC, Ruiz-Delgado FC, Moreno IR, Anquela JMS et al. Manual de procedimientos en los registros hospitalarios de tumores, 2007.
7. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017 Jan 16 [Epub ahead of print]
8. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III (2015). La situación del Cáncer en España: Informe 2015.
9. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. *Minist Sanid y Política Soc*; 2010: 1–172.

Capítulo 3.

ESTRATEGIAS PREVENTIVAS: CONCEPTO DE PREVENCIÓN PRIMARIA, QUIMIOPREVENCIÓN, PREVENCIÓN SECUNDARIA, TERCIARIA Y CUATERNARIA. CÓDIGO EUROPEO CONTRA EL CÁNCER

RAFAEL MORALES CHAMORRO

Jefe de Sección. Servicio de Oncología Médica. H. La Mancha Centro, Alcazar de San Juan. Ciudad Real.

RAQUEL SERRANO BLANCH

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H.U. Reina Sofía. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). CIBERONC. Córdoba.

CARMEN ROMÁN ORTIZ

Médico Adjunto. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. H. La Mancha Centro, Alcazar de San Juan. Ciudad Real.

1. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1998 definió **prevención** como las “medidas destinadas no solamente a prevenir la aparición de la enfermedad, tales como la reducción de factores de riesgo, sino también a detener su avance y atenuar sus consecuencias una vez establecida”¹.

La prevención tiene como fundamento desarrollar recursos que eviten la aparición de la enfermedad. Deben realizarse acciones anticipatorias, con el fin de promover el bienestar y reducir el riesgo de enfermar.

La **promoción de la salud** (*Health Promotion*) se define como el “proceso que proporciona a los individuos y las comunidades los medios necesarios para ejercer un mayor control sobre su propia salud y así poder mejorarla”².

La promoción de la salud constituye un proceso político y social global que abarca, no solamente las acciones dirigidas directamente a fortalecer las habilidades y capacidades de los individuos, sino también las dirigidas a modificar las condiciones sociales, ambientales y económicas, con el fin de mitigar su impacto en la salud pública e individual³.

Pese a que a menudo se produce una superposición del contenido y de las estrategias, la prevención se define como una actividad distinta a la promoción de la salud. Su principal diferencia radica en su enfoque: la promoción trabaja con población sana y la prevención con población enferma o en riesgo de enfermar (**tabla 1**).

Tabla 1: Aspectos más relevantes que diferencian la prevención de la enfermedad y la promoción de la salud

	Prevención	Promoción
Enfoque	Población enferma o en riesgo de enfermar	Población sana
Objetivo	Controlar la enfermedad	Mantener y mejorar la salud
Aumento de la eficacia	... cuanto más temprano se frene el curso	... cuanto más temprano se inicie
Medidas destinadas a ...	Prevenir la aparición y avance de la enfermedad y atenuar sus consecuencias	Modificar actitudes, conductas y comportamientos
Motivación	Alta motivación del sistema sanitario y de la población	Percepción individual de escaso beneficio

1. NIVELES DE ACTUACIÓN PREVENTIVA

La prevención requiere una acción anticipatoria basada en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad para hacer improbable su inicio y posterior progreso.

La historia natural de la enfermedad es la evolución de un proceso patológico sin intervención médica. La medicina ha desarrollado diferentes actuaciones sanitarias para diagnosticar, prevenir, tratar y rehabilitar el curso natural de las enfermedades, cambiando artificialmente su evolución con el objetivo de curar, mitigar las secuelas e intentar evitar la muerte del paciente. Cuanto antes se apliquen las medidas de intervención mejor puede ser el resultado en la prevención de la enfermedad o de sus secuelas.

La aplicación de la prevención de la enfermedad permite, según su nivel de intervención, mejorar el estado de salud de la población a corto, mediano o largo plazo.

Existe una relación entre prevención y etapas de la historia natural de la enfermedad. Esta relación nos permite identificar los 3 niveles de actuación de la prevención, según etapa, logrando determinar cuál es el ámbito de acción de cada nivel y las estrategias a utilizar (**figura 1**):

- a. Un **periodo pre-patogénico** en el cual el sujeto está expuesto a factores de riesgo o agentes causales de la enfermedad. No hay cambios fisiopatológicos, anatómicos o manifestaciones clínicas que se puedan identificar con la enfermedad.

Todas las intervenciones que se aplican en este periodo se denominan **prevención primaria**.

- b. El **periodo patogénico** es detectable desde el punto de vista anatomo-fisiopatológico. Se identifican 2 periodos: pre-sintomático y sintomático, cuando la persona presenta síntomas o signos clínicos.

Las intervenciones realizadas en este periodo serán **prevención secundaria**. No disminuyen la incidencia de la enfermedad. Sin embargo, iniciar un tratamiento en sus fases iniciales conlleva una mejor evolución de la enfermedad, pudiendo llegar a reducir la prevalencia.

- c. **Periodo de resultados o secuelas**: si el proceso patológico siguiera evolucionando de manera espontánea, sin intervención médica, tendría un desenlace que podría ser la curación, cronicidad, incapacidad o muerte de la persona.

Las intervenciones a este nivel serán **prevención terciaria**.

1.1. Prevención primaria

Son el conjunto de actividades sanitarias dirigidas principalmente a la población general, encaminadas a evitar el inicio o la aparición de una dolencia. Su objetivo es disminuir la incidencia de la enfermedad.

Se orienta a evitar la aparición de una enfermedad o problema de salud mediante el control de los factores causales y los factores predisponentes o condicionantes. Las estrategias para la prevención primaria pueden estar dirigidas a prohibir o disminuir la exposición del individuo al factor nocivo, hasta niveles no dañinos para la salud.

La prevención primaria engloba las acciones de promoción de la salud, prevención de la enfermedad y protección de la salud:

- 1.1.1.- La **promoción de la salud** es el fomento y defensa de la salud de la población mediante acciones que inciden sobre los individuos de una comunidad. No están dirigidas a un padecimiento en particular, sino que sirven al bienestar y la salud en general. Como por ejemplo las campañas antitabaco para prevenir el cáncer de pulmón.
- 1.1.2.- La **protección específica de la salud**, como por ejemplo la sanidad ambiental y la higiene alimentaria.
- 1.1.3.- La **quimioprofilaxis**, que consiste en la administración de fármacos para prevenir enfermedades. Como por ejemplo la administración de estrógenos en mujeres menopáusicas para prevenir la osteoporosis.

Según la Organización Mundial de la Salud, uno de los instrumentos de la promoción de la salud y de la acción preventiva es la **educación para la salud**, que aborda además de la transmisión de la información, el fomento de la motivación, las habilidades personales y la autoestima, necesarias para adoptar medidas destinadas a mejorar la salud. La educación para la salud incluye no sólo la información relativa a las condiciones sociales, económicas y ambientales subyacentes que influyen en la salud, sino también la que se refiere a los factores y comportamientos de riesgo, además del uso del sistema de asistencia sanitaria. Como, por ejemplo: no fumar, adoptar estilos de vida saludables como una dieta sana, realizar ejercicio físico diario, etc.

1.2. Prevención secundaria

Las medidas de prevención secundaria están destinadas al diagnóstico precoz de la enfermedad incipiente, sin manifestaciones clínicas. Significa la búsqueda de enfermedades en sujetos aparentemente sanos para detectarlas con la mayor precocidad posible. Principalmente representadas por las acciones de rastreo o detección de la enfermedad, también denominada diagnóstico precoz, cribado, tamizaje o *screening* ⁴.

En la prevención secundaria el diagnóstico temprano, la captación oportuna y el tratamiento adecuado son esenciales para el control de la enfermedad. Por ello, la relevancia de la captación temprana de los casos y el control periódico de la población afecta para evitar o retardar la aparición de las secuelas. Lo ideal sería aplicar las medidas preventivas en la fase preclínica, cuando aún el daño al organismo no es avanzado y, donde aún no se manifiestan síntomas.

Un programa de detección precoz es un programa epidemiológico de aplicación universal o a grupos seleccionados con una mayor probabilidad de padecer una enfermedad en particular, para detectar una enfermedad grave en fase inicial o precoz, con el objetivo de disminuir la tasa de mortalidad y puede estar asociada a un tratamiento eficaz o curativo.

Para poder llevar a cabo un cribado poblacional han de darse unas condiciones predeterminadas, definidas en 1975 por Frame y Carlsón para justificar el *screening* de una patología ⁵:

- Que la enfermedad represente un problema de salud importante con un marcado efecto en la calidad y duración del tiempo de vida.
- Que la enfermedad tenga una etapa inicial asintomática prolongada y se conozca su historia natural.
- Que se disponga de un tratamiento eficaz y aceptado por la población en caso de encontrar la enfermedad en estado inicial.
- Que se disponga de una prueba de cribado rápida, segura, fácil de realizar, con alta sensibilidad, especificidad, alto valor predictivo positivo, y bien aceptada por médicos y pacientes.
- Que la prueba de cribado tenga una buena relación coste-efectividad.
- Que la detección precoz de la enfermedad y su tratamiento en el periodo asintomático disminuya la morbilidad y mortalidad global o cada una de ellas por separado.

La detección de personas sanas como enfermas (*falsos positivos*) es la principal desventaja de los métodos de cribado, al exponer a personas sanas a pruebas complementarias que confirmen o descarten el diagnóstico. Pero no podemos obviar el malestar y/o riesgos del test realizado, el sobrediagnóstico o el diagnóstico de incidentalomas.

1.3. Prevención terciaria

Es el restablecimiento de la salud una vez que ha aparecido la enfermedad. Las acciones de prevención terciaria están enfocadas a la recuperación de la enfermedad, la rehabilitación física, psicológica y social; con el fin de mejorar la calidad de vida de las personas y acelerar la reinserción familiar, social y laboral de las mismas.

En la prevención terciaria son fundamentales el control y seguimiento del paciente, para aplicar el tratamiento y las medidas de rehabilitación. Se trata de minimizar los sufrimientos causados al perder la salud; facilitar la adaptación de los pacientes a problemas incurables y contribuir a prevenir o a reducir al máximo las recidivas de la enfermedad. Por ejemplo: la realización de fisioterapia después de retirar un yeso por fractura.

La prevención terciaria busca reducir el grado de invalidez, las secuelas y la muerte prematura, en el caso de que no se haya logrado una recuperación *ad integrum* del estado previo a la enfermedad.

4. PREVENCIÓN CUATERNARIA

Todo acto médico es capaz de generar daño. Algunos de estos daños son inevitables y se toleran ya que son sobrepasados por los beneficios generados por el mismo acto, como por ejemplo algunos efectos adversos leves de muchos medicamentos. Sin embargo, existe otro tipo de daño que debemos evitar, ya que no existe un beneficio que lo justifique.

Se denomina prevención cuaternaria al conjunto de actividades sanitarias que intentan evitar, reducir y paliar el perjuicio provocado por las intervenciones médicas innecesarias o excesivas del sistema sanitario ⁶.

Aunque todas las actuaciones clínicas buscan un beneficio, ninguna está exenta de riesgo. Es necesario que los profesionales médicos sean conscientes del potencial dañino que tiene nuestra práctica: actividades preventivas, pruebas diagnósticas, medicamentos prescritos o métodos rehabilitadores pueden desencadenar un perjuicio.

No se trata de pretender una práctica médica perfecta y exenta de errores, sino de prevenir aquellos perjuicios que sean evitables y podamos tener siempre presente el principio fundamental del accionar médico: *primum non nocere*. Ante todo, no dañar.

Se evita el daño obviando actividades innecesarias, por ejemplo: suprimiendo dosis redundantes de revacunación antitetánica. Se reduce el daño limitando el impacto perjudicial de alguna actuación, por ejemplo: empleando protectores tiroideos al hacer radiografías dentales. Se palia el daño reparando la salud deteriorada como consecuencia de una actividad médica, por ejemplo: pautando el abandono progresivo de benzodiazepinas en una adicción consecuente al tratamiento del insomnio.

Figura 1: Las actividades preventivas se pueden clasificar en 4 niveles

	Actividades	Objetivo
Prevención 1º	• Promoción y Educación Sanitaria • Protección de la Salud	• Disminuir la Incidencia de la Enfermedad
Prevención 2º	• Diagnóstico Precoz y Tratamiento Oportuno • Limitación del Daño	• Reducir la Prevalencia de la Enfermedad
Prevención 3º	• Tratamiento para Prevención de Secuelas • Rehabilitación física, ocupacional y psicológica	• Mejorar la Salidad de Vida de las Personas Enfermas
Prevención 4º	• Concienciar del Potencial Dañino de la Práctica Médica	• Evitar el Perjuicio Provocado por Intervenciones Médicas

5. EVIDENCIA SOBRE LAS INTERVENCIONES PREVENTIVAS

Todas las acciones de promoción y prevención de la salud deben contar con el respaldo de la evidencia científica ⁷. Los resultados de las intervenciones preventivas son difíciles de interpretar, principalmente por los denominados “sesgo de espera o adelantamiento” y el “sesgo de longitud de tiempo expuesto” ⁸:

- **Sesgo de espera** (*Lead Time Bias*): el diagnóstico de una enfermedad en etapa pre-clínica mediante un programa de cribado permite una identificación de la enfermedad meses o años antes que si el diagnóstico hubiera sido clínico. Por lo tanto, el tiempo “extra” no puede atribuirse tan sólo a que el tratamiento precoz ha mejorado la supervivencia, sino también a que el diagnóstico fue anticipado.
- **Sesgo de longitud de tiempo expuesto** (*Length Time Bias*): los programas de cribado suelen reconocer los casos con una evolución clínica más benigna. Se trata de un sesgo de selección, el rastreo tiene más probabilidad de encontrar tumores de crecimiento lento que rápidos.
- **Sesgo de cumplimiento** (*Compliance Bias*): los programas de diagnóstico precoz atraen a aquellas personas más conscientes del riesgo de la salud y más adherentes a los consejos e indicaciones médicas. Es el efecto del “paciente utilizador saludable” (*Healthy User Effect*). El error sistemático es que los “utilizadores saludables” presentan unas características y comportamientos personales que no son generalizables a toda la población ⁹.

6. CÓDIGO EUROPEO CONTRA EL CÁNCER

El Código Europeo Contra el Cáncer es una iniciativa de la Comisión Europea para informar a los ciudadanos en las medidas que pueden realizar individualmente para reducir el riesgo de desarrollar cáncer. Se considera que podrían llegar a evitar un 50% de las muertes por cáncer en Europa ^{10,11}.

La 1ª edición del *Código Europeo Contra el Cáncer* se redactó en 1987 y fue escrita basándose en 4 pilares fundamentales: evidencia científica, recomendaciones individuales, convenientes y escuetas.

La 4ª edición del *Código Europeo Contra el Cáncer* fue anunciada el 14 de octubre de 2014 por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) y está disponible en las páginas web de la Comisión Europea y la *International Agency for Research on Cancer*. Las justificaciones científicas a las recomendaciones fueron publicadas en las 22 lenguas oficiales de la Unión Europea.

Se crearon diferentes grupos de trabajo: tabaco, dieta, actividad física, nutrición (obesidad y alcohol), medio ambiente (ambientales y farmacológicos), irradiación, infecciosos (infección, vacunas) y diagnóstico precoz de cáncer. Primeramente, se realizó una revisión de la literatura científica para identificar las causas de cáncer y las medidas preventivas. Seguidamente se establecieron 12 recomendaciones que fueron revisadas y corroboradas por un comité científico formado por 14 expertos en cáncer ¹² (**tabla 2**).

6.1. Tabaco

El tabaco es la principal causa individual de cáncer en Europa. Fumar es la forma más dañina de consumir tabaco y la que genera una mayor carga de enfermedades. En la Unión Europea, 3 de cada 10 adultos es fumador ¹³.

La exposición al humo ajeno en casa y en el trabajo produce enfermedades evitables, incluido el cáncer. Con frecuencia, el propio domicilio es un lugar de exposición al humo ajeno. La prevalencia de hogares sin humo oscila del 31% al 90%.

Fumar cigarrillos es causa directa del cáncer en múltiples localizaciones anatómicas: pulmón, laringe, faringe, cavidad oral, esófago, estómago, páncreas, vejiga y cervix. Los fumadores pasivos presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, cáncer de laringe y cáncer de faringe ¹³.

6.2. Dieta, actividad física y masa corporal

La obesidad ha sido relacionada con un mayor riesgo de cáncer de esófago, de colon, de vesícula biliar, de páncreas, de mama en mujeres postmenopáusicas, de endometrio, de ovario, renal y de próstata. Entre un 4% y un 38% de estos tumores son atribuibles al sobrepeso ¹⁴. Se recomienda un índice de masa corporal de entre 18,5 y 24,9.

Un porcentaje importante de la población adulta no realiza ejercicio físico diariamente. El sedentarismo ha sido relacionado con un aumento del cáncer por la obesidad y por mecanismos independientes ¹⁵. La actividad física se asocia a un menor riesgo de carcinoma de colon, de endometrio y de mama; y en menor consistencia con una disminución en riesgo de cáncer de pulmón, de páncreas, de ovario, de próstata, de riñón y de estómago.

Las dietas ricas en frutas y verduras disminuyen el riesgo de tumores en el área aero-digestiva. Las dietas ricas en fibra disminuyen la aparición de carcinoma de colon y aquellas dietas ricas en azúcares y calorías favorecen la obesidad y el desarrollo de tumores ¹⁶.

Se puede reducir hasta un 18% el riesgo de cáncer evitando los alimentos que favorecen un rápido aumento del peso corporal, como las bebidas azucaradas y la comida rápida, consumiendo alimentos de origen vegetal, limitando el consumo de carne roja y evitando la carne procesada.

6.3. Alcohol

El consumo de alcohol supone la 3ª causa de enfermedad y mortalidad en Europa y es causa de tumores en la cavidad oral, faringe, laringe, esófago, hígado, colorrectal y mama –en mujeres-. Aproximadamente un 10% de los tumores en varones y un 3% en mujeres son atribuibles al consumo de alcohol. El riesgo de cáncer es dosis-dependiente, asociados al acetaldehído, metabolito activo del etanol ¹⁷.

6.4. Exposición a rayos ultravioleta

La piel humana necesita la radiación ultravioleta B para la síntesis de vitamina D, pero tanto la radiación ultravioleta A como la B dañan la piel y a largo plazo pueden producir tumores cutáneos: melanoma, carcinoma basocelular y carcinoma escamoso ¹⁸.

En nuestro entorno, y también en el lugar de trabajo, miles de agentes naturales o artificiales pueden ser cancerígenos. Muchos de ellos son productos químicos. Para reducir la exposición a los cancerígenos es preciso combinar acciones y políticas gubernamentales con acciones y responsabilidades individuales. Es esencial seguir las instrucciones de salud y seguridad en el lugar de trabajo. La exposición ambiental o laboral ha sido relacionada con una mayor incidencia de cáncer de pulmón, tumores cutáneos, carcinoma urotelial de vejiga y mesotelioma, entre otros ¹⁹.

El radón es un gas radioactivo natural presente en la corteza terrestre. Forma parte de la cadena de desintegración radioactiva del uranio. Su forma gaseosa puede entrar en las casas a partir del suelo. Algunas zonas tienen altas concentraciones de radón, en particular las situadas en zonas con más uranio natural en el suelo y piedras. Asimismo, puede estar presente en materiales de construcción y agua.

La exposición al radón aumenta el riesgo de cáncer de pulmón en proporción directa a su concentración en el aire ambiente y a la duración de la exposición. Se estima que en la Unión Europea, aproximadamente 1 de cada 10 casos de cáncer de pulmón se asocian con la exposición al radón ²⁰.

6.5. Lactancia materna

La lactancia materna se asocia con un efecto protector dosis-dependiente del cáncer de mama en mujeres pre- y postmenopáusicas, y un modesto beneficio sobre el cáncer de endometrio y de ovario.

Asimismo, la lactancia materna se ha relacionado con una recuperación más rápida del peso corporal basal antes del embarazo y una menor incidencia de síndrome metabólico ²¹.

6.6. Terapia hormonal sustitutiva

La terapia hormonal sustitutiva está relacionada con el desarrollo de cáncer en el área ginecológica, incluyendo el cáncer de mama. Los mecanismos de carcinogénesis incluyen la respuesta mediada por el receptor de estrógeno y un potencial efecto genotóxico de las hormonas femeninas, así como sus metabolitos o productos producidos por ellos ²².

El riesgo de cáncer de mama se mantiene durante, al menos, 5 años tras su interrupción.

6.7. Vacunación e infecciones

Aproximadamente un 20% de todos los tumores mundiales los producen bacterias, virus y otros agentes infecciosos. Entre las infecciones más importantes relacionadas con cáncer se encuentran las producidas por el virus del papiloma humano (VPH), responsable de gran parte de los carcinomas de cérvix, vulva, vagina, ano, pene y orofaringe. La hepatitis por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) son la causa principal de fibrosis hepática, cirrosis y cáncer. El *Helicobacter pylori* ha sido asociado al cáncer de estómago. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no causa directamente cáncer, pero las personas infectadas por él presentan más riesgo de padecer determinados tumores, como el sarcoma de Kaposi, puesto que su sistema inmunitario está debilitado.

La vacunación es el modo más eficaz de prevenir algunas de estas infecciones. La vacuna del virus de la hepatitis B es efectiva y segura, con una experiencia superior a 30 años. La vacuna del virus del papiloma humano en mujeres es altamente segura y efectiva, con licencia desde 2006 ²³.

6.8.- Cribado

Los programas de diagnóstico precoz han demostrado su eficacia para disminuir la mortalidad por carcinoma colorrectal, cáncer de mama y cáncer de cérvix; así como una disminución en la incidencia de cáncer de cérvix y carcinoma colorrectal.

Tabla 2: Código Europeo Contra el Cáncer ²⁴:

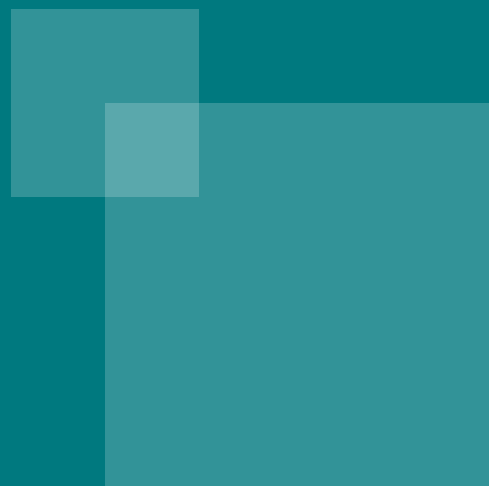
12 consejos para reducir el riesgo de cáncer
No fume. No consuma ningún tipo de tabaco
Haga de su casa un hogar sin humos. Apoye las políticas antitabaco en su lugar de trabajo
Mantenga un peso saludable.
Haga ejercicio a diario. Limite el tiempo que pasa sentado
Consuma saludablemente: - Consuma gran cantidad de cereales integrales, legumbres, frutas y verduras - Limite los alimentos hipercalóricos (ricos en azúcar o grasa) y evite las bebidas azucaradas - Evite la carne procesada; limite el consumo de carne roja y de alimentos con mucha sal
Limite el consumo de alcohol, aunque lo mejor para la prevención del cáncer es evitar las bebidas alcohólicas
Evite una exposición excesiva al sol, sobretodo en niños. Utilice protección solar. No use cabinas de rayos UVA.
En el trabajo, protéjase de las sustancias cancerígenas cumpliendo con las instrucciones de la normativa de protección de la salud y seguridad laboral
Averigüe si está expuesto a la radiación procedente de altos niveles naturales de radón en su domicilio y tome medidas para reducirlos
Para las mujeres: - La lactancia materna reduce el riesgo de cáncer de la madre. Si puede, amamante a su bebé - La terapia hormonal sustitutiva (THS) aumenta el riesgo de determinados tipos de cáncer. Limite el tratamiento con THS
Asegúrese de que sus hijos participan en programas de vacunación contra: - La hepatitis B (en los recién nacidos) - El virus del papiloma humano (en las niñas)
Participe en programas organizados de cribado de cáncer: - Colorrectal (mujeres y hombres) - Mama (mujeres) - Cervicouterino (mujeres)

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Promoción de la Salud Glosario. Organ Mund la Salud. 1998;1–35.
2. Organización Panamericana de la Salud. Herramientas de comunicación para el desarrollo de entornos saludables. OPS; 2006.
3. WHO. WHO The Ottawa Charter for Health Promotion. WHO. World Health Organization; 1986.
4. Saracci R, Wild CP. International Agency for Research on Cancer: the First 50 Years. IARC Publications, editor. Lyon: WHO; 2015. 259 p.
5. Frame PS, Carlson SJ. A critical review of periodic health screening using specific screening criteria. Part 4: selected miscellaneous diseases. *J Fam Pract.* 1975 Aug;2(4):283–9.
6. Gervas J, Gavilan E, Jimenez de Gracia L. Prevención cuaternaria : es posible (y deseable) una asistencia sanitaria menos dañina. *AMF Actual en Med Fam.* 2012;8(6):312–7.
7. Harris R. Overview of screening: Where we are and where we may be headed. Vol. 33, *Epidemiologic Reviews.* 2011. p. 1–6.
8. Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. *Clinical epidemiology: the essentials.* Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 255 p.
9. Friedman GD, Collen MF, Fireman BH. Multiphasic Health Checkup Evaluation: A 16-year follow-up. *J Chronic Dis.* 1986;39(6):453–63.
10. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJL, Ezzati M. Causes of cancer in the world: Comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet.* 2005 Nov 19;366(9499):1784–93.
11. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer.* Nature Publishing Group; 2011 Dec 6;105(Suppl 2):S77–81.
12. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital Heal Stat* 13. 2011;(169):1–38.
13. Leon ME, Peruga A, McNeill A, Kralikova E, Guha N, Minozzi S, et al. European Code against Cancer, 4th Edition: Tobacco and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015 Dec;39:S20–33.
14. Anderson AS, Key TJ, Norat T, Scoccianti C, Cecchini M, Berrino F, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Obesity, body fatness and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39:S34–45.
15. Leitzmann M, Powers H, Anderson AS, Scoccianti C, Berrino F, Boutron-Ruault MC, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Physical activity and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39:S46–55.
16. Norat T, Scoccianti C, Boutron-Ruault M., Anderson A, Berrino F, Cecchini M, et al. European Code Against Cancer 4th edition: diet and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39:s56–66.
17. Scoccianti C, Cecchini M, Anderson AS, Berrino F, Boutron-Ruault M-C, Espina C, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Alcohol drinking and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39:S67–74.
18. Greinert R, de Vries E, Erdmann F, Espina C, Auvinen A, Kesminiene A, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Ultraviolet radiation and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39:S75–83.
19. Espina C, Straif K, Friis S, Kogevinas M, Saracci R, Vainio H, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Environment, occupation and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39:S84–92.
20. McColl N, Auvinen A, Kesminiene A, Espina C, Erdmann F, de Vries E, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Ionising and non-ionising radiation and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39:S93–100.
21. Scoccianti C, Key TJ, Anderson AS, Armaroli P, Berrino F, Cecchini M, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Breastfeeding and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39:S101–6.
22. Friis S, Kesminiene A, Espina C, Auvinen A, Straif K, Schüz J. European Code against Cancer 4th Edition: Medical exposures, including hormone therapy, and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39:S107–19.
23. Villain P, Gonzalez P, Almonte M, Franceschi S, Dillner J, Anttila A, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Infections and Cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39:S120–38.
24. WHO. Código Europeo contra el Cáncer. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC). Comisión Europea: Doce formas de reducir el riesgo de cáncer [Internet]. Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer. 2016 [cited 2017 May 8]. Available from: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/>



PREVENCIÓN PRIMARIA; FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER



Capítulo 4.

TIPOS DE FACTORES DE RIESGO, LA IMPORTANCIA DE CONOCERLOS

CARMEN BEATO ZAMBRANO

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. U. Virgen Macarena. Sevilla.

MARILÓ MEDIANO RAMBLA

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. U. Virgen Macarena. Sevilla.

JAVIER PÉREZ ALTOZANO

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica H. Virgen de los Lirios. Alcoy.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer supone ya la primera causa de mortalidad en la mayoría de países industrializados y su incidencia es creciente; así para 2030 se calcula que pueda afectar a uno de cada dos individuos. En su etiología colaboran factores de riesgo ambientales y genéticos siendo los ambientales la causa en más del 90% de los casos. Además, se ha descrito que mediante la modificación de ellos se previene el cáncer en más del 50% de los casos. Ante este reto se han definido diversas estrategias para fomentar los hábitos de vida saludable y la Prevención Primaria. En este tema vamos analizar someramente los principales factores de riesgo en el desarrollo del cáncer y su importancia relativa en determinados tipos de cáncer.

2. FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES O EXÓGENOS

Una primera categoría engloba aquellos factores de riesgo teóricamente modificables por intervenciones humanas siendo estos agentes causantes de la mayoría de los cánceres. Los más importantes están recogidos en el Código Europeo contra el Cáncer, informe público sobre recomendaciones de prevención que se elaboró en 1987 por la UE con el fin de conseguir el descenso en incidencia y mortalidad europea. Ha sido modificado varias veces y su versión actualizada, la tenemos disponible en el material adjunto y enlaces de interés. La modificación de estos factores, mediante la prevención primaria, desempeña un papel clave para reducir la incidencia y cambiar las tendencias y patrones de mortalidad de los tumores malignos.

2.1. Tabaco

El tabaco es el factor exógeno modificable más importante en el desarrollo del cáncer siendo responsable del 30% de la mortalidad por neoplasias. El riesgo del fumador para desarrollar la enfermedad es 10-20 veces superior al no fumador, estando relacionado con el grado de exposición: número de paquetes consumidos, la duración y el tipo de inhalación. El mecanismo de carcinogénesis está ampliamente estudiado considerándose un escenario multinivel dado que en el humo del tabaco se encuentran más de 4000 químicos conocidos que colaboran en el desarrollo de las neoplasias siendo los más de más relevancia la nicotina y los hidrocarburos aromáticos policíclicos.

El consumo de tabaco está además relacionado con otras enfermedades no tumorales como patologías cardiovasculares y enfermedades pulmonares obstructivas, conociéndose que la expectativa de vida de un fumador es aproximadamente 8 años menos frente a los no fumadores. Es por ello que se considera el principal causante en coste por año de vida perdida, calculándose que la mitad de los fumadores que iniciaron el hábito en la juventud acabarán falleciendo por causas directas del tabaco. Con respecto a las neoplasias, el 80% de los cánceres de pulmón en hombres y el 60% en mujeres son atribuibles al consumo de cigarrillos y el 90% de los cánceres de esófago, laringe y de cavidad oral.

2.2. Alimentación, obesidad y sedentarismo

Evitar la obesidad, realizar actividad física y consumir diariamente verduras y frutas, limitando el consumo de alimentos que contengan grasa animal; son los puntos 3,4 y 5 del Código Europeo. Su desarrollo en profundidad tendrá lugar en los temas 7 y 8.

Desde hace más de 30 años, se conoce que la incidencia del cáncer de mama, colorrectal, próstata, endometrio, ovario y pulmón es mucho más frecuente en los países desarrollados (Europa, Norteamérica y Australia), siendo marcadamente menos incidente en países en desarrollo de Asia y África. Por contra, algunos tumores digestivos (estómago, hígado) presentan mayor incidencia

en Centro y Sudamérica, África y Asia. Un factor ambiental primordial, hoy ampliamente reconocido como un determinante mayor en la incidencia de cáncer, es la dieta. Numerosos estudios epidemiológicos en los últimos 20 años han tratado de esclarecer la relación entre los componentes dietéticos y el desarrollo de cáncer.

El consumo de **verduras y frutas** se ha asociado con una reducción del riesgo de los cánceres de faringe, laringe, pulmón, esófago, estómago y cervix. Las verduras parecen además proteger del cáncer colorrectal. La **sal, las conservas y los ahumados** se han asociado con un riesgo aumentado de cáncer gástrico. El consumo de pescado salado al estilo chino está específicamente asociado con el riesgo aumentado de cáncer nasofaríngeo en el sudeste asiático. Estudios epidemiológicos apoyan la existencia de una asociación específica entre el consumo de **carne** y el riesgo de cáncer colorrectal. Esta asociación es más consistente con la carne roja y la procesada. Entre los micronutrientes, los resultados de los estudios epidemiológicos han mostrado menor nivel de evidencia. Niveles bajos de **beta-carotenos** se han asociado con un mayor riesgo de cáncer de pulmón. Una baja ingesta dietética de **vitamina C** se ha asociado con un aumento del riesgo de cáncer faríngeo y esofagogástrico. El riesgo de cáncer de próstata parece estar incrementado por elevadas ingestas de **calcio** (2000 mg/día), mientras que consumos más moderados (700 mg/día) parecen disminuir la recurrencia de adenomas colorrectales^{1,2}.

La obesidad provoca el desarrollo de enfermedades crónicas como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer¹. Puede relacionarse con hasta un 20% del total de cánceres, principalmente cáncer de colon, de mama en postmenopáusicas, de endometrio, de esófago y renal. Respecto a la actividad física hay que resaltar que el 55% de la población española es sedentaria sin realizar ningún tipo de actividad física; este sedentarismo provoca a su vez obesidad y otros problemas de salud añadidos, pero se ha demostrado que la actividad física per sé induce una reducción de riesgo de varias neoplasias (mama, colon, próstata y endometrio).

2.3. Consumo de alcohol

El consumo de alcohol se estima como la causa del 3% de los cánceres. La relación de su consumo diario es lineal con el aumento de riesgo de presentar neoplasias de cavidad oral, faringe, laringe, esófago y hepatocarcinoma. Este efecto puede ser directo como tóxico o bien indirectamente asociado al tabaco con efecto sinérgico, o induciendo deficiencias naturales, hormonales, inmunológicas.

El mecanismo de carcinogénesis no es conocido con tres hipótesis propuestas: a) químicos presentes diferentes al etanol (N-nitrosaminas) con efectos carcinogénicos, b) acción solvente que permita mejorar la absorción de otros carcinógenos, c) Efecto carcinógeno del acetaldehído, el mayor metabolito del alcohol.

A nivel mundial, la media de consumo anual ronda los 4 litros de alcohol al año (9g/día) siendo el consumo más elevado en los países desarrollados y en torno a 12 litros/año en el Sur de Europa. La reducción del consumo de alcohol supone una reducción en la mortalidad por cáncer de hasta un 10% y una prevención del 20% de los casos, lo que supera el escaso beneficio descrito con consumos bajos en la prevención de enfermedades cardiovasculares. Además, la asociación de alcohol y tabaco multiplican el riesgo, por lo que una persona con ambos hábitos presenta un riesgo de cáncer de 10-100 veces mayor que un no fumador ni bebedor. Es por ello que se recomienda según el Código Europeo limitar el consumo diario de alcohol a dos consumiciones para los hombres y una para las mujeres, definiendo consumición, según la OMS, como unidad de bebida estándar de 10-12g de alcohol puro (200 ml de cerveza, 100 ml de vino, 25 ml de whisky).

2.4. Exposición al sol

La radiación solar, y específicamente su componente ultravioleta, es el principal causante del melanoma maligno cutáneo y del cáncer de piel no melanocítico, debido al daño sobre el ADN que es capaz de provocar. La intensidad de la radiación solar terrestre es variable según la geografía, la hora del día y otros muchos factores. El nivel de exposición solar de la piel depende de parámetros culturales, comportamientos sociales, vestimenta, posición del sol y del cuerpo. Se han realizado escasas mediciones de exposición personal a la radiación solar.

El riesgo de cáncer espinocelular y basocelular parece estar relacionado con la exposición solar acumulada durante toda la vida. Dicho tipo de exposición parece aumentar también el riesgo de melanoma maligno, pero exposiciones intensas y repetidas (con quemaduras agudas) podrían ser todavía más peligrosas que la exposición solar acumulada en el caso de este último. Las lámparas de bronceado artificial están reconocidas y clasificadas como un carcinógeno humano, con un aumento del 75% del riesgo de desarrollar melanoma en aquellas personas que hicieron uso de ellas antes de los 35 años.

No existen recomendaciones especiales para poblaciones de alto riesgo. La recomendación general es la de limitar el tiempo de exposición solar, usar gafas y ropa protectora, así como crema protectora homologada. Estos hábitos deben iniciarse en la infancia y adolescencia. La Organización Mundial de la Salud (OMS) desaconseja el uso de cabinas de bronceado artificial antes de los 18 años^{1,3}.

2.5. Carcinógenos ambientales y ocupacionales

Actualmente, se tiene evidencia de carcinogenicidad humana de 25 agentes químicos, grupos o combinaciones (Tabla 1). La mayoría de exposiciones a estos productos son ocupacionales. Mientras que algunos de estos agentes (asbestos, cristales de sílice, metales pesados) todavía se encuentran en muchos lugares de trabajo de numerosos países, otros han sido eliminados progresivamente y únicamente tienen interés histórico (gas mostaza, 2-naftilamina).

Tabla 1. Compuestos químicos clasificados como carcinógenos humanos (Grupo 1 de International Agency for Research on Cancer, IARC) cuya exposición es fundamentalmente ocupacional.

Compuesto químico	Órgano / Cáncer	Industria / Uso
4-Aminobifenil	Vejiga	Fabricación de caucho
Arsénico y compuestos	Pulmón, Piel	Vidrio, metales, pesticidas
Asbestos	Pulmón, pleura y peritoneo	Aislamiento, filtros, textiles
Benceno	Leucemia	Disolventes y combustibles
Bencidina	Vejiga	Tintes, pigmentos
Berilio	Pulmón	Industrial Aeroespacial metales
Clorometilo	Pulmón	Industria química
Cadmio	Pulmón	Tintes, pigmentos
Eterclorometilo metilo	Pulmón	Industria química
Cromo	Cavidad nasal, pulmón	Chapados, tintes, pigmentos
Carbón	Piel, pulmón, vejiga	Construcción, combustibles
Oxido Etileno	Leucemia	Industria química
Aceites minerales	Piel	Lubricantes
Gas mostaza	Faringe, pulmón	Conflictos bélicos
2-naftilamina	Vejiga	Tintes, pigmentos
Níquel	Cavidad nasal, pulmón	Metalurgia, aleaciones
Aceites de pizarra	Piel	Lubricantes, combustibles
Sílice	Pulmón	Minería, fundiciones
Hollín	Piel, pulmón	Pigmento
Vapores de ácido sulfúrico	Laringe, pulmón	Metales, baterías
Asbesto	Pulmón	Papel, pintura
Tetraclordibenzo-paradioxina	Múltiples órganos	Contaminantes
Vinilo	Hígado	Plásticos
Polvo de madera	Cavidad nasal	Industria maderera

En muchas ocasiones, es posible asociar el riesgo aumentado de cáncer con un grupo de agentes o con un ambiente laboral determinado (Tabla 2). El agente responsable puede estar bien establecido o puede conocerse el riesgo aumentado de un tipo de cáncer particular sin haberse llegado todavía a identificar un carcinógeno concreto.

Tabla 2. Industrias y actividades laborales clasificadas como carcinógenos humanos por la IARC.

Industria / Actividad	Órgano / Cáncer (entre paréntesis, sospecha)
Grupo I (probado)	
Aluminio	Pulmón, vejiga
Auramina	Vejiga
Calzado	Cavidad nasal, leucemia
Gasificación de carbón	Piel, pulmón, vejiga
Coque	Piel, pulmón, riñón
Mobiliario	Cavidad nasal
Minas de hematites con exposición a radón	Pulmón
Hierro y acero	Pulmón
Isopropanol	Cavidad nasal
Magenta	Vejiga
Pinturas	Pulmón
Industria de la goma	Vejiga, leucemia
Grupo 2A (probable)	
Vidrio	(Pulmón, estómago)
Peluquerías	(Vejiga, pulmón)
Insecticidas no arsénicos	(Pulmón, mieloma)
Refinería del petróleo	(Leucemia, pulmón)
Grupo 2B (posible)	
Carpintería	(Cavidad nasal)
Limpieza en seco	(Vejiga, esófago)
Industria del textil	(Cavidad nasal, vejiga)

La polución medioambiental hace referencia a una serie de contaminantes detectados en el aire, el agua y el suelo. Los contaminantes carcinogénicos para los que se dispone de más información incluyen los asbestos no ocupacionales (mesotelioma, cáncer de pulmón); compuestos tóxicos en el aire urbano y en interiores (cáncer de pulmón), pesticidas, sub-productos de combustión y tóxicos industriales en el suelo; así como sub-productos de la cloración y otros contaminantes en el agua potable (cáncer de pulmón, vejiga, estómago y piel). El lugar de residencia (entorno rural o urbano) y la relación con fuentes industriales de emisión son también factores a tener en cuenta. La legislación vigente en el uso de estos carcinógenos se renueva y actualiza de forma constante, aunque posteriormente se aplica de forma desigual, en función del grado de desarrollo de los países^{4,5}.

2.6. Agentes infecciosos

El 18% de las causas de cáncer a nivel mundial se relacionan con las infecciones, siendo una de las etiologías de mayor relevancia. Más de 2000 millones de personas a nivel mundial presentan serología positiva para VHB con 350 millones de portadores crónicos. Se estima que las personas con anticuerpos positivos tienen un 20% más de riesgo de desarrollar una neoplasia hepática que los no portadores, y que 67% de los casos de hepatocarcinoma se relacionan con infección crónica por virus de la Hepatitis B. En cuanto a la Hepatitis C, el riesgo de neoplasia es del 20% con respecto a los no portadores, atribuyéndose el 25% de los casos de hepatocarcinoma a VHC.

Por otro lado, existen Virus del Papiloma humano (16, 18, 31 y 45) que se consideran de alto riesgo de carcinogénesis y aumentan el riesgo de desarrollo de neoplasias de cuello de útero. La familia herpes-virus, concretamente el serotipo 8, se ha descrito su presencia en el 90% de los sarcomas de Kaposi y en algunos casos de linfomas difusos y enfermedad de Castleman. Por su parte, el *Helicobacter Pylori* se encuentra presente en el 50% de la población de los países desarrollados, siendo causa de gastritis y úlceras pépticas. Su no erradicación se relaciona con el desarrollo de neoplasias gástricas asociado a otros factores.

El control y tratamiento de estas infecciones mediante vacunas, antiretrovirales o antibióticos, reduce significativamente la posibilidad de que induzcan la aparición de un proceso neoplásico. Paradigmáticas son la vacunación frente a la hepatitis B y la reciente vacunación contra el VPH. El resto de medidas de control que eviten el contagio brindan una oportunidad preventiva de la progresión de la infección y por tanto de la posible neoplasia inducida.

2.7. Fármacos

Determinados fármacos reconocen sus efectos carcinogénicos como acontecimientos adversos siendo muchos de ellos retirados de comercialización. Sin embargo, algunos son necesarios para el tratamiento de enfermedades malignas siendo el beneficio para la cura o el control de enfermedad superior a los riesgos. Entre ellos podemos referir a algunos antineoplásicos como la dacarbazina, que produce daño sobre el DNA mediante reacción química o el etopósido que interviene en la replicación del ADN para producir el daño genético. Es de suma importancia el correcto y justo manejo de estos fármacos para minimizar el riesgo de segundas neoplasias.

2.8. Radiación

La radiación natural o generada de manera artificial genera energía en forma de ondas electromagnéticas siendo inevitable la exposición a ellas. A nivel celular, la radiación tiene efecto biológico dependiendo de la intensidad de irradiación, la energía del fotón y de la cantidad de energía absorbida. Es la radiación de alta frecuencia, o electromagnética, y más característicamente la radiación X y Gamma, las que producen fotones de suficiente energía para producir ionización y generar, por consiguiente, roturas de los enlaces químicos. Su uso para el diagnóstico y tratamiento médico es fundamental para el abordaje de los pacientes y tratamiento de múltiples neoplasias. Es por ello que, de manera reglada, la Comisión Internacional Europea de Protección Radiológica limita la exposición a 1mSv al año en la población general y a 100mSv a los 5 años en los profesionales.

3. FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES O ENDÓGENOS

Son los factores biológicos y genéticos; sexo, edad, raza, altura, alteraciones genéticas y existencia de enfermedades predisponentes.

3.1. Sexo

En general, es más frecuente en el sexo masculino frente al sexo femenino (55% vs 45%), aunque tienden a equipararse. La mortalidad sigue siendo significativamente mayor en el sexo masculino (60%)⁶.

3.2. Edad

Aunque hay tumores frecuentes en la juventud (seminomas, linfomas, etc.) o con curvas bimodales, en general puede decirse que el cáncer aumenta con la edad, siendo su máxima incidencia entre los 65-75 años. El progresivo envejecimiento de la población está contribuyendo, en parte, al aumento de la incidencia de cáncer. Los patrones de edad de algunos tumores están cambiando en los últimos años, como ocurre por ejemplo en el cáncer de mama.

3.3. Altura

La talla alta se ha asociado a mayor riesgo de cáncer^{7,8}.

3.4. Alteraciones genéticas

La identificación de las alteraciones genéticas que predisponen a los síndromes hereditarios de cáncer, junto al conocimiento de sus implicaciones clínicas, ha convertido el análisis genético en un estudio habitual. Se trata de un avance hacia la medicina predictiva y preventiva, cuya aplicación clínica es compleja y exige un abordaje multidisciplinar.

El cáncer se considera una enfermedad genética esporádica, excepcionalmente hereditaria. Se origina por fallos endógenos en los procesos celulares (heredados o adquiridos) o por agentes externos: químicos, físicos (asbesto, radiaciones ionizantes, etc.) o virus (virus del papiloma humano y cáncer de cérvix, etc.). Un 70–80% de los tumores son esporádicos. Tan sólo en un 5 o 10% de los casos se puede identificar una alteración genética heredada que justifique la aparición de la enfermedad, aunque en un 15-20% de las familias existe una agregación familiar (figura 1).

El proceso de formación de un tumor consiste en la acumulación de múltiples alteraciones en el genoma de las células que forman dicho tumor. Existen dos posibles conjuntos de alteraciones genéticas: cambios en la secuencia del ADN y cambios epigenéticos que afectan a la expresión de genes. A nivel de secuencia pueden ser deleciones de regiones cromosómicas, que implican pérdida de genes que pueden estar relacionados con la regulación negativa del ciclo celular, como es el caso de los genes supresores de tumores; mutaciones génicas que pueden activar o inactivar distintas proteínas; amplificaciones génicas que conllevan la sobreexpresión de genes específicos; e incluso, pérdidas y ganancias de cromosomas enteros. En cuanto a alteraciones epigenéticas nos encontramos con el silenciamiento de genes causado por hipermetilación de las islas CpG localizadas en sus promotores, como es caso de p16^{INK4a}, el gen MLH1 o el gen BRCA1. Cuando estas alteraciones se encuentran en las células de la línea germinal se transmiten a la descendencia.

Los principales síndromes de cáncer hereditario son: cáncer de mama y ovario hereditario, cáncer de colon no polipósico o síndrome de Lynch y poliposis adenomatosa familiar (tabla 3)⁹.

Tabla 3. Principales síndromes de cáncer hereditario.

SÍNDROME	GENES	TIPO DE CÁNCER
Cáncer de mama y ovario	BRCA 1, BRCA 2	Mama, ovario, próstata.
Cáncer de colon no polipósico	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Colon, páncreas, vía biliar, intestino delgado, endometrio, ovario, uréter, pelvis renal.
Poliposis adenomatosa familiar	APC	Colon, tumores desmoides, hepatoblastoma, tiroides, cerebro, páncreas, vía biliar, adrenal, osteomas.
Síndrome de Li Fraumeni	P53	Sarcoma, mama, cerebro, adrenal.
MEN 1	RET	Adenomas, paratiroides, TNE, tumores pituitarios.
MEN 2A/2B	RET	Hiperparatiroidismo primario, feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides.
Síndrome de melanoma familiar	CDKN2A	Melanoma, páncreas.
Síndrome de Von Hippel Lindau	VHL	Riñón, hemangioblastoma, SNC, quistes renales.
Síndrome de cáncer gástrico	E-cadherina 1	Gástrico

3.5 Enfermedades predisponentes o preneoplásicas

Son enfermedades benignas, pero con tendencia a la displasia y atipia, por tanto, con alto poder de malignización en respuesta a distintos estímulos. Algunas de las más conocidas son: hiperplasia atípica mamaria o carcinoma in situ mamario, gastritis atrófica, cervicitis crónica, tiroiditis, poliposis laríngea, nevus cutáneo atípico, hepatitis crónica vírica o cirrosis, criptorquidia, etc.

4. OTROS FACTORES

Son factores de riesgo para el cáncer pero que no se pueden incluir en los dos puntos anteriores ya que en algunos aspectos son modificables y en otros no.

4.1 Factores reproductivos y hormonales

Existe una elevada evidencia acerca del rol que las hormonas esteroideas sexuales (andrógenos, estrógenos y progestágenos) tienen en el desarrollo del cáncer de próstata, mama, endometrio y ovario.

La nuliparidad o el primer parto a una edad tardía son factores de riesgo en común para el cáncer de mama, ovario y endometrio. La menarquia precoz y la menopausia tardía incrementan el riesgo de cáncer de mama, mientras que la lactancia tiene un efecto protector. Por tanto, estas observaciones sugieren que alteraciones en el metabolismo de los esteroides sexuales endógenos, especialmente la síntesis ovárica de las hormonas sexuales, pueden ser un determinante de riesgo para cada uno de estos tres tipos de cáncer femeninos.

La composición de los anticonceptivos orales se ha modificado sustancialmente en las últimas décadas, con la reducción de la potencia y dosis de los estrógenos, la adición de diferentes progestágenos y la introducción de las píldoras bi y trifásicas. El riesgo de desarrollar cáncer de mama por toma de anticonceptivos es controvertido y parece que se limita a la toma de compuestos antiguos a dosis altas o en mujeres con alto riesgo familiar. La toma de anticonceptivos orales disminuye el riesgo de cáncer de ovario y endometrio en torno al 50% y dicha reducción de riesgo parece mantenerse durante 5-10 años tras el cese de su toma. Por el contrario, se ha sugerido que el tratamiento prolongado de anticonceptivos (más de 5 años) actuaría como cofactor que elevaría el riesgo para cáncer de cérvix en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano.

El uso de la terapia hormonal sustitutiva en las mujeres menopáusicas ha disminuido en las últimas décadas, con una evolución paralela de la dosis de estrógenos utilizada y las formas de administración. Con las posologías actuales, se ha detectado un pequeño aumento en el riesgo de cáncer de mama, que parece desaparecer tras varios años del cese de la terapia. También existe un incremento en el riesgo de cáncer de endometrio, pero no así en el de ovario.

Las conclusiones sobre si la exposición extrínseca o endógena a testosterona favorece el desarrollo del cáncer de próstata son controvertidas^{1, 10}.

4.2 Factores socioeconómicos

Son los factores que abarcan el medio físico-social del sujeto y el sistema sanitario que le da cobertura. Son factores poco modificables desde un punto de vista clínico, aunque fundamentales en planificación de políticas sociales y sanitarias. Los factores más relevantes son el nivel socioeconómico, el lugar de nacimiento, la educación sanitaria, el nivel cultural y el grado de cobertura sanitaria. La incidencia del cáncer es mayor en los países desarrollados donde se registra el 70% de los casos, debido al estilo de vida occidental (sedentarismo, alimentación, laboral, etc.), sin embargo, la mortalidad es mayor en Europa del Este y Asia. Lo que sí parece claro es que los países emergentes, a la vez que elevan su nivel de industrialización, elevan la incidencia de la enfermedad. La globalización implica que las cifras aumenten con rapidez en los países subdesarrollados, a lo que habría que añadir la falta de recursos para prevención en estas zonas. Queda claro que la prevención primaria es la forma más eficaz de prevenir el cáncer, pero que es hoy en día más importante si cabe en los países pobres, tal como se describe en varias publicaciones de Lancet^{4,5}.

No obstante, dentro de un país desarrollado como España, existen diferencias en función del nivel socioeconómico de distintas zonas, encontrándose altas incidencias de determinados tumores en áreas con nivel sociosanitario y económico deprimido, debido a los hábitos de vida poco saludables de la población (un ejemplo podría ser el cáncer de pulmón en zonas de costa y rurales de Huelva, Sevilla y Cádiz).

5. CONCLUSIONES

El conocimiento de estos factores es básico en nuestra responsabilidad de prevención y mejora de nuestro entorno sanitario. La mayoría de los casos de cáncer podrían evitarse con medidas sencillas. Básicamente 3 medidas resolverían el problema: evitar el consumo de tabaco y de alcohol, evitar la obesidad y el sedentarismo y realizar una alimentación equilibrada.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Stewart BW, Kleihues P. World Cancer Report 2003.
2. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC: AICR, 2007.
3. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* 2007; 120:1116.
4. Tomatis L, Aitio A, Day NE, Heseltine E, Kaldor J, Miller AB, Parkin DM, Riboli E, eds (1990) Cancer: Causes, Occurrence and Control (IARC Scientific Publications, No. 100), Lyon, IARCPress
5. Harvard Center for Cancer Prevention (1996) Harvard report on cancer prevention. Causes of human cancer. Environmental pollution. *Cancer Causes Control*, 7 Suppl 1: S37-S38.
6. Sex and gender specific disparities in colorectal cancer risk. Sung-Eun Kim et al. *World J Gastroenterol* 2015;21(17):5167-75
7. Height, body mass index, and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. Schouten LJ, Rivere C, Hunter DJ, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Apr;17(4):902-12
8. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. Green J, Cairns BJ, Casabonne D, et al. *Lancet Oncol* 2011 Aug;12(8):785-94
9. <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/consejo-genetico>
10. IARC (1998) Hormonal Contraception and Post- Menopausal Hormonal Therapy (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 72), Lyon, IARCPress.

Capítulo 5.

TABAQUISMO

DIEGO MÁRQUEZ MEDINA

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica H. U. Miguel Servet de Zaragoza.

IRENE TORRES RAMÓN

Médico Interno Residente. Servicio de Oncología Médica H. U. Miguel Servet de Zaragoza.

ANA NUÑO ALVES

Médico Interno Residente. Servicio de Oncología Médica H. U. Miguel Servet de Zaragoza.

ÁNGEL ARTAL CORTÉS

Jefe de Sección. Servicio de Oncología Médica H. U. Miguel Servet de Zaragoza.

SARA GOMARA DE LA CAL

Médico Interno Residente. Servicio de Neumología. H. U. Miguel Servet de Zaragoza.

1. TABAQUISMO. CONCEPTO

Se entiende por tabaquismo el consumo de productos derivados del tabaco para fumar, chupar, masticar o esnifar y la adicción a la nicotina, un potente alcaloide psicoactivo, que contiene.

El consumo de tabaco (*Nicotiana tabacum*) se originó en Sudamérica milenios antes de nuestra era y viajó a Europa con el Descubrimiento. Sin embargo, no fue hasta su producción masiva en la Revolución Industrial y su libre distribución en la I Guerra Mundial cuando se convirtió en un “hábito epidémico”. Popularizado el consumo de cigarrillos por los medios se extendió la “pandemia” y, hoy, el tabaquismo es considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) la principal causa de muerte evitable en el mundo, al desarrollar o empeorar múltiples enfermedades cardiovasculares, respiratorias, degenerativas y tumorales^{1,2}.

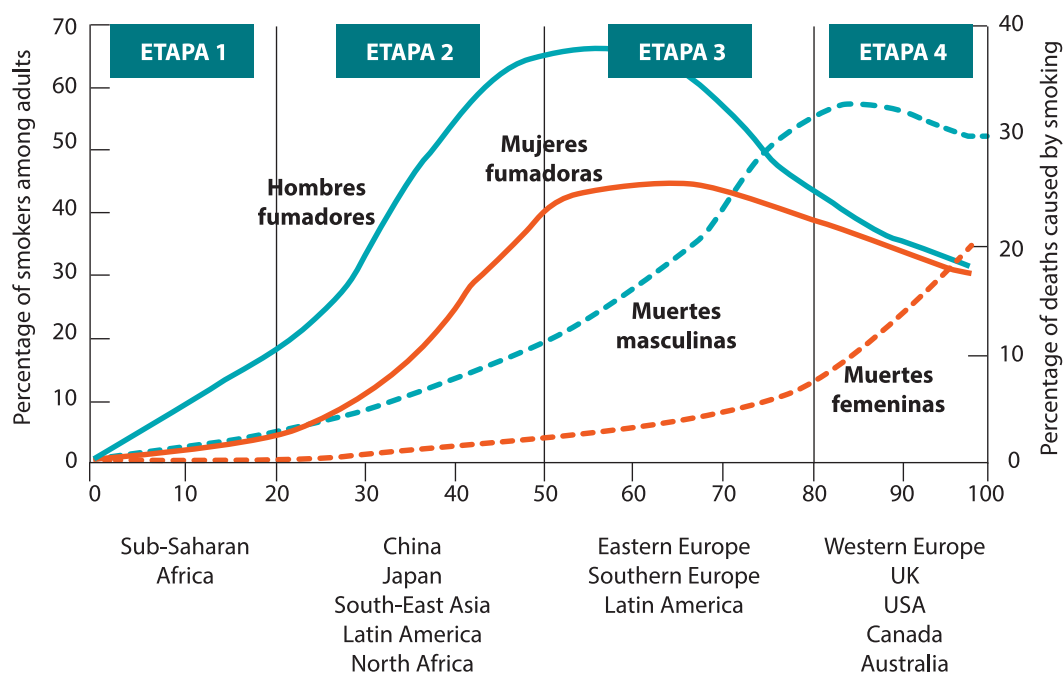
Las políticas de prevención anti-tabaco se han convertido en una de las prioridades de los sistemas desarrollados de salud^{1,2}.

2. EPIDEMIOLOGÍA

Salvo excepciones, el cigarrillo es la forma más común de consumo y su venta es legal en todo el mundo. Un tercio de su población mayor de 15 años fuma, pero el perfil de fumadores en las distintas áreas geográficas cambia según el momento y el sexo (Figura 1). A partir de 1930, el tabaquismo se extiende de países muy desarrollados, a desarrollados, en vías de desarrollo y subdesarrollados, en función del interés de la industria. Al limitarse en algunos países su venta y consumo, primero se estanca y luego se reduce la prevalencia de fumadores, con un desfase de 15-30 años en las curvas de tabaquismo femenino. Simultáneamente aumenta, primero en hombres y luego en mujeres, la prevalencia en países menos desarrollados hacia donde se dirige el mercado.

La OMS estima que en el mundo fuman 1300 millones de varones (35% en países desarrollados y 50% en desarrollo) y 250 millones de mujeres (22% y 9%, respectivamente), y más de la mitad se inician en la adolescencia (80% en países en desarrollo). Prevenir el consumo de mujeres y menores en países menos desarrollados es clave para frenar la epidemia¹⁻⁴.

Figura 1. Evolución historia del tabaquismo según sexo, momento histórico y localización geográfica. Cortesía del Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo.



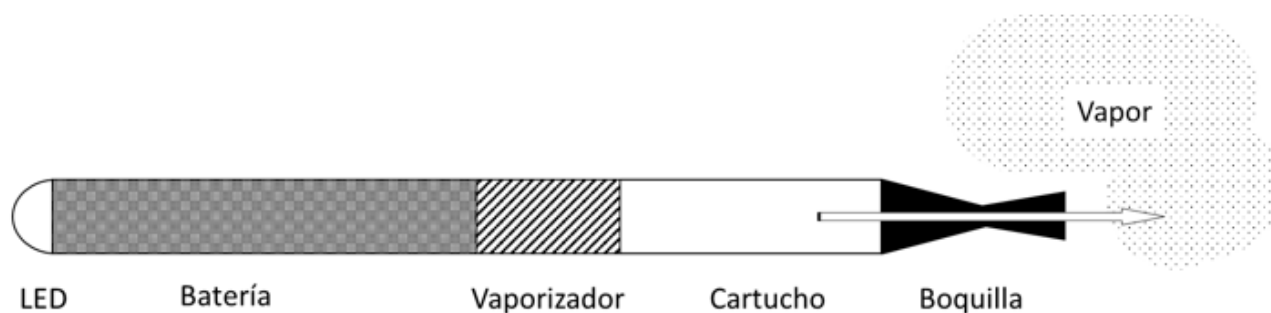
En el siglo XX, el tabaquismo produjo cien millones de muertes. Hoy, se estima responsable de seis millones de muertes anuales, que aumentarán a ocho hacia 2030 y a más de mil millones a finales del siglo XXI, siendo factor de riesgo asociado en siete de las ocho primeras causas de muerte en el mundo. La mitad de los fumadores muere en relación al consumo, con más frecuencia entre 35-69 años, con una reducción en su expectativa de vida de 2-3 años si fuman 10 cigarrillos/día, 5-7 años por 20 cigarrillos/día y 8-10 años si fuman 40 cigarrillos/día. En España, cada año mueren más de 50.000 personas debido al consumo de tabaco, más que por los accidentes de tráfico y el consumo de todas las drogas ilegales juntas³⁻⁵.

3. COMPOSICIÓN Y FORMULACIONES DEL TABACO. TABAQUISMO PASIVO

Aunque todas las formulaciones y tipos de administración tabáquica son perjudiciales, su consumo en forma de cigarrillos es el más nocivo, por encontrarse en el humo numerosos tóxicos que incluyen nicotina, un alcaloide muy adictivo, componente natural del tabaco, monóxido de carbono, alquitrán, sulfatos, sustancias radioactivas, irritantes y múltiples carcinógenos, como las aminas y los hidrocarburos aromáticos. Entenderemos por ingredientes todos los componentes del cigarrillo, emisiones los productos que capta el fumador y exposición la parte de emisiones que absorbe. Las emisiones son lo que principalmente se regula, aunque los ingredientes también lo estén¹⁻⁶.

En los últimos años se han comercializado cigarrillos electrónicos⁷ con un depósito líquido que contiene nicotina en solución de propilenglicol o glicerina y un calentador que la vaporiza para inhalar en diferente cantidad. Muchos están diseñados asemejando cigarrillos convencionales y simulan el acto de fumar un vapor no procedente de la combustión para el que se ha acuñado el término vapear o vaporar (Figura 2).

Sin embargo, este vapor no es inocuo. Produce los efectos tóxicos de la nicotina y contiene numerosos carcinógenos, aunque carece de alquitrán o monóxido de carbono. No bien cuantificadas, este vapor produce alteraciones similares a las del tabaco y afecta a otros si se respira en ambientes cerrados. Su consumo es más frecuente entre fumadores habituales y jóvenes con mayor nivel educativo e ingresos. Aunque se presenta como un método para dejar de fumar, no existen datos que lo confirmen y existe el riesgo de desarrollar dependencia a la nicotina y empezar a fumar. Se ha reclamado para ellos una regulación similar a la del tabaco. En España, su uso y publicidad están limitado por la Ley de Medidas Sanitarias 28/2005 de 2014.

Figura 2. Representación esquemática de un cigarrillo electrónico. Cortesía de Ángel Artal.

El consumo de tabaco de liar también aumentó un 30% en los últimos años, por su menor coste y la falsa creencia de que contiene menos aditivos y es menos nocivo. En algunos casos incluso contiene mayores niveles de nicotina, alquitrán y monóxido de carbono y sus consumidores siguen presentando un riesgo aumentado de padecer cáncer de cabeza y cuello y de pulmón.

El tabaquismo pasivo resulta de la exposición a humo exhalado y no inhalado, con mayor concentración de nitrosaminas y benzopirenos, presente en el ambiente y que afecta al 40% de la población en países sin legislación sobre el consumo de tabaco en áreas comunes. A esto hay que sumar el reciente concepto de humo de tercera mano, procedente de los restos del tabaco tras la extinción del cigarrillo y que reaccionan con la polución ambiental adhiriéndose a anejos cutáneos, ropa, muebles, cortinas, muros y superficies, resistiendo la limpieza y la ventilación.

La incidencia de cáncer de pulmón y enfermedades cardiorrespiratorias está significativamente aumentada en fumadores pasivos, especialmente en niños pequeños.

4. COMPLICACIONES NO ONCOLÓGICAS ASOCIADAS AL TABAQUISMO

El mayor riesgo de muerte entre fumadores está asociado al desarrollo de patologías cardiovasculares, respiratorias, degenerativas y tumorales. Revisando las principales enfermedades no oncológicas asociadas al tabaquismo encontramos¹⁻⁶:

- a) Enfermedades pulmonares crónicas: El consumo de cigarrillos origina más del 90% de casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Desde el segundo año de hábito regular, los fumadores presentan alteraciones inflamatorias de las pequeñas vías respiratorias, reversibles si se abandona el consumo. La inflamación crónica inhibe la capacidad de reparación pulmonar y, pasados 20 años, las alteraciones son irreversibles y progresan en función de la intensidad y duración del hábito. Esto podría explicar el aumento de la mortalidad por EPOC pese a estabilizarse la causada por otras enfermedades relacionadas con el tabaco.
- b) Enfermedades cardiovasculares: Los consumidores de cigarrillos tienen más probabilidad de presentar aterosclerosis de grandes y de pequeños vasos. En el desarrollo de la enfermedad vascular participan:

- Disfunción endotelial, reduciendo la disponibilidad de ácido nítrico y aumentando la presencia de radicales libres que producen estrés oxidativo, expresión de citocinas pro-inflamatorias y que aumentan la adhesión/agregación celular a la pared.
- Efecto protrombótico, por la liberación endotelial de sustancias coagulantes y reducción de anticoagulantes, la activación plaquetaria y la producción de trombos que generan eventos vasculares agudos.
- Inflamación crónica sistémica, elevando leucocitos y neutrófilos y elevando niveles de proteína C reactiva, interleukina-6 o fibrinógeno.

Todos estos fenómenos producen un deterioro sistémico de la irrigación que se traduce en una mayor incidencia de hipertensión arterial, isquemia tisular, accidentes cerebrovasculares y patología coronaria. La impotencia sexual masculina es un prolegómeno de los problemas generalizados de riego.

El abandono del hábito produce una rápida mejora de la sintomatología, la reducción de riesgo de patología vascular aguda y un mayor éxito de las revascularizaciones o angioplastias. A los 15 años de dejar el hábito, el riesgo coronario es similar al de los no fumadores y la aplicación de medidas antitabaco se ha traducido en una significativa reducción de ingresos vasculares y coronarios agudos en los países desarrollados.

- c) Tabaquismo y embarazo: Fumar cigarrillos eleva el número de complicaciones durante el embarazo. Se ha asociado al embarazo ectópico y parto pretérmino, con una tendencia a aumentar el riesgo de aborto espontáneo. Los hijos de fumadoras tienen más riesgo de presentar crecimiento intrauterino retardado, mortalidad perinatal, muerte súbita, malformaciones congénitas y una tendencia al retraso del desarrollo inicial.
- d) Otros procesos: Fumar aumenta el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 en un 30-40%, favorece la aparición de cataratas y de degeneración macular neovascular y atrófica, acelera la menopausia precoz y la osteoporosis, deteriora la función inmune, incrementa la incidencia de gastritis, úlcera gastroduodenal y esofagitis por reflujo, deshidrata y produce arrugas y envejecimiento de la piel.

5. TABACO Y CÁNCER

Todas las presentaciones del tabaco exponen a carcinógenos cuyo impacto depende de la cantidad y el tiempo de contacto (influidas por edad de inicio, grado de inhalación, tipo de tabaco, forma de fumar, cantidad de alquitrán y nicotina o uso de filtro), así como de la susceptibilidad individual y del tejido. Basten ejemplos como la mayor incidencia de cánceres orales por contacto con tabaco no inhalado o la predisposición femenina a padecer cáncer de pulmón al verse sometidas a tabaquismo pasivo.

Hasta 20 cigarrillos/día, la duración del hábito y la cantidad inhalada aumenta proporcionalmente el riesgo de padecer cáncer de pulmón, vejiga, cavidad oral, esófago y páncreas. Por otra parte, a mayor tiempo de hábito, mayor riesgo de desarrollar cáncer. Sea como sea, el riesgo disminuye al dejar de fumar, especialmente tras los cinco primeros años, asemejándose al del no fumador en 10-15 años.

El tabaco origina el 20-30% de las muertes por cáncer en el mundo, siendo su factor exógeno de riesgo más importante y la primera causa aislada de morbi-mortalidad evitable. En mayor o menor medida, se han relacionado con el tabaco los cánceres de pulmón, cavidad oral, laringe, faringe, esófago, estómago, hígado, páncreas, riñón, uréter, colon, recto, vejiga, cuello uterino, leucemias, hepatoblastoma y leucemia infantil^{1-6, 8, 9}.

- a) Cáncer de pulmón: Es la primera causa de muerte por cáncer (19.4%) para el hombre en 87 países y para mujeres en 26. Fumar aumenta el riesgo de padecer cualesquiera de las histologías de cáncer de pulmón (escamoso, adenocarcinoma, carcinoma de célula grande y microcítico), estando implicado en el desarrollo de 87-91% de los cánceres de pulmón del varón y 57-86% de la mujer.

Cesar el hábito antes de los 30 años evita el 90% de la mortalidad por cáncer de pulmón, presentando los varones que dejaron de fumar a los 30, 40 y 50 años un riesgo de mortalidad por cáncer a 75 años de 2%, 3% y 6%, respectivamente, frente al 16% en los fumadores.

Junto a la exposición, existen variaciones interpersonales en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Los polimorfismos genéticos (p.e. en el *locus* del gen del citocromo P450 o del grupo M1 de genes glutatión-S-transferasa) condicionan éste a través de la metabolización del carcinógeno. En la mujer, aparte de una mayor predisposición a desarrollar cáncer de pulmón, hay una mayor tendencia al adenocarcinoma y una mayor incidencia de la antigua variante bronquioalveolar.

- b) Cáncer de cabeza y cuello: El de cavidad oral es la 8ª causa de mortalidad por cáncer en el mundo. Hay 73000 casos nuevos anuales en Europa con una mortalidad de 28200 (38.6%). La histología más frecuente es la escamosa y los tumores pueden originarse en cualquier estructura.

Tabaco y el alcohol participan en su carcinogénesis. El tabaquismo ha sido identificado como su principal causa, incrementando el riesgo un 3.4% y amplificándose con el del alcohol, que aumenta la permeabilidad mucosa a los carcinógenos, su solubilidad, produce acetaldehído, induce los citocromos CYP2E1, 3A4 y 1A2 (que elevan y activan los metabolitos tóxicos) y reduce la degradación de tóxicos. Suspender ambos consumos, reduciría el 50% de los cánceres de cabeza y cuello a 5 años e igualaría el riesgo con los no fumadores en diez.

- c) Cáncer de vejiga: A nivel mundial, es el 7º más común en hombres y el 17º en mujeres. Su principal factor de riesgo es el tabaquismo. Los fumadores tienen 2.5 veces más probabilidad de padecerlo y su incidencia variará con los cambios en el hábito tabáquico 20-30 años atrás. La disminución del tabaquismo comienza a reducir la incidencia y mortalidad por cáncer de vejiga en regiones desarrolladas, mientras aumenta en economías emergentes. Respecto al sexo, su prevalencia está aumentando en mujeres de países desarrollados. El tabaco ejerce su efecto carcinogénico a través de aminas e hidrocarburos aromáticos que se excretan por el riñón y actúan sobre el sistema urinario.

Dejar de fumar reduce las recaídas y los tumores múltiples vesicales, y aumenta la supervivencia libre de progresión de pacientes intervenidos. Así mismo, reduce el riesgo de cáncer vesical en los primeros 2-4 años, aunque no está claro si en algún momento llega a igualarse con el de no fumadores.

- d) Cáncer de páncreas. Representa la 7ª causa de muerte por cáncer en ambos sexos, con una supervivencia a 5 años menor del 5%. Por ello es básica su prevención. Fumar incrementa un 75% el riesgo de padecer cáncer pancreático, y un 50% en fumadores pasivos. El abandono del hábito, reduce el riesgo a partir de los 10 años y la prevención primaria evitaría un tercio de estos cánceres. De hecho, la mortalidad por su causa está disminuyendo en aquellos países que hace años regularon el consumo de tabaco, aunque otros factores como la obesidad, el sedentarismo, la diabetes y los factores dietéticos también participan en su desarrollo.

6. PRINCIPALES CAMPAÑAS CONTRA EL TABACO

Las políticas anti-tabaco deben plantearse a largo plazo, evitando el acceso al hábito, potenciando el abandono y dificultando la recaída. El Código Europeo Contra el Cáncer del 2014 ya recoge en sus dos primeras recomendaciones “No fumar ni consumir ningún tipo de tabaco” y “Mantener su hogar libre de humo y apoyar las políticas libres de humo en los lugares de trabajo”.

Distintas campañas anti-tabaco se desarrollan desde la iniciativa privada, los gobiernos nacionales y las instituciones internacionales. En el primer grupo destacan procesos legales contra la industria tabacalera para conseguir indemnizaciones o modificar prácticas de legislación como agregar nicotina al tabaco, dirigir publicidad a adolescentes, tergiversarla, patrocinar eventos sociales o investigaciones científicas. Iniciativas nacionales o europeas han prohibido fumar en sitios públicos o cerrados o la publicidad del tabaco y obligado a señalar composición y efectos secundarios. Finalmente, organismos internacionales, como la OMS, investigan y conciencian sobre el efecto perjudicial del tabaco, al tiempo que sugieren políticas y herramientas para luchar contra él. En este sentido destacan sus programas Tabaco y Salud, sus campañas del Día Mundial Sin Tabaco, o los informes científicos y epidemiológicos que provee o su Convenio Marco para el Control del Tabaco, suscrito por múltiples gobiernos.

Conceptos más recientes incluyen:

- La Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible de la OMS insta a priorizar los esfuerzos contra el consumo de tabaco, tratando de reducir a un tercio la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles, incluidas las cardiovasculares, el cáncer y la pulmonar obstructiva crónica.
- La labor “ambiental” de los planes integrales anti-tabaco, reducen el empobrecimiento sanitario de algunos países, el perjuicio de los cultivos en el medio y el cambio climático.
- Las poblaciones cuya protección pueden modificar el curso habitual de la pandemia. En este caso, la adolescencia y la población femenina de los países emergentes se convierte en un objetivo prioritario de futuras campañas.
- El papel del médico en los patrones de educación y comportamiento. La necesidad de formación en epidemiología, perjuicios y terapias del hábito tabáquico.

Las medidas adoptadas pueden ser de ámbito informativo, sanitario o administrativas. Las primeras han demostrado reducir el consumo en poblaciones concienciadas. Las segundas facilitan el abandono del hábito y reducen el porcentaje de recaídas mientras que, las terceras, dificultan el acceso y consumo de tabaco y reducen los beneficios de la industria. En este sentido, el aumento de las tasas del tabaco dificulta el acceso al producto. Sin embargo, países en los que parte del beneficio de su venta revierte en el estado podrían padecer cierto conflicto de interés. La propuesta de revertir la totalidad de los impuestos obtenidos al gasto sanitario, investigación biomédica o tratamiento de deshabituación podría acelerar el desarrollo de medidas más activas contra el tabaquismo.

7. TERAPIAS DE DESHABITUACIÓN

El alto poder adictivo de algunos componentes del tabaco y la facilidad para su utilización social dificulta el abandono y la abstinencia prolongada. Aun así, esta debería ser un objetivo asistencial prioritario lo más precoz posible en la evolución del paciente. El abandono del hábito antes de los 40 años puede reducir el riesgo de muerte casi en un 90%.

Todo profesional sanitario debe promover y ayudar al paciente en el cese del consumo, transmitiéndole todos los aspectos nocivos y realizando una mínima intervención en cada consulta que incluya un análisis motivacional de los motivos de consumo, el deseo de abandonar el hábito y la confección de un plan de abandono.

Las principales guías hacen especial mención de la necesidad de individualizar los tratamientos de deshabituación tabáquica para que sean aceptados y cumplimentados, consensuándolo con el paciente. De igual modo, debe advertirse que la recaída forma parte del proceso habitual y no debe considerarse un fracaso. Para abordar con éxito la terapia, el grado de dependencia y el de motivación deben ser valorados¹⁰.

a) Tratamiento farmacológico de deshabituación. Basado en tres productos:

- Terapia sustitutiva con nicotina para ayudar a los fumadores en el “síndrome de abstinencia”. Se dispone de presentaciones en chicles, comprimidos, spray bucal o parches a utilizar de manera individualizada, en la que se pueden combinar presentaciones basales y de rescate. Tienen pocas contraindicaciones y muy escasas interacciones. Además, puede ser usada con otros fármacos.
- Vareniclina, un agonista parcial de receptores nicotínicos, que disminuye el deseo de fumar al tiempo que disminuye la recompensa asociada al consumo. Se recomienda su uso durante un período de 12 semanas. En la primera, se puede fumar y la dosis debe ser de 0,5 mg/día durante tres días, para subir a 0,5 mg/12h otros cuatro días. Tras esta semana se debe abandonar el consumo de tabaco y aumentar la dosis a 1 mg/12h hasta completar las 12 semanas.

Es un fármaco sin demasiadas interacciones pero que produce efectos gastrointestinales con relativa frecuencia, que pueden llevar a la suspensión del tratamiento.

- Bupropion, un antidepresivo monocíclico, antagonista no competitivo de los receptores nicotínicos, que bloquea la recaptación de dopamina y noradrenalina y aumenta la tasa de abandono del tabaco. Se empieza a usar 7-15 días antes del abandono del hábito. Durante la primera semana se administra a 150 mg/día y durante las once siguientes a 150 mg/12 horas. Entre sus inconvenientes destacan las múltiples interacciones debidas a su metabolización hepática y a la presencia de importantes contraindicaciones que incluyen trastornos convulsivos, trastornos de la conducta alimentaria, cirrosis y trastorno bipolar.

8. CONCLUSIÓN

El tabaquismo se ha extendido como una pandemia hasta convertirse en la primera causa de muerte evitable en el mundo, induciendo enfermedades cardiovasculares, pulmonares, degenerativas y tumorales. Las políticas de prevención deben convertirse en una prioridad para los sistemas desarrollados de salud, a fin de evitar el inicio en el hábito de adolescentes, su propagación en países en vías de desarrollo y promover la abstinencia del fumador activo.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. León ME, Peruga A, McNeill A, Kalikova E, Guha N, Minozzi S, et al. European Code against Cancer, 4th Edition: Tobacco and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015; 39; Suppl 1:S20-33.
2. Jha P. Avoidable global cancer deaths and total deaths from smoking. *Nat Rev Cancer.* 2009; 9 (9): 655-64.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 (Evidence and Information for Policy Cluster, World Health Organization, Geneva, Switzerland). *PLoS Med.* 2006; 3: 2011-30.
4. Doll R, Peto R, Boreham J, et al. mortality in relation to smoking: 50 years observation on male British doctors. *BMJ.* 2004; 328: 1519.
5. Spires M, Rutkow L, Feldhaus I, Cohen JE. The World Health Organization's MPOWER framework and international human rights treaties: an opportunity to promote global tobacco control. 2014; 128: 665-7.
6. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, et al. 50-Year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368: 351-64.
7. Orellana-Barrios MA, Payne D, Mulkey Z, Nugent K. Electronic Cigarettes. A Narrative Review for Clinicians. *Am J Med.* 2015; 128 (7): 674-81.
8. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009; 45: 309-316.
9. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol.* 2017; 71 (1): 96-108.
10. World Health Organization. A guide for tobacco users to quit. World Health Organization, 2014. ISBN 978 92 4 150693 9.

Capítulo 6.

CONSUMO DE ALCOHOL

JORGE APARICIO URTASUN

Jefe de Sección. Servicio de Oncología Médica. H. U. y Politécnico La Fe. Valencia

ROBERTO DÍAZ BEVERIDGE

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. U. y Politécnico La Fe. Valencia

ALEJANDRA GIMÉNEZ ORTIZ

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. U. y Politécnico La Fe. Valencia

1. INTRODUCCIÓN

Desde hace años se reconoce el consumo de alcohol como uno de los principales responsables de patología y mortalidad en el hombre¹. Como factor de riesgo modificable, la reducción de su uso es crucial para guiar la política sanitaria tanto en términos de prevención primaria y secundaria, como en la gestión de los sistemas de salud². El cáncer se incluye entre las enfermedades parcialmente atribuibles al alcohol. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) ha descrito los efectos carcinógenos del etanol (el principal carcinógeno de las bebidas alcohólicas) y sus metabolitos³. Específicamente, la evidencia biológica, animal y epidemiológica ha llevado a incluir al alcohol en el grupo 1 (el nivel más alto) de la clasificación de agentes carcinógenos para el hombre. Existen suficientes pruebas procedentes de estudios animales y epidemiológicos para concluir que el consumo de alcohol juega un papel causal en el desarrollo de los carcinomas escamosos de la cavidad oral, faringe, laringe y esófago (estos tumores presentan la mayor evidencia disponible) y en los cánceres de hígado, colon, recto y mama femenina⁴. También hay evidencia de una probable relación con los cánceres de estómago y páncreas. Sin embargo, su papel en el desarrollo de otras neoplasias (riñón, tiroides, próstata, ovario, endometrio y linfomas) es incierto. Globalmente, la carga de incidencia y mortalidad por cáncer atribuible al alcohol es elevada. Sin embargo, las estimaciones actuales son limitadas debido a la imposibilidad de incorporar en estos modelos la latencia biológica que, para muchos tipos de cáncer, supera los 20 años.

2. MECANISMOS DE CARCINOGENESIS

Hay varias vías biológicas por las que el uso de alcohol puede aumentar el riesgo de cáncer. El mecanismo exacto es a menudo desconocido y probablemente varía en función de la localización tumoral⁵. 1) La principal vía es a través del metabolismo del etanol hacia su carcinógeno, el acetaldehído, que forma aductos con el ADN. Existen al menos otras cuatro vías potenciales: 2) el alcohol puede alterar el metabolismo del carbono mediante la inhibición de la absorción de folato, lo que conduce a concentraciones elevadas de homocisteína, y la inhibición de la enzima metionina sintetasa del ciclo del folato y de las enzimas de transmetilación metionina adenosiltransferasa y ADN metiltransferasa; 3) también puede afectar los niveles séricos de hormonas y vías de señalización relacionadas, lo que aumentaría el riesgo de cáncer de mama y posiblemente de próstata, ovario y endometrio; 4) puede llevar a alteraciones en los niveles séricos del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), aunque esta relación es compleja y relacionada con el tipo de consumo (agudo o crónico); 5) por último, el alcohol tiene una fuerte interacción con el consumo de tabaco, particularmente en términos de sus efectos carcinógenos sobre la cavidad oral y el esófago; aquí actúa como solvente de los carcinógenos del tabaco.

Se ha observado que el riesgo de desarrollar cáncer para niveles crecientes de consumo medio diario de alcohol (medido en gramos de alcohol puro por día, g/d) se incrementa de forma lineal en una escala exponencial. Sin embargo, la magnitud de este riesgo varía según el tipo de cáncer. Tanto el consumo agudo como crónico incrementan los niveles de estrógenos circulantes y disminuyen los de andrógenos en hombres y mujeres. No se ha detectado un umbral para los efectos del alcohol en el riesgo de cáncer. Especialmente para el cáncer de mama, hay amplia evidencia de sus efectos incluso con niveles bajos de consumo⁶. Además, no hay actualmente datos epidemiológicos suficientes para evaluar si el patrón de consumo modifica el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, sólo el consumo intenso (y no moderado) se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de próstata, lo que sugiere una vía alternativa a la simple exposición a andrógenos. Se ha demostrado que la relación de riesgo entre alcohol y cáncer se ve modificada por variaciones genéticas en las vías metabólicas del carbono y del etanol-acetaldehído. En particular, las variantes genéticas en el gen del aldehído dehidrogenasa 2 afectan la relación de riesgo en los cánceres de esófago y cavidad oral⁷. Las dietas pobres en frutas y verduras parecen potenciar el efecto carcinógeno en los carcinomas escamosos del área otorrinolaringológica mediante la depleción de antioxidantes y otras sustancias, como la vitamina A, de los depósitos hepáticos por el alcohol. Para el riesgo de hepatocarcinoma, se ha sugerido un efecto modesto del alcohol que parece ser potenciado de forma sinérgica por la infección por virus de la hepatitis. Por el contrario, no hay evidencia suficiente para afirmar que la cirrosis etílica por se aumenta el riesgo de cáncer.

La influencia del tipo de alcohol y sus metabolitos es interesante, aunque no concluyente. En estudios de varios cánceres, los licores destilados tienen efectos carcinógenos más potentes que otros tipos de alcohol. Otros estudios sugieren que algunos componentes de las bebidas alcohólicas aumentan o disminuyen este efecto: el etilcarbamato y el acetaldehído, subproductos del metabolismo del alcohol, son potentes carcinógenos animales, mientras que el resverastrol (un componente de vinos y cervezas) parece tener propiedades anticarcinogénicas. En relación al riesgo de cáncer, se desaconseja claramente el consumo intenso de alcohol, pero no está resuelto si la ingesta más moderada lo incrementa de modo suficiente.

3. TUMORES DEL ÁREA AERODIGESTIVA SUPERIOR

La asociación entre la ingesta de alcohol y el riesgo de desarrollar cáncer ha sido estudiada de forma extensa en la última década por el *World Cancer Research Fund* (WCRF)/ *American Institute of Cancer Research* (AICR) en su informe publicado en 2007⁸ y el informe monográfico de la IARC en 2012⁹. En ambos estudios existe una relación clara entre la ingesta de alcohol y el riesgo de desarrollar tumores del área aerodigestiva superior (cavidad oral, faringe, laringe y carcinoma epidermoide de esófago). Cabe destacar que, en estos informes, la fortaleza en dicha asociación se ha hecho más significativa en comparación con versiones previas. De forma llamativa, el informe de la IARC ha sido actualizado con la conclusión que no existe una ingesta mínima de alcohol por debajo de la cual no hay riesgo de desarrollar cáncer⁸.

La WCRF/AICR identificó cinco estudios de cohortes mientras que la IARC analizó nueve estudios, cinco años después. En todos ellos había un riesgo aumentado y claramente significativo de desarrollar tumores del área aerodigestiva superior (cavidad oral, faringe, laringe y esófago) en el grupo con una mayor toma de alcohol en relación con el grupo con una menor ingesta alcohólica. El riesgo aumentaba de forma dosis-dependiente, sin ningún límite inferior de seguridad. En hombres con ingestas relativamente altas de alcohol (>60 g/d), el riesgo era aproximadamente tres veces más que en los individuos no bebedores, mientras que en mujeres dicho riesgo aumentaba con tomas más moderadas de alcohol. Sin embargo, estos estudios estaban limitados por el escaso número de mujeres en el grupo de ingesta elevada de alcohol. El tiempo desde el cese la ingesta del alcohol y la normalización del riesgo era mayor de 10 años, aunque otros estudios más recientes refieren que el riesgo no acaba de normalizarse nunca frente a los pacientes que nunca fueron bebedores¹⁰. Ninguno de los informes mostró diferencias por tipo de alcohol (cerveza, vino, licores), y ambos constataron la interacción sinérgica entre la ingesta de alcohol y el hábito tabáquico, con un riesgo aumentado hasta catorce veces en aquellos individuos muy fumadores y bebedores (cuatro o más bebidas al día).

Otros estudios han mostrado que el consumo activo de alcohol en el momento del diagnóstico del tumor aerodigestivo superior está asociado a un aumento significativo de la mortalidad y del riesgo de recidiva¹¹. El cese en el consumo tras el diagnóstico está asociado con un mejor pronóstico mientras que, en los pacientes supervivientes de un primer tumor del área aerodigestiva superior, la ingesta continuada de alcohol aumenta, a más del doble, el riesgo de desarrollar un segundo tumor primario de la misma área. Un metaanálisis mostró que había un aumento del riesgo del 9% por cada aumento en la toma de alcohol de 10 g/d. Existía a su vez un aumento significativo, aunque menor, en el riesgo de desarrollar otros segundos tumores (no aerodigestivos superiores) en comparación con la abstención alcohólica¹⁰.

El riesgo sinérgico y acumulativo entre el alcohol y el tabaco puede explicarse por la presencia de carcinógenos en ambos productos que inducen una hiperproliferación mucosa. Otros efectos tóxicos mediados por el alcohol incluyen el aumento del riesgo de cirrosis hepática y enfermedad por reflujo gastroesofágico, que conduce a una hiperproliferación de la mucosa esofágica, y la inmunosupresión mediada por el alcohol, que puede facilitar la diseminación tumoral. A su vez, el riesgo está modulado por variantes de las enzimas metabolizadoras del alcohol (ADH y ALDH). El alelo ADH1B 47Arg está asociado con un riesgo aumentado de tumores del área aerodigestiva superior, mientras que la variante rápidamente metabolizadora ADH1C*1, más frecuente en población blanca, aumenta el riesgo de tumores de cabeza y cuello. Por último, el alelo Lys487 del ALDH2 promueve la acumulación de acetaldehído y aumenta el riesgo del cáncer de esófago^{8,9}.

4. CANCER COLORRECTAL

La asociación entre consumo de alcohol y riesgo de cáncer colorrectal es consistente con muchos estudios ecológicos, de cohortes y de casos-controles con base poblacional. Varias revisiones extensas han confirmado que esta relación existe en la mayoría de estudios humanos¹². Como prueba adicional, el alcohol se correlaciona de modo consistente con un mayor riesgo de adenomas colorrectales (la lesión precursora del cáncer). De modo global, los efectos del alcohol parecen más relacionados con el consumo total que con la fuente de alcohol. Además, varios estudios sugieren que el riesgo aumentado de cáncer por efecto del alcohol ocurre predominantemente en el colon distal y en el recto¹³. Estudios recientes indican que el consumo elevado de folatos o metionina, ambos cruciales para el metabolismo normal de los grupos metilo y, en particular, en la metilación del ADN, parecen mitigar el efecto del alcohol. El riesgo de adenoma y cáncer colorrectal es proporcionalmente mayor en pacientes con combinaciones deletéreas como la elevada ingesta de alcohol y el consumo bajo de folatos, lo que sugiere que el alcohol incrementa el riesgo de cáncer colorrectal a través del metabolismo del grupo metilo.

En una revisión sistemática y metaanálisis publicado en 2014 se encontró una relación dosis-respuesta entre el consumo de alcohol y el cáncer colorrectal. Comparados con los no bebedores o bebedores ocasionales, los bebedores de más de 50 g/d tenían un riesgo relativo (RR) de cáncer de colon de 1.16 (intervalo de confianza –IC– al 95% 1.02-1.33) y los que superaban los 100 g/d de 1.61 (IC 95% 1.42-1.84)¹⁴. Recientemente, se ha publicado un modelo de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal en población española. En él se confirma que la historia familiar constituye el principal factor de riesgo para esta enfermedad (RR de 2.25) y que los factores ambientales tienen mayor peso relativo que la firma genética (polimorfismos de nucleótido simple). El modelo de riesgo ambiental incluye el consumo de alcohol, obesidad, actividad física, consumo de verduras y carne fresca y empleo de antiinflamatorios no esteroideos (todos ellos con valor estadístico independiente) que contribuyen con un RR medio por factor de 1.36 (1.38 para el alcohol, con rango entre 1.16 y 1.63)¹⁵.

5. HEPATOCARCINOMA

El hepatocarcinoma está ligado al consumo de alcohol principalmente por su asociación con la cirrosis, ya que es la cirrosis (de cualquier origen) la mayor causa de cáncer hepático. Este consumo, incluso en pequeñas cantidades, puede exacerbar el riesgo de hepatocarcinoma en pacientes con infección por virus de la hepatitis B o C (VHC). Varios estudios de casos y controles han mostrado sólo un pequeño aumento del riesgo de hepatocarcinoma entre los bebedores ligeros. El riesgo elevado parece restringirse a los grandes bebedores. Un gran estudio prospectivo en mujeres mostró que no existía un aumento en el riesgo de hepatocarcinoma si el consumo se mantenía entre 3 y 6 bebidas a la semana. El riesgo entre las mujeres que consumían entre 7 y 14 bebidas a la semana aumentaba en un 20%, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Las mujeres que consumieron más de 14 bebidas a la semana tenían un aumento del riesgo del 70%¹⁶.

La cirrosis alcohólica se asocia con aproximadamente un 15% de los hepatocarcinomas en los Estados Unidos y se ha demostrado también su asociación, tanto con el hepatocarcinoma, como con el colangiocarcinoma, en Dinamarca. En ausencia de cirrosis, sin embargo, el alcohol no ha demostrado ser carcinógeno para el hígado en estudios animales. El consumo de alcohol, incluso a niveles moderados, se asocia con incremento en los niveles circulantes de ARN del VHC en portadores del virus. La infección por VHC es muy prevalente entre los alcohólicos y parece acelerar en éstos el curso de la hepatopatía alcohólica. Por tanto, en su mayor parte, parece que la relación entre cirrosis alcohólica y hepatocarcinoma puede deberse a la infección concomitante por el VHC¹⁷.

6. CÁNCER DE MAMA

Existe numerosa evidencia científica sobre el mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que consumen alcohol, tanto con ingestas bajas (menos de una bebida al día) como altas (más de 3 bebidas al día), en comparación con mujeres abstemias¹⁸. El riesgo es proporcional a la cantidad de alcohol ingerida y aumenta con sólo 3 bebidas alcohólicas a la semana (RR 1.15, IC 95% 1.06-1.24). Se observó un incremento en el riesgo de padecer cáncer de mama del 10%, por cada 10 g/d de consumo de alcohol que se correlacionaba de forma lineal con la ingesta acumulada durante la vida y, sobre todo, con los patrones de ingesta alcohólica en edades tempranas y en la vejez¹⁹. Se ha observado un aumento con el alcohol en la incidencia de tumores de mama con receptores hormonales positivos, Luminal A y HER 2 positivos, sin encontrarse diferencias significativas para los tumores con receptores negativos²⁰.

Según el estudio EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), realizado en 250.000 mujeres de 8 países europeos, la proporción de cánceres de mama atribuibles a la ingesta alcohólica fue del 5%²¹. La mayor parte de los casos ocurrieron en mujeres que bebieron alcohol por encima del límite diario superior recomendado por las autoridades sanitarias. El efecto del consumo de alcohol sobre el riesgo de cáncer de mama parece verse afectado por factores dietéticos. Varios estudios sugieren que la ingesta de ácido fólico puede atenuar el efecto del alcohol sobre el cáncer de mama. Así mismo, existe una interacción sinérgica entre la toma de alcohol y el tratamiento hormonal sustitutivo postmenopáusico: en las mujeres abstemias con tratamiento hormonal sustitutivo, el riesgo aumentaba en 1.3 veces frente a la población abstemia y que no recibió tratamiento hormonal. En mujeres que recibieron tratamiento hormonal y asociaban ingesta de más de una bebida alcohólica al día, el riesgo se multiplicaba por dos²².

Múltiples mecanismos biológicos pueden explicar la interacción entre alcohol y riesgo de cáncer de mama, entre ellos el aumento de estrógenos y andrógenos circulantes, el aumento de la susceptibilidad del tejido mamario a la carcinogénesis, el aumento en el daño del ADN con efecto carcinogénico y la mayor invasividad de las células tumorales²³.

7. CÁNCER GÁSTRICO

Los estudios de la IARC y la AIRC concluyeron que la evidencia de una asociación entre el cáncer gástrico y la toma de alcohol era limitada y no se podían realizar conclusiones definitivas^{8,9}. Posibles explicaciones incluyen: la presencia de factores de confusión concomitantes, como la infección por *Helicobacter pylori* (HP), el tabaquismo y la dieta; heterogeneidad en el diseño de los estudios y en el análisis de la exposición al alcohol; y diferencias poblacionales en la ingesta, el tipo de bebidas alcohólicas y la capacidad de metabolizar el alcohol. En ese sentido, factores de riesgo comunes y demostrados para el cáncer gástrico cardial y no cardial incluyen la edad avanzada, el sexo masculino, el tabaquismo, antecedentes de radioterapia y una historia familiar de

cáncer gástrico; el uso de aspirinas y estatinas puede ser protector para ambos subtipos de tumores. Factores asociados con el cáncer cardial incluyen la obesidad y la enfermedad por reflujo gastroesofágico, mientras que, para la localización no cardial, son factores de riesgo la infección por HP (por lo menos en países occidentales), una situación socio-económica precaria y, en menor medida, factores dietarios como el consumo bajo de frutas y verduras y la ingesta elevada de alimentos salados o ahumados²⁴. Estudios más recientes han evidenciado que puede haber un riesgo aumentado de cáncer gástrico con el alcohol, aunque modulado por dichos factores de riesgo previos. Dos meta-análisis^{25,26} y dos estudios de cohortes en China y Europa^{27,28} han concluido que la toma frecuente de alcohol (tanto de forma constante como en excesos intermitentes) y durante largo tiempo es un factor de riesgo, aunque sólo evidente en varones con tumores no cardiales y de histología intestinal. En un estudio²⁹, el riesgo estaba limitado a las personas sin infección por HP, para las cepas patogénicas secretoras tanto de CagA como de VacA. Estos estudios sugieren que la abstención alcohólica puede disminuir el riesgo de padecer cáncer gástrico, especialmente en aquellos individuos no infectados por HP.

El alcohol puede provocar daño mecánico directo e indirecto dosis-dependiente al epitelio gástrico. Aumenta la secreción ácida, lo que puede inducir daño de la mucosa. La ingesta elevada de alcohol está asociada a la generación de especies reactivas de oxígeno y otras moléculas (otros radicales libres, arsénico), que pueden provocar alteraciones hormonales locales y depleción de vitaminas, favoreciendo la carcinogénesis. El daño mucoso puede estar asociado a una inflamación mucosa. Hay una asociación entre la inflamación crónica y la carcinogénesis gástrica. Por último, el acetaldehído derivado del alcohol puede actuar de forma directa y nociva frente a la mucosa gástrica.

8. CÁNCER DE PÁNCREAS

Aunque no contemplado en los informes de la AICR y de la IARC, existe evidencia creciente de la relación entre la toma del alcohol y el cáncer de páncreas³⁰. La ingesta alcohólica elevada está ligada a la pancreatitis crónica, un factor de riesgo bien establecido del cáncer de páncreas. El acetaldehído puede actuar como carcinógeno en la mucosa pancreática y la inducción de especies reactivas de oxígeno y de ésteres etílicos de ácidos grasos tras el daño de la mucosa son otros posibles mecanismos patogénicos. La mayor evidencia procede de poblaciones con ingestas elevadas de alcohol, con un aumento moderado del riesgo en un estudio del 19% frente a los no bebedores o bebedores ocasionales. Otros estudios han mostrado un aumento menor, aunque no estadísticamente significativo, en los grandes bebedores. Parece existir un mayor riesgo entre los hombres, aunque los datos son contradictorios³¹. No hay diferencias por el tipo de bebida alcohólica, aunque algunos estudios prospectivos han reportado un aumento del riesgo con la toma de licores frente a otras bebidas. El tabaquismo es otro factor de riesgo establecido en el cáncer de páncreas y está frecuentemente relacionado con la ingesta alcohólica. Un estudio reciente ha publicado que el riesgo aumentado con la toma de alcohol está limitado a aquellos fumadores activos³², aunque otros estudios no han corroborado dicha asociación.

9. CÁNCER DE PULMÓN

Los datos no son claros en cuanto a la relación entre alcohol y cáncer de pulmón, ya que existe una importante asociación entre tabaquismo e ingesta alcohólica y esto puede suponer un factor de confusión. En el estudio *Framingham*, con 4.265 participantes, se comparó el riesgo de cáncer de pulmón con diferentes niveles de ingesta alcohólica. La mayor parte de los participantes tenía una ingesta leve o moderada y no se encontró una relación entre alcohol y cáncer de pulmón una vez ajustado según el tabaquismo³³. Un metaanálisis publicado en 2002 no encontró evidencia de un aumento del riesgo de cáncer de pulmón, salvo en grandes bebedores (>2.000 g al mes o 5 ó 6 bebidas al día). No se pudo discriminar si el tabaquismo asociado podía suponer un factor de confusión³⁴. Sin embargo, otro estudio realizado en 490.000 sujetos señalaba que, tras ajustar por tabaquismo, la ingesta de menos de una bebida al día estaba relacionado con un menor riesgo de cáncer de pulmón (RR de 0.89, IC 95% 0.82-0.96), mientras que el consumo de más de 7 bebidas al día podía estar asociado con un aumento moderado del riesgo (RR 1.11, IC 95% 1-1.24). Parece que esta relación entre alcohol y cáncer de pulmón podría variar en los diferentes subtipos histológicos tumorales³⁵.

10. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Hay evidencias crecientes de una asociación causal entre el consumo de bebidas alcohólicas y el desarrollo de diferentes neoplasias. Tanto los mecanismos específicos de carcinogénesis como la magnitud del riesgo varían en función del tipo de cáncer y se conocen factores moduladores que incrementan o reducen este riesgo. Existe una cierta relación dosis-respuesta, pero no se ha determinado un consumo mínimo que resulte seguro para la población general. Por tanto, la reducción en su ingesta es fundamental, sobre todo en individuos con otros factores de riesgo (tabaquismo, infección por VHC o HP, alteraciones nutricionales, etc.).

En Sanidad pública, las recomendaciones dietéticas deben enmarcarse en el objetivo global de evitar la enfermedad y mantener la salud y, por tanto, no deben centrarse sólo en la prevención del cáncer. También deben considerarse el peso de la evidencia disponible y la magnitud del beneficio esperable. La mayoría de recomendaciones internacionales, entre ellas el Código Europeo contra el Cáncer y las guías de la Sociedad Americana del Cáncer³⁶, contemplan que se debe limitar el consumo de alcohol (aunque lo mejor en prevención del cáncer es evitar las bebidas alcohólicas). En las decisiones personales sobre el consumo leve de alcohol pueden también considerarse sus potenciales beneficios para la enfermedad coronaria.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol use disorders. *Lancet* 2009; 373: 2223–2233.
2. World Health Organization. Global Status Report on Alcohol and Health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate. Lyon, France: International Agency For Research On Cancer; 2010.
4. Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V Et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol* 2007; 8: 292–293.
5. Rehm J, Gmel GE Sr, Gmel G, Hasan OSM, Imtiaz S, Popova S et al. The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease—an update. *Addiction* 2017; 112: 968–1001.
6. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V et al. Light alcohol drinking and cancer: a metaanalysis. *Ann Oncol* 2013; 24: 301–308.
7. Yokoyama A., Omori T. Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and risk for esophageal and head and neck cancers. *Alcohol* 2005; 35: 175–185.
8. International Agency for Research on Cancer. A review of human carcinogens. Part E: personal habits and indoor combustions. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012: 1–575.
9. World Cancer Research Fund; American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Available from: http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/Second_Expert_Report_full.pdf.
10. Druesne-Pecollo N, Keita Y, Touvier M et al. Alcohol drinking and second primary cancer risk in patients with upper aerodigestive tract cancers: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 324–331.
11. Li Y, Mao Y, Zhang Y et al. Alcohol drinking and upper aerodigestive tract cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2014; 50: 269–275.
12. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 1997.
13. Kune GA, Vitetta L. Alcohol consumption and the etiology of colorectal cancer: a review of the scientific evidence from 1957 to 1991. *Nutr Cancer* 1992; 18: 97.
14. Zhu JZ, Wang YM, Zhou QY, et al. Systematic review with meta-analysis: alcohol consumption and the risk of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 325–337.
15. Ibáñez-Sanz G, Díez-Villanueva A, Alonso MH et al. Risk Model for Colorectal Cancer in Spanish Population Using Environmental and Genetic Factors: Results from the MCC-Spain study. *Sci Rep* 2017; 7: 43263.
16. Allen NE, Beral V, Casabonne D et al. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 296–305.
17. Fong TL, Kanel GC, Conrad A et al. Clinical significance of concomitant hepatitis C infection in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 1994; 19: 554–557.
18. Cao Y, Willett WC, Rimm EB et al. Light to moderate intake of alcohol, drinking patterns, and risk of cancer: results from two prospective US cohort studies. *BMJ* 2015; 351: h4238.
19. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE et al. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA* 2011; 306: 1884–1890.
20. Zhang SM, Lee IM, Manson JE et al. Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 667–676.
21. Schütze M, Boeing H, Pischon T et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: d1584.
22. Chen WY, Colditz GA, Rosner B et al. Use of postmenopausal hormones, alcohol, and risk for invasive breast cancer. *Ann Intern Med* 2002; 137: 798–804.
23. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001; 286: 2143–2151.
24. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 700–713.
25. Li Y, Yang H, Cao J. Association between alcohol consumption and cancers in the Chinese population—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6: e18776.
26. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol* 2012; 23: 28–36.

27. Ji BT, Chow WH, Yang G et al. The influence of cigarette smoking, alcohol, and green tea consumption on the risk of carcinoma of the cardia and distal stomach in Shanghai, China. *Cancer* 1996; 77: 2449-2457.
28. Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1266-1275.
29. Ma SH, Jung W, Weiderpass E et al. Impact of alcohol drinking on gastric cancer development according to *Helicobacter pylori* infection status. *Br J Cancer* 2015; 113: 1381-1388.
30. Bagnardi V, Rota M, Botteri E et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 2015; 112: 580-593.
31. Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012; 23: 374-382.
32. Rahman F, Cotterchio M, Cleary SP, Gallinger S. Association between alcohol consumption and pancreatic cancer risk: a case-control study. *PLoS One* 2015; 10: e0124489.
33. Djoussé L, Dorgan JF, Zhang Y et al. Alcohol consumption and risk of lung cancer: the Framingham Study. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1877-1882.
34. Korte JE, Brennan P, Henley SJ, Boffetta P. Dose-specific meta-analysis and sensitivity analysis of the relation between alcohol consumption and lung cancer risk. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 496-506.
35. Troche JR, Mayne ST, Freedman ND, et al. The association between alcohol consumption and lung carcinoma by histological subtype. *Am J Epidemiol* 2016; 183: 110-121.
36. Kushi LH, Byers T, Doyle C et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 254; quiz 313.

Capítulo 7.

ALIMENTACIÓN Y OBESIDAD

PEDRO PÉREZ SEGURA

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. Clínico U. San Carlos. Madrid. Coordinador del Grupo de Trabajo SEOM sobre Prevención.

MARIANA LÓPEZ FLORES

Médico Adjunto, Servicio de Oncología Médica. H. Asistencial U. de León.

1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, con una incidencia de 14 millones de casos y 8 millones de muertes relacionadas con el cáncer en el año 2012¹. De forma global, 1 de cada 6 muertes es debida al cáncer, según datos de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC).

En España en el año 2015 los nuevos casos diagnosticados ascienden a 247.771 (148.827 en varones y 98.944 en mujeres), según datos publicados por REDECAN².

De acuerdo con el reporte anual de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), se estima que 1 de cada 4 muertes es ocasionada por cáncer; así mismo se calcula que la mortalidad por cáncer en nuestro país para el año 2014 fue de 106.039 fallecidos (65.019 casos en varones y 41.020 en mujeres)³.

Debido al gran impacto que esto representa en la salud de la población a nivel mundial, y a la repercusión en los sistemas de salud, se han realizado números estudios, cuyo objetivo primario ha sido la identificación de factores de riesgo modificables que puedan ser incluidos en programas de prevención, que una vez difundidos a la población permitan a esta adquirir hábitos que disminuyan la incidencia de cáncer.

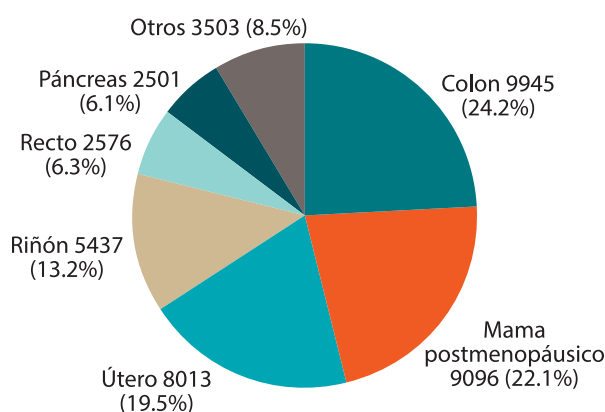
Estudios han concluido que dentro del grupo de factores de riesgo modificables se encuentran hábitos y estilos de vida, como son el tabaco, la ingesta de bebidas alcohólicas, el sobrepeso y obesidad, dieta pobre en frutas y vegetales y el sedentarismo, siendo responsables de hasta un tercio de los casos de las muertes debidas al cáncer^{4,5}.

El índice de masa corporal (IMC, peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros), es considerado como un indicador de la cantidad de grasa corporal de un individuo. En los adultos, se define sobrepeso como un IMC entre 25 y 29,9 y obesidad como un IMC superior a 30⁶.

Mundialmente, se estima que 640 millones de adultos y 110 millones de niños sufrían de obesidad en el año 2014⁶.

El sobrepeso y la obesidad son responsables del 20% del total de casos de cáncer a nivel mundial⁷. La Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de la plataforma interactiva del Observatorio Mundial del Cáncer (GCO) de la IARC estima que, en el año 2012, en países del sur de Europa, como el nuestro, 24,2%, 22,1%, 19,1% de los casos de cáncer de colon, mama y útero, respectivamente, eran debidos al sobrepeso u obesidad⁸. (FIG.1)

Fig.1: Número de casos de cáncer en países del Sur de Europa en el año 2012 atribuidos a la obesidad, según localización anatómica.



GLOBOCAN 2012 IARC

La OMS en su Informe Mundial sobre el Cáncer 2014 concluye que el incremento de grasa corporal aumenta el riesgo de cáncer de esófago, colón, páncreas, endometrio y riñón, así como de cáncer de mama en las mujeres postmenopáusicas¹.

Así mismo, en 2016, un estudio realizado por el grupo de trabajo de la IARC, concluye, con la evidencia disponible proveniente de estudios observacionales, que la ausencia de exceso de grasa corporal posee un efecto preventivo en la aparición de las siguientes enfermedades neoplásicas: adenocarcinoma de esófago, cáncer gástrico localizado en el cardias, cáncer colorectal, cáncer hepatocelular, cáncer de endometrio, ovario, vejiga, páncreas, células renales, tiroides y de igual forma cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, mieloma múltiple y meningioma^{7,9}.

2. FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo fisiopatológico por el que la obesidad incrementa el riesgo de cáncer aún es desconocido, si bien es cierto, este parece modificarse de acuerdo con la localización anatómica del tumor.

En los últimos 20 años se ha observado un cambio en la incidencia de los distintos tipos histológicos de cáncer de esófago, incrementándose la prevalencia de adenocarcinoma; esto está en concordancia con el incremento de la frecuencia de reflujo gastroesofágico, que provoca daño sobre el epitelio esofágico y que está asociado con el sobrepeso y obesidad^{7,9}.

En mujeres postmenopáusicas el tejido adiposo constituye la mayor fuente de estrógenos. La asociación entre obesidad y cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas podría ser explicada por los altos niveles de estrógenos que se originan por la conversión de los precursores periféricos presentes en el tejido adiposo. La reducción de las diferentes formas de estrógenos, en especial el estradiol circulante, está relacionada con una disminución del IMC, que a su vez disminuye el riesgo de cáncer de mama, así mismos niveles altos de estrógeno se han relacionado con una peor supervivencia^{10,11}. Modificaciones en los andrógenos no parecen modificar este riesgo¹¹.

Por el contrario, en las mujeres premenopáusicas, un incremento en el IMC superior a 30 kg/m², se asocia con menor riesgo de cáncer de mama, en comparación con las mujeres con un IMC inferior a 21 kg/m²; las causas de esto aún se desconocen¹².

En el cáncer de endometrio en las mujeres premenopáusicas con obesidad, los niveles altos de estradiol incrementan la proliferación de las células endometriales e inhiben la apoptosis, lo que favorece la proliferación de células tumorales y por otro lado estimula la síntesis local de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) en el tejido endometrial. Lo anterior conduce a una consecuente disminución de producción de progesterona, encargada de disminuir la acción estrogénica en el tejido endometrial y de inhibir la acción del IGF-I a través de la producción de la proteína de unión del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGFBP-1). En este caso diversos mecanismos propiciados por la obesidad son responsables de la carcinogénesis¹³. La hiperinsulinemia en la población con obesidad parece justificar el incremento de riesgo de cáncer de colon en este grupo. La insulina es un factor de que estimula el crecimiento las células de la mucosa colónica. De igual manera parece estimular vías de señalización como es la de la fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/Akt), favoreciendo así la activación de las células tumorales⁷. Niveles elevados de insulina se han asociado con estadios más avanzados y peor evolución en tumores en los cuales la obesidad es un factor de riesgo para su aparición, incluidos los cánceres de próstata y colorectal¹⁰.

3. DIETA

Una gran variedad de factores dietéticos ha sido estudiada en relación con el incremento en el riesgo de la producción de cáncer, entre los que se mencionan:

3.1 Grasas

El patrón de dieta en nuestra sociedad ha sufrido modificaciones, el patrón previo de dieta mediterránea, rica en frutas y verduras y elevado consumo de pescado, ha pasado a tener más semejanzas con la dieta de los países occidentales, con un alto consumo de grasas; estas últimas han tenido una fuerte asociación con el incremento de riesgo de cáncer en los países desarrollados. Si bien es cierto, dicho nexo causa-efecto no ha sido demostrado en estudios.

Por otro lado, estudios no muestran relación estadísticamente significativa entre el consumo de grasas y el desarrollo tanto de cáncer de colon como de mama, no así en el cáncer de próstata, donde al parecer la relación causa efecto parece estar determinada por el tipo de grasa que se consume en la dieta¹.

Merece referencia un trabajo realizado por la Iniciativa Salud de la Mujer (*Women's Health Initiative*), que, tras realizar un seguimiento de 8 años a una cohorte de 48,835 mujeres postmenopáusicas, que fueron randomizadas en dos grupos, uno que realizó una dieta pobre en grasas y otro grupo control que continuó con su dieta habitual, no encontrando diferencias significativas en la incidencia de cáncer de mama invasivo¹⁴. En esta misma cohorte se estudió la incidencia de cáncer colorrectal, sin encontrar diferencias significativas.

Los estudios concluyen que el consumo de grasas totales no parece tener un impacto en el riesgo de cáncer; no obstante, el incremento en la ingesta de calorías conduce a un incremento de peso, que como se menciona previamente, aumenta el riesgo de múltiples cánceres. Cómo puede verse afectado este riesgo por la ingesta de los distintos tipos de grasas presentes en los alimentos, saturadas, insaturadas, transgénicas, aún se desconoce⁴.

3.2. Carnes rojas y procesadas

El consumo de carnes rojas (carne de vaca, cerdo, oveja, ternera, caballo) y procesadas (embutidos, ahumados, curados, etc.) se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades sistémicas crónicas como la artritis, la diabetes tipo 2, la enfermedad de Alzheimer, así como diversos cánceres.

El mayor efecto carcinogénico en las carnes rojas parece deberse al hierro hemo presente en éstas, de forma más específica, a los radicales que son liberados en el proceso de oxidación de éste¹⁵⁻¹⁷. Por otra parte, las altas temperaturas utilizadas en su preparación parecen desempeñar un papel importante, probablemente por la producción de hidratos poliaromáticos y otros carcinogénicos producidos por las proteínas en el proceso de carbonización¹⁴.

Un metaanálisis de dos grandes cohortes estadounidenses reportó una relación positiva entre el consumo de carnes rojas procesadas (HR = 1.36; 95% IC: 1.09-1.69; P= 0.006), carnes rojas no procesadas (HR = 0.75; 95% IC: 0.68-0.82; P <0.001) y el desarrollo de cáncer a nivel de colon distal. No se encontró relación estadísticamente significativa con el desarrollo de cáncer en colon proximal¹⁸.

Un estudio que analizó una cohorte japonesa tras un seguimiento de 16 años encontró relación positiva, estadísticamente significativa, entre el consumo de carnes procesadas y el incremento de riesgo de cáncer de colon en hombres, no obstante, esta relación no fue similar para las mujeres²¹. La influencia que el género guarda sobre esta relación aún debe ser esclarecida en futuros estudios¹⁹.

Los resultados de meta-análisis concluyen que el consumo de carnes rojas incrementa el riesgo de cáncer CCR, teniendo mayor repercusión en la carcinogénesis, la frecuencia del consumo, no así la cantidad^{20,21}. No obstante, el consumo moderado de carne roja y/o procesada es aceptado dentro de una dieta balanceada.

3.3. Frutas y vegetales

El consumo de frutas y verduras se ha relacionado con la disminución de mortalidad por causas cardiovasculares y digestivas²². Un estudio australiano estimó que el 1.4% y 0.3% de los casos de cáncer en la población eran debidos al consumo inadecuado de frutas y vegetales, respectivamente y que incrementando la ingesta de fibra proveniente de éstas se podrían prevenir 8.8% de cánceres colorrectales²³.

Los resultados de estudios prospectivos han identificado una asociación inversa estadísticamente significativa, entre la ingesta de frutas y vegetales y el riesgo de cáncer colorrectal. En los casos de cánceres localizados en: estómago, vías biliares, páncreas, cérvix, endometrio, próstata, riñones, vejiga y de linfomas, la relación encontrada no ha sido significativa²⁴.

Los fitoestrógenos, compuestos similares a los estrógenos, representados principalmente por los flavonoides (presentes en la soja) y los lignanos (encontrados en frutas, verduras y cereales), los cuales parecen tener propiedades anticancerígenas. Un estudio prospectivo realizado en una cohorte asiática demostró una disminución de riesgo significativa de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas debida al alto consumo de flavonoides²⁵.

En su último informe la OMS concluye que, pese a la falta de evidencia en estudios prospectivos, que establezca una reducción del riesgo de cáncer debido al consumo frutas y vegetales, éste último es aconsejable debido al beneficio sobre la diabetes y las enfermedades cardiovasculares y la posible reducción de la incidencia de algunos cánceres¹.

3.4. Lácteos

Resultados publicados en cuanto a la relación entre el consumo de lácteos y el incremento de cáncer de ovario son inconsistentes. Respecto a esto, al menos dos importantes metaanálisis^{26,27} concluyen una relación positiva inversa con un aumento del riesgo. Los resultados de estudios de casos y controles no son concluyentes en este sentido.

Algunos análisis sugieren que la heterogeneidad de los resultados en los estudios de casos y controles podrían deberse a la cantidad de grasa o a la lactosa presente en estos productos²⁸. Más estudios prospectivos son necesarios a este respecto.

En el caso del cáncer de mama, en las mujeres premenopáusicas el consumo de productos lácteos bajos en grasa se asoció con una disminución de riesgo significativo²⁹.

3.5. Fibra

El resultado de los estudios y metaanálisis sobre el impacto protector que desempeña el consumo de fibra en la disminución del riesgo de desarrollar cáncer, continúan siendo discordantes.

Una reciente actualización sobre los resultados de una revisión publicada en Cochrane en 2002, sugiere que la ingesta de fibra podría disminuir la recurrencia de pólipos adenomatosos, frenando así la cascada cuya lesión final sería el cáncer colorrectal³⁰. Análisis de una cohorte prospectiva de 10 países europeos (EPIC: Investigación Prospectiva Europea en Cáncer y Nutrición) concluye que el riesgo de cáncer colorrectal es inversamente proporcional a la ingesta total de fibra. En el caso de cáncer de mama no existe una relación concluyente²⁴.

Estudios posteriores sobre esta misma cohorte confirman dicha asociación, estableciendo una relación protectora similar entre la fibra proveniente de cereales y la presente en frutas y verduras con el cáncer de colon. En el cáncer de recto esto solo se evidenció con la fibra proveniente de cereales³¹.

3.6. Vitaminas y micronutrientes

Diversos estudios observacionales y estudios prospectivos no han demostrado que el suplementar la alimentación con vitaminas C, E o betacaroteno disminuya el riesgo de cáncer o la mortalidad por el mismo.

El análisis de una cohorte, con una mediana de seguimiento de 11 años, encontró asociación significativa entre el consumo de vitaminas y el incremento del riesgo de cáncer en los varones con historia de cáncer previa (HR 0.73, 95% IC 0.56-0.96)⁴.

En estudios observacionales se concluye que altas concentraciones de vitamina D circulante se ha asociado con la disminución, dosis dependiente, del riesgo de cáncer de colon³². Son necesarios más estudios que respalden esta afirmación.

En un metaanálisis, la ingesta, tanto de calcio en la dieta como de suplementos, se ha asociado con una disminución de la aparición de adenomas (RR 0.80, 95% IC 0.68-0.93). Esto podría explicar la relación inversa evidenciada en estudios observacionales, entre la ingesta de calcio y la disminución del riesgo de cáncer de colon.

Caso contrario ocurre en el cáncer de próstata, donde al parecer existe incremento de riesgo, dependiente de dosis secundario a la ingesta de calcio⁴.

4. RESUMEN

- El sobrepeso y la obesidad incrementan el riesgo de cáncer de esófago, colon, páncreas, endometrio, riñón, así como cáncer de mama en postmenopáusicas.
- La ingesta de grasas totales en la dieta no se ha relacionado con un incremento en el riesgo de cáncer.
- Existe evidencia que respalda que el consumo de carnes rojas se relaciona con un incremento de riesgo de cáncer de colon.
- La evidencia no es concluyente en cuanto al beneficio que aporta el consumo de una dieta abundante en fibra, frutas y vegetales, en la disminución del riesgo de cáncer.
- Son necesarios más estudios para dilucidar el papel de las vitaminas y micronutrientes en la prevención contra el cáncer, las dosis, duración de la suplementación, etc.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. World Cancer Report 2014. <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>
2. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. <http://redecn.org/es/index.cfm>
3. Las Cifras del Cáncer en España 2017. SEOM. <http://www.seom.org>
4. Wolin KY, Colditz GA. Cancer prevention. Up To Date
5. Biennial Report 2014-2015. International Agency for Research on Cancer. <http://www.iarc.fr>
6. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer—Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375:794-98.
7. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010; 15:556-565.
8. WHO. IARC. Global Cancer Observatory. Cancer and Obesity. <http://gco.iarc.fr/obesity/tools-pie>
9. Bray G, Perreault L. Obesity in adults: Health consequences. Up To Date
10. Goodwin P J, Stambolic V. Impact of the Obesity Epidemic on Cancer. *Annu Rev Med*. 2015;66:281-96. doi: 10.1146/annurev-med-051613-012328. Epub 2014 Nov 12.
11. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1218-26.
12. Chen W. Factors that modify breast cancer risk in women. Up To Date
13. Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: New perspectives. *Annu Rev Med* 2010; 61:301–16.
14. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295:629-42.
15. Tappel AI. Heme of consumed red meat can act as a catalyst of oxidative damage and could initiate colon, breast, and prostate cancers, heart disease and other diseases. *Medical Hypotheses*, 2007-01-01. Vol. 68, Issue 3, Pages 562-64.
16. Corpet, DE. Red meat and colon cancer: should we become vegetarians, or can we make meat safer? *Meat Sci.* - November 1, 2011; 89 (3); 310-6
17. Sesink AL, Termont DS, Kleibeuker JH, Van der Meer R. Red meat and colon cancer: the cytotoxic and hyperproliferative effects of dietary heme. *Cancer Res*. November 15, 1999; 59 (22); 5704-9.
18. Bernstein AM, Song M, Zhang X, Pan A, Wang M, Fuchs CS, Le N, Chan AT, Willett WC, Ogino S, Giovannucci EL, Wu K. Processed and Unprocessed Red Meat and Risk of Colorectal Cancer: Analysis by Tumor Location and Modification by Time. *PLoS ONE* - January 1, 2015; 10 (8); e0135959.
19. Wada K, Oba S, Tsuji M, Tamura T, Konishi K. Meat consumption and colorectal cancer risk in Japan: The Takayama study. *Cancer Sci*. 2017 Mar 3. doi: 10.1111/cas.13217.
20. Smolińska K, Paluszkiwicz P. Risk of colorectal cancer in relation to frequency and total amount of red meat consumption. Systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. August 30, 2010; 6 (4); 605-10.
21. Pham NM, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Takakoshi A. Meat consumption and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Jul; 44(7):641-50. doi: 10.1093/jco/hyu061. Epub 2014 May 19.
22. Chuang SC, Norat T, Murphy N, Olsen A, Tjønneland A. Fiber intake and total and cause-specific mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* - July 1, 2012; 96 (1); 164-74.
23. Nagle CM, Wilson LF, Hughes MC. Cancers in Australia in 2010 attributable to inadequate consumption of fruit, non-starchy vegetables and dietary fibre. *Aust N Z J Public Health*. October 1, 2015. Volúmen 39, Número 5; Páginas 422-28
24. Bradbury, Kathryn E; Appleby, Paul N; Key, Timothy J. Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am. J. Clin. Nutr.* Julio 1, 2014. Volúmen 100 Suppl 1, Número ; Páginas 394S-8S
25. Lee SA, Shu XO, Li H et al. (2009). Adolescent and adult soy food intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr*, 89:1920–26. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2008.27361> PMID:19403632
26. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Milk, milk products and lactose intake and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 118:431–41.
27. Mommers M, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Dairy consumption and ovarian cancer risk in the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Br J Cancer* 2006; 94:165-70.
28. Newcomb PA, Egan KM. Dairy food and ovarian cancer risk. *Lancet* 2006; 367:797-99.
29. Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, et al. Intake of dairy products, calcium, and vitamin d and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1301-11.
30. Yao Y, Suo T, Andersson R, Cao Y. Dietary fibre for the prevention of recurrent colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 8; 1:CD003430. doi: 10.1002/14651858.
31. Murphy N, Norat T, Ferrari P et al. (2012). Dietary fiber intake and risks of cancers of the colon and rectum in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *PLoS One*, 7:e39361. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0039361> PMID:22761771
32. Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P et al. (2010). Association between prediagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ*, 340:b5500. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b5500> PMID:20093284

Capítulo 8.

FACTORES DE RIESGO PARA EL CÁNCER: PREVENCIÓN PRIMARIA: ACTIVIDAD FÍSICA

ADELA MARTÍN OLIVEROS

Farmacéutica Comunitaria. Graduada en Nutrición Humana y Dietética. Córdoba
Vocal Junta Directiva Sociedad Española Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC))

1. INTRODUCCIÓN

La actividad física (AF) es una de las funciones humanas más básicas, pilar sobre el que se sustenta la salud a lo largo de la vida. Sin embargo, los cambios sociales y el progreso en las últimas décadas han relegado esta práctica a una mera opción cada vez más alejada de la vida cotidiana.

A nivel mundial uno de cada cuatro adultos y ocho de cada diez adolescentes no tienen un nivel suficiente de AF¹. Al menos, seis de cada diez individuos de la población mundial, no realiza la AF necesaria para obtener beneficios para la salud¹.

Esta falta de AF, se debe en parte al cambio de hábitos de la población durante el tiempo de ocio con un mayor tiempo dedicado al acceso a la información digital, un aumento de los comportamientos sedentarios durante las actividades laborales y domésticas, así como al aumento del uso de los medios de transporte “pasivos” como el uso de vehículos motorizados para los desplazamientos². Todos estos factores han convertido al hombre actual en un individuo físicamente inactivo, y han reducido en los últimos años los niveles de AF en la mayoría de los países del mundo³. Por todo lo anterior, las enfermedades no transmisibles asociadas a la inactividad física se han convertido en el mayor problema de salud pública en casi la totalidad de los países del mundo¹.

Así la OMS considera que en los países desarrollados el sedentarismo (7º factor de riesgo) incide sobre los niveles de hipertensión arterial (HTA), dislipemias y sobre el exceso de peso (2º, 4º y 5º factores de riesgo respectivamente). Además, la inactividad física es el 4º factor de mortalidad, responsable directo del 6% de las muertes en el mundo¹. De hecho, se estima que los hábitos de vida relacionados con la inactividad física y la alimentación están relacionados con el 30-35% de las defunciones por cáncer a nivel mundial⁴ y que, aproximadamente 3,2 millones de personas mueren cada año debido a inactividad física⁵.

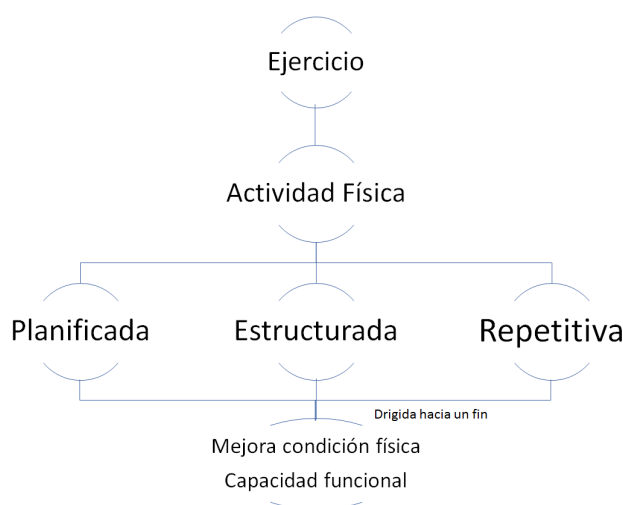
En nuestro país, según un estudio reciente, la población inactiva es el triple (2,75 veces) que la que práctica AF al menos varias veces al mes⁶. El 73% de la población española de 18 a 74 años no realiza ninguna AF; el 34% solo ocasionalmente y el 39% en su tiempo de ocio. Esta práctica disminuye además con la edad y es 50% menor en mujeres que en hombres.^{5,6}

Por ello, en términos de salud pública, dado el beneficio que se obtiene al realizar una AF sostenida y regular, esta modificación de los hábitos de una población activa a una población sedentaria es uno de los fenómenos más relevantes de las últimas décadas.

2. DEFINICIONES Y TIPOS DE ACTIVIDAD FÍSICA

Existen diferentes definiciones de la AF. La OMS² define la AF como cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que requiere gasto de energía. O bien, como cualquier movimiento que usa los músculos del esqueleto y requiere un gasto de energía mayor que cuando se descansa.

La AF no debe confundirse con el “ejercicio”. Ya que este último término es una variedad de la AF planificada, estructurada, repetitiva y realizada con un objetivo relacionado con la mejora o el mantenimiento de uno o más componentes de la aptitud física⁷ (Figura 1). Además, la AF abarca el ejercicio, pero también otras actividades que entrañan movimiento corporal y se realizan como parte de los momentos de juego, del trabajo, de formas de transporte activas, de las tareas domésticas y de actividades recreativas como caminatas, tenis ciclismo y natación⁷.

Figura 1. Mapa conceptual para el término ejercicio físico⁷. Adaptado de Lopategui 2013.

3. NIVELES DE ACTIVIDAD FÍSICA

La AF puede también clasificarse por la intensidad: vigorosa, moderada, ligera o sedentaria.

La intensidad de la AF refleja la velocidad a la que se realiza la actividad, o la magnitud del esfuerzo requerido para realizar un ejercicio o actividad. Se puede estimar preguntándose cuánto tiene que esforzarse una persona para realizar esa actividad. Esta intensidad de las diferentes formas de AF varía de una persona a otra y depende de lo ejercitado que esté cada uno y de su forma física. Así, una AF diaria de intensidad moderada (AFM) requiere un esfuerzo moderado que acelera de forma perceptible el ritmo cardíaco (aproximadamente 3-6 equivalentes metabólicos (MET)); mientras una AF diaria de intensidad moderada a vigorosa (AFMV) requiere una gran cantidad de esfuerzo y provoca una respiración rápida y un aumento sustancial de la frecuencia cardíaca^{2,7} (Tabla 1). Los MET son la razón entre el metabolismo de una persona durante la realización de un trabajo y su metabolismo basal. Un MET se define como el costo energético de estar sentado tranquilamente y es equivalente a un consumo de 1 kcal/kg/h. Se calcula que, en comparación con esta situación, el consumo calórico es unas 3 a 6 veces mayor (3-6 MET) cuando se realiza una AFM, y más de 6 veces mayor (> 6 MET) cuando se realiza una AFMV. Es la combinación de frecuencia, intensidad y duración la que determina los niveles de AF total^{2,7}.

Tabla 1: Niveles de actividad física²

Intensidad Actividad Física (AF)	Ejemplos
Actividad Física Moderna (AFM) (3-6 MET)	• Caminar a paso rápido • Bailar • Jardinería • Tareas domésticas • Caza y recolección tradicionales • Participación activa en juegos y deportes con niños y paseos con animales domésticos • Trabajos de construcción generales (ejm. pintar) • Desplazamiento de cargas moderadas (<20 Kg)
Actividad Física Intensa (AFMV) (6 MET)	• Trote ligero • Ascender a paso rápido o trepar por una ladera • Aerobic • Natación rápida • Deportes y juegos competitivos ejm futbol, voleibol, baloncesto) • Trabajo intenso con pala o excavación de zanjas • Desplazamiento de cargas pesadas (> 20 Kg)

Se sabe que, además del ejercicio, tanto la AFM, como la AFMV mejoran la salud² y aunque los manuales de prescripción de EF y las distintas investigaciones utilizan los términos AF y EF indistintamente, es más adecuado hablar de EF, debido a que no toda la AF produce un estímulo positivo para la salud. No se debe prescribir ni recomendar el deporte ya que el objetivo del mismo es la competición que en muchas ocasiones, hará difícil un control adecuado de la intensidad durante su práctica, pudiendo llegar a intensidades no recomendables para el individuo. Además, la práctica de deporte aumenta el riesgo de lesiones, complicación que disminuye con la práctica de EF planificado y adaptado a cada individuo⁷ (figura 1).

En este contexto, la AF es esencial para que se mantenga un equilibrio entre la cantidad de calorías consumidas y el número de calorías usadas. Sin duda, cuando se gastan menos calorías de las que se consumen esto resulta en obesidad, que los científicos han relacionado en forma convincente con mayores riesgos de 13 cánceres diferentes⁸.

Así mismo, la evidencia indica que la AF puede reducir el riesgo de varios cánceres por otros mecanismos, sin considerar su efecto en la obesidad⁸.

4. BENEFICIOS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA SALUD

Se sabe, que entre los beneficios que aporta su práctica regular se encuentra un efecto positivo en reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares que incluyen la HTA, diabetes y obesidad, reduce el riesgo de desarrollar enfermedades mentales tales como la demencia, reduce los síntomas de depresión y ansiedad. Además, preserva o incrementa la masa muscular, fortalece los huesos y articulaciones haciéndolas más resistentes, aumenta la capacidad de coordinación y respuesta neuro-motora, disminuyendo el riesgo y consecuencias de las caídas, y existen pruebas convincentes de que la AF protege del cáncer de colon y, probablemente también del cáncer de endometrio y el de mama en mujeres posmenopáusicas^{2,9,10}. Además, hay indicios que sugieren que todos los tipos y grados de ejercicio pueden tener un efecto protector³.

Adicionalmente, la AF es un factor determinante de gasto energético y es fundamental para mantener el balance energético¹¹ y aunque se tratará en otro capítulo, es importante destacar que existe una clara evidencia que la AF protege frente al incremento de peso, el sobrepeso y la obesidad de una manera convincente y que un estilo de vida sedentario (como ver la televisión más de dos horas al día), incrementa el riesgo de aumento de peso, de sobrepeso y de obesidad también de una forma convincente².

En la Tabla 2, se exponen los beneficios que la práctica regular de AF ocasiona sobre la persona adulta atendiendo al grado de evidencia científica que, hasta la fecha, presentan dichas afirmaciones^{2,9,10}.

Tabla 2. Beneficios para la Salud de la práctica regular de Actividad Física en personas adultas¹⁰

Evidencia científica Fuerte y Consistente¹
Menor riesgo de desarrollo de cáncer de colon ^a
Menor riesgo de enfermedad coronaria
Menor riesgo de infarto de miocardio
Menor riesgo de hipertensión arterial
Mejora general del perfil lipídico
Menos riesgo de desarrollar diabetes tipo II
Menor riesgo de Síndrome metabólico
Menor riesgo de muerte prematura
Prevención de la ganancia de peso (sobrepeso y/u obesidad)
Pérdida de peso, especialmente cuando se combina con reducción de la ingesta
Mejora general de la condición cardiovascular y muscular
Prevención de caídas
Reducción de los niveles de depresión y ansiedad
Evidencia científica de Moderada a Fuerte²
Menor riesgo de desarrollo de cáncer de mama (Posmenopáusicas)
Reducción de la adiposidad abdominal
Menor riesgo de desarrollo de cáncer de endometrio
Evidencia científica Moderada³
Menor riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón
Menor riesgo de desarrollo de cáncer de páncreas
Cáncer de mama (Premenopáusicas)
Menor riesgo de fractura de cadera
Ayuda al mantenimiento del peso tras una dieta
Incrementa la densidad mineral ósea
Mejora la calidad del sueño

5. BENEFICIOS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER

Casi todas las pruebas que relacionan la AF con riesgo de cáncer provienen de estudios observacionales en los que los individuos reportan el nivel de AF que realizan y tienen un seguimiento durante años⁹. Los resultados de los estudios observacionales no pueden establecer **definitivamente** que la inactividad física cause cáncer (o que la AF proteja contra el cáncer), puesto que las personas que no son físicamente activas pueden diferir de las personas activas en otras formas además de su grado de AF⁹.

Manteniendo esta perspectiva a continuación, se exponen los beneficios que la práctica regular de AF ocasiona atendiendo al grado de evidencia científica por tipo de cáncer.

5.1. Cáncer de colon

El cáncer de colon es uno de los cánceres que se estudian más en relación con la AF. En el año 2009, un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos que examinaron la asociación entre AF y el riesgo de cáncer de colon encontró una disminución del riesgo de cáncer de colon del 24% en aquellos individuos más activos físicamente¹². Un análisis conjunto de los datos de 12 estudios prospectivos europeos o norteamericanos de cohortes sobre AF realizada en el tiempo libre (actividades que se realizaban a discreción del individuo generalmente para mejorar o mantener buenas condiciones físicas o la salud) obtuvieron una disminución del 16% del riesgo de cáncer de colon en el grupo de individuos que eran más activos¹². Esta incidencia disminuía tanto en los tumores con localización proximal como distal en las personas más activas físicamente. La AF también está asociada con un riesgo menor de adenomas (pólipos), un tipo de pólipo que puede convertirse en cáncer de colon¹². Sin embargo, no está claro si la AF está asociada con la disminución de la reaparición de los pólipos extirpados¹².

A continuación, la tabla 3 resume la evidencia científica que la práctica regular de AF ocasiona sobre los individuos y su relación con la prevención primaria del cáncer de colon

Tabla 3: Actividad física y cáncer de colon¹²

Actividad Física y Cáncer de colon y recto		
Grado de evidencia científica	Reduce el Riesgo	Incrementa el Riesgo
Convincente	Actividad física ^{1,2}	Grasa corporal ³ Grasa abdominal ³
1. Actividad Física de todo tipo: ocupacional, en el hogar, transporte y recreacional. 2. La evidencia en cáncer de colon es convincente, sin conclusión en cáncer de recto 3. La actividad física realizada de forma regular previene de la ganancia de peso (sobrepeso y/u obesidad) y ayuda a la pérdida de peso y reduce la adiposidad abdominal		

5.2. Cáncer de mama

Muchos estudios muestran que las mujeres físicamente activas tienen un menor riesgo de cáncer de mama que las mujeres inactivas. En un metaanálisis del año 2013 sobre la base de 31 estudios prospectivos, la reducción promedio del riesgo de cáncer de mama asociado con la AF fue de 12%¹³. La práctica regular de AF se ha asociado a una disminución del cáncer de mama tanto en mujeres premenopáusicas como en postmenopáusicas, pero es más fuerte en las postmenopáusicas. De hecho, las mujeres que aumentan su AF después de la menopausia pueden también tener un riesgo menor de cáncer de mama que las mujeres que no lo hacen¹³.

A continuación, la tabla 4 resume la evidencia científica que la práctica regular de AF ocasiona sobre las mujeres adultas y su relación con la prevención primaria del cáncer de mama.

Tabla 4: Actividad física y cáncer de mama en post-menopáusicas¹³

Actividad Física y Cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas		
	Reduce el Riesgo	Incrementa el riesgo
Convincente		Grasa corporal ^{2,3}
Probable	Actividad física ^{1,4}	Grasa abdominal ³
1. Actividad física de todo tipo: ocupacional, en el hogar, transporte y recreacional. 2. En las mujeres premenopáusicas, la grasa corporal con un grado de evidencia científica “probable”, reduce el riesgo de cáncer de mama 3. La actividad física realizada de forma regular previene de la ganancia de peso (sobrepeso y/u obesidad) y ayuda a la pérdida de peso y reduce la adiposidad abdominal 4. En mujeres premenopáusicas existen evidencias limitadas en relación con la AF		

5.3. Cáncer de endometrio

Diversos estudios han valorado la relación entre la AF y el riesgo de cáncer de endometrio. En un meta-análisis de 33 estudios, la reducción promedio del riesgo de cáncer de endometrio asociado con AF de intensidad elevada al contrario de AF de intensidad baja fue del 20%¹⁴. Existe alguna evidencia de que la asociación entre la AF y el riesgo de cáncer de endometrio puede reflejar el efecto de la AF en la obesidad, un factor de riesgo conocido para cáncer de endometrio¹⁴.

A continuación, la tabla 5 resume la evidencia científica que la práctica regular de AF ocasiona sobre las mujeres adultas y su relación con la prevención primaria del cáncer de endometrio.

Tabla 5: Actividad física y cáncer de endometrio¹⁴

Actividad física y cáncer de endometrio		
	Reduce el Riesgo	Incrementa el riesgo
Convincente		Grasa corporal ²
Probable	Actividad física ¹	
1. Actividad física de todo tipo: ocupacional, en el hogar, transporte y recreacional. 2. La actividad física realizada de forma regular previene de la ganancia de peso (sobrepeso y/u obesidad) y ayuda a la pérdida de peso y reduce la adiposidad abdominal		

Para otros cánceres, hay evidencia científica más limitada de una reducción del riesgo de cáncer con la realización de una manera regular de AF. En la tabla 6 se resumen aquellos tumores con evidencia limitada.

Tabla 6: Actividad física y Riesgo de Cáncer^{9,12,13,14,15}

Grado de evidencia	Reducción del Riesgo	Riesgo incrementado
Convincente	Cáncer de Colon	
Probable	-Cáncer de mama (Postmenopáusicas) -Endometrio	
Sugestiva-Limitada	-Cáncer de pulmón -Cáncer de páncreas -Cáncer de mama (Premenopáusicas)	
1. La evidencia es más fuerte para colon que para recto		

6. ASPECTOS GENERALES SOBRE LA PRESCRIPCIÓN DE EJERCICIO FÍSICO EN LA POBLACIÓN ADULTA

Toda la población debería integrar el EF como parte del estilo de vida. Conseguir que la población modifique sus hábitos e introduzca el aumento de la AF y la realización de programas de EF de forma habitual, es uno de los grandes retos para los profesionales sanitarios. Los sanitarios deben utilizar la AF y el EF como un fármaco con pocos efectos secundarios y bajo coste⁷.

6.1. Prescripción de ejercicio físico

La prescripción de EF es el proceso por el que se recomienda de forma sistemática e individualizada la práctica de EF, según las necesidades y preferencias del individuo, con el fin de obtener el máximo beneficio para la salud con los menores riesgos. El conjunto ordenado y sistemático de recomendaciones constituye el programa de EF⁷.

La finalidad de todo programa de EF, es la mejora de la salud mediante la reducción de factores de riesgo de padecer enfermedades crónicas (en este caso la prevención del cáncer), para ello es necesario provocar adaptaciones fisiológicas que mejoren el rendimiento metabólico orgánico, utilizando el entrenamiento de las cualidades físicas básicas: resistencia, fuerza y flexibilidad y controlando la composición corporal.

La prescripción segura de EF para el paciente debe incluir¹⁶:

- Identificar personas cuyas patologías contraindiquen la práctica de EF
- Conocer y determinar posibles limitaciones para la realización de EF
- Comprobar la presencia de comorbilidades que precisen programas específicos de EF
- Identificar individuos con necesidades específicas

Los métodos empleados para evaluar al paciente varían desde los cuestionarios de auto-evaluación, hasta las pruebas diagnósticas complejas. Los datos mínimos a incluir en la historia clínica son:

- Anamnesis**, dirigida a la detección de comorbilidades, factores de riesgo cardiovascular y signos o síntomas de alarma de enfermedad
- Exploración física**, debe incluir como mínimo: auscultación cardiopulmonar, medición de frecuencia cardíaca y presión arterial
- Antecedentes de práctica de AF**, Conocer los antecedentes de práctica de AF es de especial importancia cuando el objetivo es la promoción del cambio desde un estilo de vida sedentario a un activo¹⁷. Esta además se debe reevaluar periódicamente igual que los factores de riesgo cardiovascular. Esta valoración se puede realizar utilizando mediciones subjetivas basadas en cuestionarios, entre los que destacaría el *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) validado en castellano o mediciones objetivas para las que se emplean diversos instrumentos¹⁸ como podómetros, acelerómetros o pulsómetros.

Entre las pruebas complementarias que se deben incluir estaría una analítica sanguínea con niveles de colesterol y glucemia, electrocardiograma en reposo de 12 derivaciones, una prueba de esfuerzo, y/o una espirometría (solo en caso de síntomas o signos respiratorios⁷). Los datos obtenidos mediante la historia clínica y las pruebas complementarias permiten conocer el riesgo que supone la práctica de EF.

Seguidamente, en la tabla 7 se especifican los pasos a tener en cuenta a la hora de aconsejar EF en la consulta médica y en la tabla 8 aquellos cuadros clínicos en los que estaría contraindicado el ejercicio físico⁷

Tabla 7: Pasos a tener en cuenta para la realización de la prescripción de Ejercicio Físico en la consulta. Adaptado de Abellan 2014⁷.

Pregunte en relación a la práctica de AF en todas sus consultas, como si ésta (AF) fuera un signo vital
Aplique las 6 Aes para realizar el consejo (averiguar, aconsejar, acordar, ayudar, asegurar y averiguar de nuevo)
Refleje por escrito la prescripción de AF que la ha indicado al paciente o ha aconsejado a los familiares que le acompañan
Considere la posibilidad de clasificar a los pacientes según su nivel de fragilidad, seleccionando los pacientes a los que le aconsejará esta práctica (AF)
Coloque un cartel en un lugar destacado de la sala de espera de la consulta con las directrices de AF en la población general y la evidencia que existe en la prevención de determinados cánceres cuando se practica regularmente
Conozca los recursos locales para que las personas y familiares que acudan a su consulta puedan realizar AF, así como los lugares de práctica
Recuerde que caminar es gratis
Realice un seguimiento del paciente para analizar el progreso, establezca metas, resuelva problemas e identifique y utilice el apoyo social y el de otros profesionales de la salud
Transmita al paciente y sus familiares la necesidad de realizar AF o EF siempre bajo la supervisión de un Graduado en Ciencias de la AF y el Deporte especialista en entrenamiento y salud

Tabla 8: Cuadros clínicos en los que está contraindicado el ejercicio físico. Adaptado de Abellan 2014⁷.

Contraindicaciones para la realización de Ejercicio Físico	
Aparato locomotor	1. Inflamaciones con calor, rubor, dolor e impotencia funcional 2. Traumatismo recientes (con o sin fractura y/o hematoma) tanto a nivel articular como de partes blandas (músculo y tendones)
Enfermedades Neurológicas	1. Angina inestable 2. Insuficiencia cardiaca congestiva 3. Miocarditis 4. Estenosis aortica severa 5. Infarto agudo de miocardio en fase I (de 3 a 5 días) y en fase II (de 2 a 3 meses con rehabilitación ambulatoria) 6. Aneurisma ventricular o aórtico 7. Tromboflebitis aguda Contraindicaciones relativa: 1. HTA no ocntrolada o respuesta inadecuada al ejercicio (TA>180TAS, >105 TAD) 8. Alteración del ritmo cardiaco o soplo sin filtrar (absolutas extrasístoles ventriculares por el ejercicio, bloqueo A-V 2º y 3º grado)
Enfermedades Respiratorias	1. Agudización 2. Hemoptisis 3. Tuberculosis activa 4. Fracturas costales 5. Procesos inflamatorios 6. Broncoespasmos
Enfermedades Metabólicas	1. Alteraciones en el nivel de glucemis (glucemia >300 o retinopatía diabética proliferativa) 2. Hipertiroidismo con manifestaciones clínicas (taquicardia, arritmias, etc.)

6.2. Recomendaciones de actividad física en población adulta

El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en el año 2015 publica las recomendaciones de AF para la Salud dentro de la Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención del Sistema Nacional de Salud, en ella establece la realización cada semana como mínimo de¹⁹:

1. 150 minutos de AFM, (aumenta la sensación de calor y se inicia una ligera sudoración; Aumenta también el ritmo cardíaco y el respiratorio, pero aún se puede hablar sin sentir que falta el aire. Por ejemplo: caminando a paso ligero (más de 6 km/h) o paseando en bicicleta (16-19 km/h), o bien una combinación equivalente de AFMV)
2. o bien 75 minutos de actividad vigorosa (la sensación de calor y sudoración es más fuerte. El ritmo cardíaco es más elevado y cuesta más respirar, por lo que resulta difícil hablar mientras se practica. Por ejemplo, correr o ir en bicicleta pedaleando rápidamente (19-22 km/h))
3. o bien una combinación equivalente de actividad moderada y vigorosa. Se considera que 1 minuto de actividad vigorosa es aproximadamente lo mismo que 2 minutos de actividad moderada.
4. Las recomendaciones de AF también se pueden alcanzar sumando periodos más cortos; estos periodos deben ser de al menos 10 minutos cada uno.

Además, al menos 2 días a la semana:

1. Actividades de fortalecimiento muscular y mejora de la masa ósea que incluyan los grandes grupos musculares. (8 a 12 repeticiones por cada grupo muscular)
2. Más actividades para mejorar la flexibilidad.
3. Las recomendaciones de AF también se pueden alcanzar sumando periodos más cortos; estos periodos deben ser de al menos 10 minutos cada uno.

Lo que produce más beneficios para la salud es realizar AF regularmente, es decir, distribuirla a lo largo de toda la semana. Por ejemplo, 30 minutos de actividad moderada cinco días o más a la semana. Cuantos más días, mejor.

En la tabla 9 se resume las recomendaciones generales de EF en personas adultas⁷ y la tabla 10 resume las recomendaciones de AF y tiempo de pantalla para población general de cualquier edad¹⁹.

Tabla 9: Recomendaciones generales de ejercicio físico en personas adultas. Adaptado de Abellan 2014⁷.

GRUPOS DE EDAD		RECOMENDACIONES DE ACTIVIDAD FÍSICA	OBSERVACIONES	REDUCIR EL SENDERISMO	LIMITAR EL TIEMPO DE PANTALLA
Menores de 5 años	Los que aún no andan	Varias veces al día. Cualquier intensidad	Fomentar el movimiento, el juego activo y disfrutar	Minimizar el tiempo que pasan sentados o sujetos en sillas o carritos, a menos de una hora seguida.	< 2 años: No se recomienda pasar tiempo delante de una pantalla. De 2 a 4 años: el tiempo de pantalla debería limitarse a menos de una hora al día.
	Cuando ya nadan	Al menos 180 minutos al día. Cualquier intensidad.	Realizar actividades y juegos que desarrollen las habilidades motrices básicas (correr, saltar, trepar, lanzar, nadar,...) en distintos ambientes (en casa, en el parque, en la piscina, etc.)		
5 a 17 años		Al menos 60 minutos al día. Intensidad moderada a vigorosa.	Incluir al menos 3 días a la semana, actividades de intensidad vigorosa y actividades que fortalezcan músculos y mejoren masa ósea.	Reducir los periodos sedentarios prolongados. Fomentar el transporte activo y las actividades al aire libre.	Limitar el tiempo de uso de pantallas con fines recreativos a un máximo de dos horas al día.
Personas adultas		Al menos 150 minutos de actividad moderada a la semana Ó 75 minutos de actividad vigorosa a la semana O una combinación equivalente de las anteriores. Estas recomendaciones pueden alcanzarse sumando periodos de al menos 10 minutos seguidos cada uno.	Realizar al menos 2 días a la semana, actividades de fortalecimiento muscular y mejora de la masa ósea y actividades para mejorar la flexibilidad. Los mayores de 65 años, especialmente con dificultades de movilidad: al menos 3 días a la semana, realizar actividades de fortalecimiento muscular y para mejorar el equilibrio.	Reducir los periodos sedentarios prolongados de más de 2 horas seguida, realizando descansos activos cada una o dos horas con sesiones cortas de estiramientos o dando un breve paseo. Fomentar el transporte activo.	Limitar el tiempo delante de una pantalla.

Tabla 10: Resumen de recomendaciones de Actividad Física y tiempo de pantalla en la población general de cualquier edad¹⁹

Recomendaciones Generales en personal adultas
Incluir la actividad física en la rutina diaria (subir y bajar escaleras, caminar hacia los lugares de trabajo, salir de compras, sacar al perro a menudo, tirar la basura, etc.)
Se recomienda combinar las actividades a lo largo de la semana e incluso en el mismo día
Incrementar paulatinamente la duración, intensidad y frecuencia hasta alcanzar las recomendaciones de actividad física
Convertir la práctica física en una actividad social (con amistades, personas del vecindario o familia)
Acudir al centro deportivo más cercano por si algunas de las actividades ofertadas resulta motivante
Si la persona adulta ha dejado la práctica física durante un periodo de tiempo (enfermedad, viaje, etc.), debe comenzar con un nivel más bajo que resulte confortable y aumentar el volumen, frecuencia e intensidad progresivamente
Si por determinados motivos no se puede salir de casa (mal tiempo, etc.) es recomendable realizar actividad en la misma (ejercicios con una silla como sentarse y levantarse, hacer pesas con botellas de agua, bailar en el salón a diario, subir y bajar las escaleras del bloque, etc.)

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud, Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud 2017
2. Organización Mundial de la Salud, Global recommendations on physical activity for health. 2010: Geneva
3. Second Expert Report: Food, Nutrition, Physical activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. 2010 Available at: <http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/continuous-update-project-cup/second-expert-report>
4. Anand, Kunnumakara, Sundaram, Harikumar. Cancer is a Preventable Disease that requires Major Lifestyle changes. Pharmaceutical Research, Vol 25, Nº 9, Setember 2008 DOI:10.1007/s11095-008-9661-9.
5. Global Status Report on Noncommunicable Diseases. World Health Organization. 2010.
6. Actividad física y prevalencia de patologías en la población española. Informe de la Agencia Española de Protección de la Salud en el Deporte. Departamento de Deporte y Salud Ministerio de Educación Cultura y Deporte. Edición 2016.
7. Abellán Alemán J, Sainz de Baranda Andujar P, Ortín Ortín E. Guía para la prescripción de ejercicio físico en pacientes con riesgo cardiovascular. 2ª Edición. SEH-LEHA 2014)
8. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D et al. Body Fatness and Cancer-Viewpoint of the IARC Working Group. New England Journal of Medicine 2016; 375 (8):794-798. Doi: 10.1056/NEJMs1606602.
9. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update. Project Report: Diet, Nutrition Physical Activity. A Global Perspective. Washington DC AICR, 2007. Available at: <http://www.wcrf.org/sites/default/files/CUP-Summary-Report.pdf>. Updated July 2016
10. Guía de recomendaciones para la promoción de actividad física. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Coordinación, Muñoz Bellerín J., Delgado Fernández M; autores: Carbonell Baeza A, Aparicio García-Molina V.A, Ruiz Ruiz J, Ortega Porcel F.B., Delgado Fernández M (Sevilla). Consejería de Salud, 2010.
11. Physical Activity strategy for the WHO European Region 2016-2025. Regional Committee for Europe. 65th Session. Vilnius, Lithuania, 14-17 September 2015.
12. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. 2011
13. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Breast Cancer. 2010
14. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Endometrial Cancer. 2013. Available at <http://www.dietandcancerreport.org>
15. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Pancreatic Cancer. 2012. Available at <http://www.dietandcancerreport.org>
16. García P, Mareque F.(2009) Prescripción de ejercicio físico saludable en Atención Primaria de Salud. Cad Aten Primaria, 16:304-308
17. Strath SJ, Kaminsky LA, Ainsworth BE, Ekelund U, Freedson PS, Gary RA, et al. Guide to the Assessment of Physical Activity: Clinical and Research Applications: A Scientific Statement from the American Heart Association Circulation. 2013; 128:2259-2279.
18. Rodríguez J, Terrados N. Métodos para la valoración de la actividad física y el gasto energético en niños y adultos. Archivos de medicina del deporte, XXIII (115): 365-377.
19. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Actividad Física para la Salud y Reducción del Sedentarismo. Recomendaciones para la población. Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en el SNS. Madrid, 2015

Capítulo 9.

RIESGO OCUPACIONAL Y AMBIENTAL

ANTONIO DAPONTE CODINA

Profesor de la Escuela Andaluza de Salud Pública. Director del Observatorio de Salud y Medio Ambiente de Andalucía (OSMAN).

1. INTRODUCCIÓN

Una definición de “medio ambiente” muy utilizada en salud pública lo considera como “todo lo que es externo al individuo humano; pudiendo clasificarse en físico, químico, biológico, social, cultural, etc., cualquier cosa que pueda influir en la condición de salud de la población”¹. Aunque esta definición tan amplia pueda ser conceptualmente adecuada, cuando se habla de factores ambientales, por tradición y por razones pragmáticas, se consideran únicamente los factores físicos, químicos, y biológicos presentes en el medio ambiente, así como las conductas relacionadas con estos factores, excluyéndose aquellos factores naturales no modificables. En salud pública todo este espacio tan amplio se organiza en lo que se llama la salud ambiental, la salud ocupacional y la seguridad alimentaria, que tienen que ver con los riesgos derivados de las condiciones del trabajo, del medio donde hacemos nuestra vida, y de los alimentos que consumimos respectivamente. En este capítulo abordaremos únicamente los riesgos ambientales y ocupacionales, excluyéndose los asociados a la seguridad alimentaria.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que los factores ambientales (incluyendo tanto los riesgos ocupacionales como ambientales) generan en promedio un 19% del cáncer a nivel global. Esto implica aproximadamente 1,3 millones de muertes por año en el mundo. En los países desarrollados se estima que aproximadamente un 16% (10-34%) de los cánceres en hombres (aparte del cáncer de pulmón), y un 13% (10-23%) de los cánceres en las mujeres pueden atribuirse al medio ambiente.²

Entre los muchos factores de riesgo ambientales y ocupacionales para el cáncer que se conocen o se sospechan, los hay naturales, como el arsénico, el radón, o la radiación solar, y una mayoría de artificiales, producto de las actividades humanas, como las dioxinas, las radiaciones electromagnéticas o la contaminación atmosférica urbana. Estos factores también se pueden clasificar como químicos, como el benceno, físicos, como las radiaciones, o biológicos como el *Helicobacter pylori*.

2. EL DESARROLLO DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA PARA LOS AGENTES CANCERÍGENOS AMBIENTALES Y OCUPACIONALES

Buena parte de los agentes considerados como cancerígenos ambientales y ocupacionales son conocidos desde hace décadas. Y, por otra parte, en los últimos años se han identificado muchos más agentes que en el pasado, como “posibles” cancerígenos. Esto se debe al desarrollo científico, pero también al desarrollo de la epidemiología ocupacional y de la ambiental, y de las políticas de protección de la salud frente a los riesgos ambientales y ocupacionales.

En los países avanzados, la epidemiología ocupacional se desarrolló simultáneamente al desarrollo industrial, y asociada a las luchas sociales para mejorar las condiciones de trabajo industrial, sobre todo en el siglo XX. Y específicamente la investigación epidemiológica con respecto a las industrias, ocupaciones y procesos que aumentan el riesgo de algún tipo de cáncer es de máxima frecuencia entre los años 60 y 80 del pasado siglo. Debe considerarse que los procesos industriales exponían a los trabajadores/as a sustancias químicas (los químicos eran el tipo de exposición ocupacional más frecuente en las industrias de los países desarrollados), nuevas en la mayoría de los casos, y por lo tanto sin que se conocieran sus posibles efectos en la salud. La exposición a estas sustancias (en niveles mucho más elevados que los niveles actuales) se daba casi en exclusiva en el medio industrial (no habiendo exposición de la población general), por lo que numerosos estudios epidemiológicos pudieron establecer el riesgo de cáncer asociado a la exposición a estas sustancias de forma suficientemente válida. A finales del siglo pasado la globalización reduce drásticamente el sector industrial en los países desarrollados, por lo que la epidemiología ocupacional pasa a centrarse más en otros sectores de la economía.

Entre finales del siglo XIX y principios del XX una mayoría de países instauran legislación para proteger la salud de los trabajadores/as frente a los riesgos ocupacionales (España en 1900, Ley Dato). Durante el siglo XX en Europa la presión que ejercía el creciente movimiento obrero, a través de los sindicatos, junto al desarrollo del estado del bienestar y sus políticas, así como el aumento del conocimiento científico, originan la creación de instituciones como la Inspección de Trabajo y el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo en España, la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC), máxima autoridad científica mundial en cáncer, o el Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH) de Estados Unidos, modelo de instituto técnico-científico de protección de la salud de los trabajadores/as para el resto del mundo, y otras. Junto a las instituciones se desarrollan las profesiones y las disciplinas con la misión genérica de proteger la salud de los trabajadores/as.

La epidemiología ambiental se desarrolla sobre todo a partir de los años 60 del siglo pasado, y asociada al nacimiento y explosión del movimiento ambientalista en todo el mundo. Conceptualmente, es una extensión natural de la epidemiología ocupacional, por cuanto los primeros estudios tratan de evaluar los daños a la salud entre las poblaciones que vivían alrededor de grandes plantas industriales, y producidos por las emisiones al aire, al agua o a los suelos de estas plantas. La epidemiología ambiental suele hacerse muy frecuentemente a través de estudios ecológicos, con más problemas de validez científica que los estudios de tipo longitudinal o experimentales de base individual. Asimismo, la epidemiología ambiental es muy sólida para establecer evidencia científica para agentes que actúan de forma “aguda”, pero tiene retos y limitaciones importantes para hacerlo para agentes que actúan muy a largo plazo como los cancerígenos. Por ejemplo, en el año 1952 se produce uno de los episodios más conocidos de contaminación atmosférica en el mundo, la llamada London Fog. En apenas una semana del mes de diciembre, los altos niveles de contaminación atmosférica en la ciudad produjeron miles de muertes. Este episodio fue clave para que los países comenzasen a legislar sobre los contaminantes atmosféricos en Europa, y que la OMS elaborara por primera vez las Guías de Calidad del Aire en el año 1987, sobre las que se sustenta todo el desarrollo normativo posterior sobre los contaminantes atmosféricos³. Pues bien, la contaminación atmosférica no ha sido reconocida como cancerígeno para los seres humanos (grupo 1) por la IARC hasta el año 2013. Se han necesitado varias décadas para acumular evidencia científica suficiente en cantidad y calidad que permitiera adoptar esta decisión, muy relevante en términos de salud pública.

Los retos de la epidemiología tanto ocupacional como ambiental en relación al cáncer se deben a que el cáncer suele aparecer en edades avanzadas. Asociar ese cáncer con exposiciones de hace años es empíricamente complejo. También, el cáncer es multifactorial, por lo que muchos factores que no son ambientales u ocupacionales son también factores de riesgo para el cáncer. Y algunos de ellos son más potentes que los agentes ambientales u ocupacionales, como el tabaco, por ejemplo, y por ello pueden “enmascarar” su efecto. Asimismo, las personas tienen múltiples exposiciones a lo largo de sus vidas, susceptibles de aumentar el riesgo de cualquier tipo de cáncer, y no solamente ambientales u ocupacionales. Además, una característica del mundo actual es que en muy poco tiempo aparecen, desaparecen o se modifican productos o tecnologías muy presentes en el medio ambiente, en el laboral, o en el mercado en un momento dado, haciendo muy difícil el estudio de sus efectos a largo plazo. Y esto en un contexto de relativa incertidumbre científica acerca de los mecanismos a través de los cuáles muchas de estos agentes pueden operar para producir cáncer.

Es por ello que los estudios experimentales en animales juegan un papel muy relevante para determinar la cancerogenicidad de un determinado agente. Por ejemplo, la IARC, para determinar que un agente es cancerígeno del grupo 1, (agente cancerígeno para el ser humano) requiere de “evidencia suficiente de carcinogenicidad en humanos”. Excepcionalmente, un agente puede clasificarse así cuando la evidencia de carcinogenicidad en humanos es menos que suficiente, pero hay suficiente evidencia de carcinogenicidad en animales de experimentación, además de pruebas en seres humanos expuestos de que el agente actúa a través de un mecanismo conocido y relevante de carcinogenicidad”, los llamados estudios “mecanísticos”. ¿Qué significa que exista evidencia suficiente de carcinogenicidad en humanos? Cuando se ha establecido una relación causal entre la exposición al agente y el cáncer, es decir, “se ha observado una relación positiva entre la exposición y el cáncer en estudios en los que el azar, los sesgos y los factores de confusión pueden descartarse con razonable certeza”⁴.

Diversas agencias e instituciones tienen como misión identificar agentes ambientales que sean un riesgo para algún tipo de cáncer. La más relevante internacionalmente es la IARC establecida en Lyon. La IARC, en base a la evidencia científica disponible clasifica a cualquier agente que evalúa en:

- Grupo 1: Carcinógeno para los seres humanos
- Grupo 2A: Probablemente carcinógeno para los humanos
- Grupo 2B: Posiblemente carcinógeno para los seres humanos
- Grupo 3: No clasificable en cuanto a carcinogenicidad en seres humanos
- Grupo 4: Probablemente no carcinógeno para los seres humanos

La IARC ha revisado más de 900 posibles agentes cancerígenos a lo largo de los años, incluyendo sustancias químicas, agentes físicos, agentes biológicos, exposiciones ocupacionales, mezclas complejas, y hasta conductas relacionadas. De éstos, 120 se han clasificado como grupo 1, 81 como grupo 2A, 294 como grupo 2B, 505 como grupo 3, y 1 como grupo 4⁵.

Esta evidencia científica se publica en forma de “monografías”⁶. Para llegar a esta clasificación, la IARC organiza reuniones de expertos, que analizan la evidencia disponible. Esta evidencia proviene principalmente de estudios epidemiológicos y de estudios experimentales en animales. Además, también se utilizan estudios “mecanísticos”, que son aquellos que permiten demostrar que el agente actúa mediante un mecanismo conocido de cancerogenicidad. Muchos agentes no pueden clasificarse como carcinógenos, no porque no lo sean, sino porque no hay suficiente evidencia al respecto en términos del número y la calidad de los estudios epidemiológicos y/o experimentales.

3. LA PROTECCIÓN DE LA SALUD FRENTE A AGENTES CANCERÍGENOS AMBIENTALES Y OCUPACIONALES

Los agentes cancerígenos ambientales y ocupacionales comparten diferentes características, pero la más importante de cara a la prevención primaria es que los individuos por sí solos no pueden protegerse frente a la inmensa mayoría de ellos. Se necesita una acción organizada colectivamente para poder controlar estos riesgos y prevenir su impacto en la salud, y a esta acción se le llama genéricamente “protección de la salud”, que es un área clave en la salud pública, y define el marco conceptual desde el que se abordan estos riesgos.

A diferencia de otros riesgos para la salud, la protección de la salud se desarrolla fundamentalmente a través de leyes y reglamentos de cumplimiento obligatorio. El proceso suele ser complicado y laborioso y, a menudo, se prolonga durante años. Cuando instituciones relevantes como la IARC determinan que un agente físico, químico o biológico es cancerígeno, las autoridades correspondientes de los gobiernos trasladarán dicha evidencia científica a la normativa para proceder a su control.

Desde el punto de vista de la prevención primaria del cáncer, un agente que se ha definido como cancerígeno debería prohibirse y eliminarse del medio ambiente y/o del medio ocupacional, porque se considera internacionalmente que cualquier nivel de exposición a estos agentes, por pequeño que sea, aumenta el riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer, es decir, no hay un nivel de exposición “seguro” para la salud. Sin embargo, la eliminación o prohibición solo ha ocurrido para unos pocos de estos agentes, siendo quizás el más conocido el asbesto o amianto. En la inmensa mayoría de las ocasiones, estos agentes cancerígenos no se pueden prohibir o eliminar, porque o bien están en el medio ambiente de forma natural (el arsénico, por ejemplo), o son emisiones del funcionamiento de máquinas y tecnologías imposibles de evitar (como los gases de los motores diésel), o son productos insustituibles, como ocurre con los plaguicidas en la agricultura, o con el benceno en la industria.

Por ello, las estrategias preventivas más comunes son la introducción obligada de cambios tecnológicos que reduzcan la exposición de las personas, y/o el establecimiento de “valores límite” de exposición, que no pueden superarse, para dichos agentes. Un ejemplo del primer caso es la Directiva europea relativa a la recuperación de vapores de la gasolina, que obliga a adoptar tecnologías en las gasolineras que reduzcan la exposición a los vapores de la gasolina durante el repostaje de los vehículos, en toda la Unión Europea⁷. Un ejemplo de valor límite es el establecido para el benceno, un cancerígeno muy frecuente en la industria y en el aire del medio ambiente urbano, e incluso en el agua de algunos lugares, para el que la Comisión Europea ha establecido un valor límite de 5 µg/m³ de aire (5 microgramos por metro cúbico de aire), que no puede ser superado en el aire de ningún lugar de la Unión Europea⁸. Son los gobiernos los que establecen el nivel de protección frente a los cancerígenos ambientales y ocupacionales. En el caso de Estados Unidos es la Agencia de Protección Ambiental (EPA)⁹. En Europa es la Comisión Europea la que establece estos límites.

Para llegar a estos valores límite se sigue un proceso técnico-científico en primer lugar. A este proceso que se sigue se le denomina genéricamente “Evaluación del Riesgo” (*Environmental Health Risk Assessment*), y se aplica a los agentes ocupacionales, a los ambientales y a los productos de consumo^{10,11}. De forma general, consiste en cuatro etapas:

1. *Identificación de riesgos*: se examina si un agente o factor es un “peligro” (hazard), es decir, tiene capacidad de causar un daño a la salud y en qué circunstancias.
2. *Evaluación de la relación Dosis-Respuesta*: se evalúa la relación cuantitativa entre el nivel de exposición y la magnitud del efecto o efectos en la salud.
3. *Evaluación de la Exposición*: se evalúan aspectos como la frecuencia de la exposición, cuando se produce, con qué niveles, etc.
4. *Caracterización del riesgo*: se integra toda la información y evidencia anterior, además de las incertidumbres y las limitaciones.

En esta fase se tiene que establecer cuanto efecto en la salud produce la exposición al agente o factor. Se suele expresar en términos de riesgo atribuible, es decir, cuantos casos nuevos de cáncer (número de cánceres en exceso a la tasa habitual en la población expuesta) se producirán por la exposición al agente o factor.

A partir de este proceso los gobiernos, como la Comisión Europea, fijan el “valor límite” para ese agente o factor. Ese valor pretende proteger la salud, minimizando los casos de cáncer en exceso en la población expuesta. Pero, también se consideran factores económicos, tecnológicos, de empleo, etc. Los países de la Unión Europea como España, deben incorporar obligadamente estos “valores límites” en su legislación nacional, y poner los medios necesarios para que se cumpla.

Los valores límite, aunque se basan en el conocimiento científico, se deciden en base a las capacidades técnicas para que se pueda conseguir ese nivel de exposición en el medio ambiente general o en el laboral, y que los costes económicos sean asumibles. Además, intervienen los intereses económicos y tecnológicos de los diferentes gobiernos europeos. Todo ello hace que la progresión en la protección de la salud de la ciudadanía frente a agentes cancerígenos de cualquier tipo, tanto en el ámbito ambiental como el laboral, a través de la reducción de la exposición a estos agentes (o mejor todavía, de su eliminación), sea un proceso técnico-político, no exento de contradicciones.

Por todo ello, en ocasiones se utiliza el “principio de precaución” que permite a las instituciones reaccionar rápidamente ante un posible peligro para la salud humana, o para proteger el medio ambiente, sobre todo cuando se sospecha que el agente causa un daño grave, aunque la evidencia científica disponible no permita una “evaluación del riesgo” completa. Bajo este principio se permite, por ejemplo, prohibir o limitar la presencia de agentes o factores de riesgo en el medio ambiente general, ocupacional o en el mercado.

4. ALGUNOS AGENTES CANCERÍGENOS

Como se ha comentado antes, casi 500 agentes son considerados como “definitivamente cancerígenos”, como “probables cancerígenos” o como “posibles cancerígenos” para el ser humano. Una gran mayoría de ellos son cancerígenos ambientales y/o ocupacionales, aunque no todos. En esta sección comentaremos algunos de ellos, con la intención de ilustrar la variedad de agentes existentes, así como algunos aspectos específicos relevantes para la protección de la salud.

Es muy común distinguir entre cancerígenos ocupacionales y cancerígenos ambientales, aunque esta distinción es hasta cierto punto artificial en la actualidad, por cuanto la mayoría de los cancerígenos que se encuentran en el ámbito ocupacional lo están también en el ambiental, y viceversa. Con mucha frecuencia la diferencia es solamente del nivel de exposición de las personas o de los trabajadores/as, o la forma concreta (química, etc.) que adopta. Esta distinción se mantiene por razones históricas, y porque, aunque buena parte de las estrategias de prevención primaria son parecidas, su aplicación y control es diferente.

4.1. Amianto o asbesto

El cancerígeno por excelencia en el ámbito laboral seguramente sea el asbesto o amianto (en España también se le conoce popularmente como “uralita”). Es un grupo de minerales que están en la naturaleza, y que se agrupan en fibras muy resistentes y dúctiles, por lo que se han empleado en la producción de azulejos, tejas, baldosas, y cemento. Como es un gran aislante térmico y acústico, y no conduce la electricidad, se ha utilizado ampliamente en la construcción civil y en la naval, como aislante de tuberías y calderas, en los frenos y embragues de los automóviles, y en los recubrimientos de techos, paredes, etc. Por todo ello, muchas ocupaciones han tenido una exposición prolongada al asbesto.

El amianto causa cáncer de pulmón, mesotelioma pleural y peritoneal, cáncer de laringe y de ovario. Además, se sospecha que puede ser causa de cáncer de faringe, estómago, colorrectal y de otras localizaciones. El mesotelioma es un cáncer muy raro, y comúnmente asociado al amianto. El amianto además interacciona con el tabaco en la producción de cáncer de pulmón, por lo que los trabajadores fumadores expuestos al amianto tienen un riesgo mucho más alto de desarrollar cáncer de pulmón.

Desde los años 80 muchos países han prohibido el uso del amianto. España lo hizo en el año 2001, siguiendo la directiva europea del año 1999. Pero a pesar de su prohibición en los países desarrollados, su uso continúa en los países emergentes. Y, además, como su uso fue tan amplio, como en España, por ejemplo, donde se utilizó masivamente en el auge constructor de los años 60 y 70, el amianto no ha desaparecido. La exposición se produce hoy en día en edificios antiguos que puedan contener materiales con amianto, y que, con el deterioro por el paso del tiempo, van liberando las fibras al aire interior. Además, es un riesgo ocupacional para los trabajadores/as que hacen reformas o remuevan materiales en edificios y en trabajos de aislamiento, en la minería, y en el mantenimiento de estructuras o máquinas que contengan amianto. Se ha estimado que en la Unión Europea (de 15 países) en los años 90 aproximadamente 1,2 millones de trabajadores/as estaban expuestos al amianto¹².

4.2. La pintura

El oficio de pintor/a es considerado un agente cancerígeno del grupo 1 por la IARC desde el año 1989. En general, las ocupaciones vinculadas al uso de pinturas tienen un riesgo mayor de desarrollar cáncer. Trabajar con pinturas es cancerígeno para el pulmón, mesotelioma, y vejiga. Además, se sospecha también de su asociación con la leucemia infantil, vía exposición materna. A diferencia del amianto, en el caso de la pintura ha resultado imposible identificar una sola sustancia responsable del riesgo cancerígeno del oficio de pintor/a y actividades asociadas. Esto se debe a que en las pinturas hay miles de sustancias, como pigmentos, disolventes, aditivos, aglutinantes, etc. Por ello, contienen numerosas sustancias clasificadas como cancerígenas. En muchos países, se han ido sustituyendo los compuestos cancerígenos por sustitutos menos peligrosos; además hay una cierta tendencia al uso de pinturas con base de agua, y nuevas formulaciones menos tóxicas¹³.

4.3. Benceno

El benceno, es un cancerígeno humano grupo 1 (según la IARC) que se utiliza industrialmente para producir diversos tipo de materiales, como gomas, plásticos, tejidos, detergentes y otras muchas. Además, está de forma natural en el tabaco, en el petróleo, y en las gasolinas. La exposición humana se produce a través de la contaminación del aire urbano por las emisiones de los vehículos, de las industrias, las estaciones de servicio, y el humo de tabaco. Además, se produce exposición cuando se utilizan productos que contienen benceno como colas y pegamentos, pinturas, detergentes y otros productos domésticos de uso habitual. Por último, los trabajadores/as de las industrias con uso de benceno tienen una mayor exposición. Aunque lo habitual es la exposición a través del aire que se respira; en algunos lugares, vertidos industriales generan exposición a través del agua potable.

4.4. El espectro electromagnético

Los seres humanos están expuestos a radiaciones electromagnéticas, unas naturales y otras artificiales. El espectro electromagnético es el rango de todos los tipos de radiación electromagnética. En función de su longitud de onda, de su frecuencia, o de su energía tienen diferentes aplicaciones y también se clasifican. Para la salud humana el interés se centra en las radiaciones ionizantes (rayos X, radón), las ultravioletas (radiación solar, aparatos de bronceado), y las asociadas a campos electromagnéticos de baja frecuencia (aparatos eléctricos, líneas de alta tensión, o teléfonos móviles).

La principal fuente natural de radiación ionizante es el *gas radón*. Este gas se produce en el proceso normal de desintegración radiactiva del Radio-226. La exposición de las personas se produce por la inhalación de este gas. Este gas se produce en el suelo, y se acumula en el interior de los edificios, y particularmente en los sótanos, garajes y las plantas bajas de las viviendas. La cantidad de radón depende de la cantidad de Radio-226 en el suelo. Por ello, en España la exposición se concentra en ciertos territorios, particularmente en el noroeste, pero también en ciertas zonas de Andalucía. El radón es factor de riesgo para el cáncer de pulmón, y además se sospecha que pueda estar asociado al cáncer linfático¹⁴. En las zonas de exposición, el radón es el segundo factor de riesgo para el cáncer de pulmón, tras el tabaco. En el caso del radón, las estrategias preventivas en las zonas de especial exposición incluyen modificar las viviendas o edificios, para aumentar la ventilación y reducir la acumulación de este gas. En España, se espera que, en la próxima revisión del Código Técnico de la Edificación, se incluyan las medidas relativas a las viviendas, para reducir la exposición al radón¹⁵.

La fuente principal de exposición "artificial" a las *radiaciones ionizantes* son las aplicaciones médicas. Otras fuentes esporádicas son los accidentes como Chernobyl o el de la Isla de las Tres Millas, o liberaciones esporádicas de las instalaciones nucleares. Además, las radiaciones ionizantes son un riesgo ocupacional para las profesiones que manipulan tecnologías o productos radiactivos, como por ejemplo los sanitarios/as en los servicios y unidades correspondientes, los trabajadores/as de las centrales nucleares, etc.

La evidencia de la carcinogenicidad de las radiaciones ionizantes proviene de estudios en pacientes irradiados por razones médicas, por personas expuestas en accidentes nucleares, por estudios de trabajadores/as expuestos en instalaciones nucleares, y por los estudios de los supervivientes de las bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki. En el caso de estos supervivientes, la leucemia fue el principal cáncer asociado a la radiación, y en menor medida en otras localizaciones. En la actualidad, el uso masivo de la tomografía es quizás un nuevo factor de riesgo. Algún estudio europeo apunta hacia un aumento del riesgo en pacientes sometidos a estos procedimientos diagnósticos o terapéuticos. Según la IARC, hay evidencia científica de asociación de las radiaciones ionizantes con cánceres de numerosas localizaciones, entre ellas piel, cerebro, pulmón, riñón, mama, vejiga, o tiroides.

En cuanto a las *radiaciones no ionizantes*, las que actualmente presentan más interés son las producidas por los teléfonos móviles, y por las líneas de alta tensión y aparatos eléctricos. La IARC ha clasificado a las radiofrecuencias como posibles cancerígenos (grupo 2B), y específicamente asociadas al glioma, un cáncer de cerebro, cuando la exposición es muy alta por un uso muy frecuente y continuado del teléfono móvil. La evidencia sobre los teléfonos móviles y tecnologías afines es todavía incipiente, y no se ha podido establecer una relación causal. En todo caso, se considera que el riesgo es pequeño, vista la evolución de la incidencia de cánceres de cerebro desde que esta tecnología ha aparecido. Por una parte, es una tecnología relativamente nueva, cuya evaluación de la exposición es particularmente compleja. Además, los mecanismos de producción del cáncer no son bien conocidos, y la relación entre la magnitud de la exposición y el efecto son pocos precisos. Por todo ello, hay en marcha diversos estudios e iniciativas que arrojarán más evidencia al respecto en los próximos años. Con respecto a las líneas eléctricas, sobre todo de alta tensión, algún estudio ha sugerido una asociación con la leucemia infantil, pero no se ha podido establecer una relación causal. Y muchos estudios no han encontrado asociación alguna.

4.5. Contaminación atmosférica

Recientemente, la IARC ha calificado a la contaminación atmosférica como agente cancerígeno para el ser humano. La contaminación atmosférica es uno de los factores de riesgo más relevantes en términos de salud pública. La contaminación del aire exterior es una mezcla de contaminantes procedentes de una gran variedad de fuentes naturales y antropogénicas. Transporte, generación de energía, actividades industriales, y calefacciones, son las fuentes principales. Millones de personas, sobre todo residentes en las ciudades, están expuestas a la contaminación. De ahí su relevancia en salud pública. El aumento del riesgo de cáncer de pulmón se ha observado en estudios epidemiológicos, que incluyeron a millones de personas y miles de casos de cáncer de pulmón en ciudades de Europa, América del Norte y Asia, y con niveles de contaminación dentro de los valores habituales en nuestras ciudades; en estudios experimentales en animales; y en una amplia gama de estudios sobre los mecanismos relacionados con el cáncer^{16,17}.

5. CONCLUSIONES

En resumen, conseguir y mantener un medio ambiente general y ocupacional libre de cancerígenos, es una estrategia muy eficaz, y especialmente eficiente, para reducir la incidencia del cáncer. Pero para ello hay tres condiciones básicas. La mejora de la calidad y cantidad de la evidencia científica, especialmente la epidemiológica. El desarrollo de leyes y normas, así como la implantación de tecnologías, que prevengan o reduzcan sustancialmente la exposición a los agentes cancerígenos ambientales, y gobiernos dispuestos a aplicarlas. Y finalmente, la capacidad de la ciudadanía y de los profesionales sanitarios y ambientales de conseguir trasladar el conocimiento científico disponible a la prevención ambiental y ocupacional del cáncer.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Last, J. M. (Ed.). (1995). A Dictionary of Epidemiology (3rd ed.). New York: Oxford University Press
2. Prüss-Üstün A, et al. Preventing disease through healthy environments—towards an estimate of the environmental burden of disease. Geneva: World Health Organization; 2006.
3. WHO-Regional Office for Europe. Air quality Guidelines for Europe. WHO: Geneva, 1987
4. IARC. Scientific review and evaluation. En: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/currentb6evalrationale0706.php>
5. Agents classified by the IARC Monographs, volumes 1-118. En: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php> . A fecha 13 abril 2017.
6. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic risks to humans. En: <http://monographs.iarc.fr/>
7. DIRECTIVA 2009/126/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 21 de octubre de 2009 relativa a la recuperación de vapores de gasolina de la fase II durante el repostaje de los vehículos de motor en las estaciones de servicio
8. DIRECTIVA 2008/50/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 21 de mayo de 2008 relativa a la calidad del aire ambiente y a una atmósfera más limpia en Europa. Diario Oficial de la Unión Europea 11.6.2008.
9. <http://www.epa.gov/>
10. -Comités de la Comisión Europea que realiza funciones de evaluación del riesgo. En http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/index_en.htm
11. Environmental Protection Agency Washington. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment, 2005. Washington DC: Environmental Protection Agency. En http://www.epa.gov/risk_assessment/health-risk.htm
12. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 100F (2012). Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. IARC.
13. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 100F (2012). Chemical Agents and Related Occupations
14. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 43. Man-made Mineral Fibres and Radon. 1988
15. Código Técnico de la Edificación. <http://www.idae.es/tecnologias/eficiencia-energetica/edificacion/codigo-tecnico-de-la-edificacion>
16. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 109. Outdoor air pollution. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2014.
17. Loomis D et al. The carcinogenicity of outdoor air pollution. The Lancet Oncology 2013; 14(13):1262 - 1263.

Capítulo 10.

LAS RADIACIONES ULTRAVIOLETAS. PREVENCIÓN DEL CÁNCER CUTÁNEO

AGUSTIN BUENDIA EISMAN

Profesor Titular de Dermatología de la Universidad de Granada. Médico especialista en Dermatología.

1. RADIACIONES ULTRAVIOLETAS Y PIEL

El cáncer de piel constituye en la actualidad la neoplasia maligna más frecuente de la humanidad. Es más, su incidencia aumenta de forma vertiginosa desde hace décadas (con crecimientos del 3-8% anuales en Europa), por lo que se ha convertido en un problema prioritario de salud, que origina una importante demanda asistencial y elevados costes sanitarios. Las campañas de prevención primaria constituyen el mejor instrumento para reducir la incidencia.

La radiación ultravioleta (RUV) es el agente carcinógeno más importante en los diferentes tipos de cáncer de piel. Para considerar como carcinógeno a una sustancia son necesarias una serie de evidencias epidemiológicas (mayor incidencia de cáncer de piel en zonas soleadas y en individuos sensibles fotoexpuestos), clínicas (localización preferente en zonas fotoexpuestas) y experimentales (inducción de cáncer en animales de experimentación expuestos al carcinógeno). La radiación ultravioleta la podemos recibir a través de fuentes naturales (exposición al sol) o a través de exposiciones a fuentes artificiales (cabinas de rayos UVA).

1.1 Fuentes naturales de RUV

El sol se comporta como una gran central electromagnética que produce de forma continua radiaciones de distinta longitud de onda. La radiación emitida por el sol hasta que llega a la tierra y por tanto a nuestra piel, tiene que atravesar una serie de capas, como la capa de ozono, atmósfera, contaminación atmosférica, nubes..., que modifican la cantidad y calidad de la radiación de onda incidente en la superficie cutánea. Cada radiación se caracteriza por su longitud de onda expresada en nanómetros. La longitud de onda se relaciona con la energía. La longitud de onda y la energía se relacionan con la penetración de la radiación en la piel. Podemos afirmar que una radiación penetra más en la piel cuanto mayor es su longitud de onda, pero su energía es mayor cuando menor es ésta, por tanto, a mayor longitud de onda mayor penetración pero menor energía. La radiación ultravioleta, representa el 5% de toda la radiación solar incidente. Se divide en tres grupos, de acuerdo a su longitud de onda: Radiación ultravioleta A (UVA): longitud de onda entre 320- 400 nm. Radiación Ultravioleta B (UVB): longitud de onda entre 290-320 nm. Radiación ultravioleta C (UVC): longitud de onda entre 100-290 nm. La RUV C tiene una penetración en la piel muy escasa, pero es muy energética, en condiciones normales se absorbe por la capa de ozono y no llega a la superficie terrestre. La RUV B tiene menor penetración que la RUVA, pero es 1000 veces más eficaz que los UVA para producir alteraciones en el ADN, es la radiación responsable de los efectos agudos sobre la piel, la absorbe el cristal de ventana, aumentan en verano y decaen en invierno, su máxima incidencia es a medio día y no atraviesan las nubes. La RUVA tienen alta penetración, pero baja energía, atraviesan el cristal de ventana, están presentes todo el año desde el amanecer hasta el anochecer y atraviesan las nubes. En general, cuanto más corta sea la longitud de onda de una radiación, menor es su poder de penetración en la piel, pero mayor es su energía y, por tanto, mayores los efectos biológicos que produce. Debemos tener en cuenta que en la radiación que recibe la piel, también influye la radiación reflejada en las distintas superficies, como nieve que refleja el 85%, arena el 17 % o agua el 5%.

1.2 Fuentes artificiales de RUV

La radiación que producen las fuentes artificiales tiene las mismas características físicas y fotobiológicas inherentes a cada longitud de onda, lo que cambia es la fuente de emisión. En general las lámparas empleadas con fines cosméticos emiten preferentemente radiación UVA. En ningún aparato con destino a uso cosmético se debe permitir la radiación UVC, situación biológicamente inadmisibles, por lo que el límite debe establecerse por encima de los 290 nm, ya que la radiación UVB tampoco debe utilizarse con fines cosméticos. El Ministerio de Sanidad y Consumo, con la colaboración de miembros de nuestro grupo de investigación, elaboró una regulación del uso de aparatos de bronceado mediante radiaciones ultravioleta, a través del Real Decreto 1002/2002 de 27 de septiembre de 2002, BOE: nº 243 de 10 de octubre de 2002, resumimos los principales puntos: 1. No se podrán recibir radiaciones UV en centros de bronceado o con aparatos domésticos, con una irradiación efectiva superior a 0,30 w/m² y longitud de onda por debajo de 295 nm. 2. Queda prohibida su utilización por usuarios menores de 18 años. 3. Estos aparatos deben manejarlos personal con preparación adecuada y someterse a inspección de funcionamiento regulada por las Comunidades autónomas. El problema fundamental de las fuentes artificiales es que están diseñadas para emitir una radiación que se filtra por la misma lámpara con el fin de que la radiación final, la que recibe la piel, se adapte a los límites impuestos en el

Real Decreto. Pero estos filtros, con el uso y paso del tiempo se agotan dejando pasar otras radiaciones, generalmente UVB, que modifica el espectro de emisión, fenómeno que se conoce como “contaminación”. Esto exige vigilancia periódica y sustitución de las lámparas.

1.3 Alteraciones que la radiación ultravioleta induce en la piel

Dependen también de la naturaleza de la radiación, dependiendo de su longitud de onda, en el medio día la radiación solar es más incidente, con mayor cantidad de radiación ultravioleta B. Del tiempo de actuación sobre la piel, debemos tener en cuenta que los daños de la radiación ultravioleta se acumulan a lo largo de toda la vida y de las características fenotípicas del individuo, el comportamiento de la piel frente a la radiación ultravioleta se clasifica en seis grados denominados fototipos, cada uno de ellos se corresponde con unas características fenotípicas: Fototipo I: Individuos que siempre se queman y nunca se broncean, se corresponde con personas albinas. Fototipo II: Siempre se queman, mínimo bronceado, individuos pelirrojos, ojos azules, pieles muy claras con efélides. Fototipo III: A veces se queman y pueden coger un mínimo bronceado, personas rubias, pieles claras medias y ojos claros. Fototipo IV: Muy pocas veces se queman y siempre se broncean, correspondería con personas morenas de pieles y ojos oscuros. Fototipo V: Rara vez se queman y suelen coger un intenso bronceado, fenotípicamente son etnias moderadamente pigmentadas. Fototipo VI: No se queman casi nunca, raza negra. Por ello, el retrato robot de una persona que sufrirá los daños acumulados por la radiación ultravioleta sería: *“individuos de pelo rubio o rojizo, ojos azules, piel muy clara, con tendencia a quemaduras y dificultad para el bronceado. Que haya realizado exposiciones solares continuadas, laborales, recreativas o por lugar de residencia, a lo largo de su vida”*.

1.4. Efectos biológicos de la radiación ultravioleta sobre la piel

Los podemos clasificar en agudos o inmediatos y crónicos o a largo plazo.

1.4.1 Efectos fotobiológicos agudos o inmediatos

Eritema o quemadura solar. Su frecuencia antes de los 20 años, es un factor de riesgo para el desarrollo de algunos cánceres de piel en la edad adulta.

Bronceado. El verdadero bronceado es visible 72 horas después de la exposición a RUV, esta ocasiona un aumento de la actividad de los melanocitos, que transfieren a los queratinocitos la melanina sintetizada, produciéndose el bronceado. Parece ser que el mecanismo inductor de la pigmentación es el daño inducido en el ADN y su reparación enzimática.

Hiperplasia epidermodérmica. Es un mecanismo de protección más, que ocurre entre las 24 y 48 horas post-exposición a la RUV, la hiperplasia de la capa córnea es mayor en individuos de fototipos bajos y se produce con la finalidad de proteger la piel frente a la agresión UV.

Cambios en el sistema inmunológico. Están en relación con la acción de los ultravioleta sobre las células de Langerhans, células que forman parte de la población celular epidérmica y con función inmunológica, ya que son presentadoras de antígenos. Las células de Langerhans disminuyen funcional y numéricamente e incluso pueden llegar a desaparecer.

1.4.2 Efectos fotobiológicos crónicos o a largo plazo

Fotoenvejecimiento. Se asocia a daños propios de la exposición solar crónica confirmando a la piel fotoexpuesta del rostro, triángulo del escote y parte superior de la espalda un aspecto característico en el que alternan una serie de signos y síntomas de intensidad variable, que dependen del grado de exposición y de las características ópticas de la piel.

Fotocarcinogénesis. Es el efecto secundario más importante, por su trascendencia, de la radiación UV. La incidencia del cáncer cutáneo aumenta de forma alarmante en todos los países del mundo en las últimas décadas. Hoy no cabe duda que la exposición a radiación ultravioleta es el factor de riesgo más importante y el único modificable, en la aparición de precáncer cutáneo (queratomas actínicos), cáncer cutáneo no melanoma (carcinomas basocelulares y carcinomas espinocelulares) y melanomas. Los principales estudios epidemiológicos sobre cáncer cutáneo y exposición a radiación ultravioleta han puesto de manifiesto que existe una asociación directa entre exposición al sol e incidencia de cáncer cutáneo, que el aumento de cáncer cutáneo es más frecuente al disminuir la latitud y que los diferentes patrones de exposición solar se asocian con distintos tipos de cáncer de piel, así la exposición intermitente aguda se asocia con carcinomas basocelulares y melanoma, y la exposición crónica o laboral se asocia con carcinomas espinocelulares y algún tipo de melanoma (Lentigo Maligno Melanoma). Así mismo se ha manifestado que las exposiciones solares y quemaduras en la infancia y adolescencia son determinantes de melanoma y carcinoma basocelular en la edad adulta.

2. PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE PIEL

Actualmente la prevención primaria del cáncer de piel mediante la fotoprotección o la reducción de las exposiciones solares es la mejor arma para el control del problema. No obstante, el aumento de la incidencia del cáncer de piel con disminución de la mortalidad nos hace pensar que la prevención primaria falla, sea insuficiente o que aún es pronto para evaluar su eficacia, de ahí la importancia de promover hábitos saludables ante el sol, como medida principal de prevención primaria del cáncer de piel.

Vamos a exponer los diferentes métodos para una adecuada protección frente a la radiación ultravioleta y su influencia en determinados tipos de cánceres cutáneos.

2.1. Fotoprotección por métodos naturales

Hay una serie de medidas que bien realizándolas aisladamente o combinándolas entre sí, nos proporcionarían una excelente protección.

Hora del día. Evitar la exposición solar alrededor de medio día reduce la radiación ultravioleta B en un 60%, sin embargo, todos los estudios reflejan esta medida como la menos utilizada. Nosotros consideramos que el horario de exposición solar es la medida que mayor margen de mejora presenta. En nuestras campañas y programas de prevención del cáncer piel aconsejamos evitar las exposiciones solares intensas siempre que la sombra que proyecte nuestro cuerpo sea menor que este, con lo que evitamos equivocarnos al centrarnos en un horario determinado que puede variar de un país a otro y cambios en la hora por motivos gubernamentales. Cuando la sombra que proyecta nuestro cuerpo es menor que este, nos indica que la incidencia de radiación ultravioleta es muy alta por la perpendicularidad y cercanía del sol.

Ropa, sombrero y gafas: La ropa y el sombrero son una muy buena medida fotoprotectora y creemos que constituirá uno de los principales mensajes en las campañas venideras. Con tejidos adecuados se puede reducir hasta un 93% de radiación incidente. La protección es mayor cuanto menores son los espacios entre los hilos y cuanto mayor es el peso y grosor del tejido. El factor de protección UV (FPU) es la medida de transmisión de radiación ultravioleta a través del tejido (determinado *in vitro*), en algunos países lo incluyen en la información de ciertas prendas, probablemente en el futuro muchas prendas deportivas o destinadas a actividades lúdico recreativas, destinadas a usar en exposiciones solares lo llevarán en la etiqueta. El FPU de la ropa varía de 3 (medias) a 100 (vaqueros). También se están utilizando tejidos que llevan materiales con protección solar, como absorbentes de radiación ultravioleta que se añaden al detergente o al color de la ropa. La ropa especialmente manufacturada con $FPU > 15$ es, por tanto, una de las recomendaciones promovidas por campañas de prevención bien establecida, como la campaña australiana Sunsmart, especialmente en sujetos con factores de riesgo de padecer cáncer de piel. No obstante, un estudio reciente realizado en Málaga por Aguilera y colabs, demostró que, de 50 prendas de vestir de verano analizadas, la mayoría mostraban un factor de protección bueno, especialmente las camisetas deportivas.

Con respecto a los sombreros la protección, depende del tejido y de la anchura del ala, el borde y la anchura del sombrero determinan la cantidad de radiación sobre la cabeza y cuello, desafortunadamente la anchura del ala del sombrero, puede hacer incómodo su uso en presencia de viento, gorras con visera o el uso del estilo legionario, con solapas a los lados, puede ser una solución satisfactoria en estos casos. En nuestro país disponemos de sombreros específicos, comercializados, con tejidos diseñados para reducir la penetración de la radiación ultravioleta. En el ámbito escolar, Australia ha sido el país pionero en promocionar la incorporación de gorras en los uniformes escolares. La difusión de políticas como "No hat, no play" ("*Sin sombrero no hay recreo*") ha llevado a la generalización del uso de las mismas de forma que en el año 2011, con una cifra de hasta un 90% de las escuelas primarias del estado de Victoria adheridas al programa Sunsmart, el 99% de refería recomendar el uso de sombrero (gorra de legionario, sombrero de ala ancha o sombrero bucket (o sombrero de pesca), con resultados de unas tasas de uso del 87% de los profesores y el 75% de los alumnos.

Respecto a las gafas de sol, se ha demostrado que el color no es una protección, sino cristales preparados para filtrar el 100% de la radiación UVA, curiosamente solo el 20% de las gafas de sol se venden en ópticas, donde nos pueden garantizar un cristal con protección adecuada.

Sombra: Si es necesario estar al aire libre en las horas de máxima radiación, el uso de sombras naturales (árboles) o artificiales (toldos o sombrillas) es importante. El grado de fotoprotección, no solo es función del material con que está revestido el toldo, sino también de la altura respecto al suelo, la sombrilla o parasol no protege la radiación reflejada, especialmente intensa en la nieve, arena o el mar. El tipo de sombrillas solares más adecuado sería el tipo iglú o tienda de campaña.

El uso de sombras ha demostrado ser la medida de fotoprotección más efectiva tras las medidas horarias. La sombra bloquea la RUV en un 50-90%, dependiendo de las características de la misma. Las arboledas frondosas son los elementos que aportan sombras de mayor calidad, ya que además de disminuir la radiación ultravioleta y la temperatura, también aumentan la humedad relativa. Sin embargo, este descenso de la temperatura no se correlaciona linealmente con el bloqueo al paso de la RUV, por lo que, en ocasiones, puede crear una falsa sensación de seguridad en el individuo. Factores como la altura y la frondosidad de las copas van a determinar la diferente capacidad fotoprotectora de las arboledas. No obstante, su factor de protección (siempre superior a 10) varía mucho dependiendo de la latitud geográfica, ya que condiciona mucho el tamaño de la sombra. Las sombras artificiales constituyen otra alternativa válida, siendo su capacidad de fotoprotección variable en función de factores como el diseño de la estructura o los materiales empleados. La incorporación de vegetación a estructuras de sombra artificial aumenta el factor de protección solar (FPS) de dichas estructuras de un 1,3 a 9.

2.2 Fotoprotección por otros métodos (Productos antisolares)

El uso de cremas solares es muy promocionado en todo el mundo como una forma de fotoprotección. No obstante, presenta algunos inconvenientes frente a los métodos naturales. Existen frecuentes confusiones en los mensajes que se emiten respecto a ellos, o en la interpretación que la población hace de tal reclamo, así algunas personas utilizan los protectores para impedir la quemadura solar, mientras otros lo hacen para mejorar el bronceado, hay quienes intentan evitar las arrugas con su uso, mientras otros piensan que los fotoprotectores impiden todos los tipos de cáncer de piel; una gran mayoría tienen la idea de que los protectores deben utilizarse para poder prolongar el tiempo de exposición solar, minimizando riesgos. Los productos antisolares se dividen en filtros químicos y filtros físicos o pantallas solares. El efecto protector de los primeros solo abarca determinadas longitudes de onda (especialmente en el rango UVB, aunque algunos tienen actividad frente a los UVA), son invisibles pero pueden provocar reacciones de intolerancia o fotosensibilización, los filtros físicos o pantallas solares son impermeables a las radiaciones solares, actúan reflejando la radiación como un espejo, pero al ser más densos, tienden a ser un problema desde el punto de vista cosmético, si bien cada día se consiguen formas galénicas más aceptables. Las cremas solares son graduadas de acuerdo a su habilidad para reducir el eritema, el cual se produce predominantemente en el rango UVB, este es el factor de protección de las cremas solares. Una gran variedad de métodos se ha utilizado para valorar la eficacia de estos productos en el espectro UVA. Debemos tener en cuenta que el factor de protección es una medida de laboratorio. En los últimos años las controversias frente al factor recomendado han sido crecientes, de hecho, no es el grado de protección de una crema solar lo más importante, pero sí es llevado a la práctica de manera rutinaria. Los productos antisolares se aplican frecuentemente en menor cantidad a la cual los laboratorios prueban y esto reduce su eficacia, a veces no se cubren todas las áreas corporales y, a menudo, tocando o sudando se puede quitar el producto que se ha aplicado correctamente. Muy pocos mensajes de salud pública, enseñan al público la cantidad de fotoprotector que debe aplicarse, no obstante, para muchas personas los protectores solares son muy caros y la exigencia de aplicaciones repetidas limita su uso.

A pesar de esto, el uso de la crema solar (fotoprotector) es recomendable por la mayoría de las instituciones referentes en el tema, como Academia Española de Dermatología (AEDV), Academia Americana de Dermatología (AAD) o la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). Pero nosotros nos preguntamos ¿El uso de crema fotoprotectora protege frente al cáncer de piel?, nuestra respuesta puede ser sí y también no, ya que depende del tipo de cáncer cutáneo. Se ha demostrado que el uso correcto y continuo de crema fotoprotectora puede reducir el riesgo de carcinoma espinocelular y de queratosis actínicas; sin embargo, no hay evidencia convincente de que el uso de crema fotoprotectora pueda reducir el riesgo de carcinoma basocelular; con respecto al melanoma se han publicado controvertidos resultados en su relación con el uso de fotoprotector, pero se puede concluir que no hay evidencias libres de factores de confusión que puedan confirmar que existe relación entre el uso de fotoprotector y melanoma maligno pero tampoco existen evidencias de protección válida. Ante esta situación ¿debemos recomendar el uso de fotoprotectores? Por supuesto que sí, aunque teniendo en cuenta que el fotoprotector es necesario, pero no suficiente. Nuestra estrategia debe ir encaminada a potenciar el uso correcto del fotoprotector, tanto en cantidades, se deben aplicar 2 mg por cm², como en la distribución corporal, así como en el tiempo de aplicación y reaplicación. Deben aplicarse 30 minutos antes de la exposición y repetir cada dos horas. Por tanto, es necesario potenciar el uso correcto del fotoprotector, teniendo en cuenta que el fotoprotector ideal debería proteger frente a radiación ultravioleta A y B, disminuir la formación de especies reactivas de oxígeno, así como incluir enzimas que activen o reparen el DNA, además deben tener una óptima tolerancia, sin perfumes, que sean multiresistentes, adaptándose al tipo de actividad (waterproof o waterresistant), hidratantes y con excipientes que permitan una mejor remanencia. Su uso en menores de 6 meses debe ser evitado. No debemos olvidar nunca que la finalidad del fotoprotector no es poder prolongar el tiempo de exposición sino completar las estrategias de fotoprotección. Es conveniente tener en cuenta que la piel desempeña un papel fundamental en la biosíntesis de vitamina D. La vitamina D se produce en la piel por la radiación ultravioleta B, para que esta función se produzca en la piel se necesitan pequeñas dosis de radiación ultravioleta. Esta ampliamente demostrado que, en un país como España, con una exposición solar mínima y una dieta equilibrada es suficiente para cubrir las necesidades de vitamina D.

Por tanto, la combinación de las diferentes medidas de fotoprotección podrían reducir sustancialmente la radiación y evitar el desarrollo del tumor maligno. Finalmente, no olvidar en nuestras estrategias lo que hoy se ha denominado “Cultura de la prevención”, fundamentada en el compromiso y la participación por la seguridad y promoción de la salud. La fotoprotección debe integrarse en el día a día de la actividad escolar y familiar, como un auténtico “estilo de vida” y no como una imposición.

3. RESUMEN

La exposición a radiación ultravioleta, bien de fuentes naturales o artificiales, es el principal factor de riesgo del cáncer de piel y el único modificable. Sus efectos en la piel van a depender de factores ambientales y de las características ópticas de la piel que la recibe, produciéndose efectos agudos y crónicos, entre estos últimos la fotocarcinogénesis es el más importante. La reducción de las exposiciones a RUV o el uso de una fotoprotección adecuada, es el mejor método para realizar una prevención primaria del cáncer de piel.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Aceituno-Madera P, Buendía-Eisman A, Arias-Santiago S, Serrano-Ortega S. Changes in the incidence of skin cancer between 1978 and 2002. *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101(1):39-46
2. Aguilera J, De Gálvez MV, Sánchez-Roldán C, Herrera-Ceballos E. «New advances in protection against solar ultraviolet radiation in textiles for summer clothing.» *Photochemistry Photobiology* (2014): 1199-1206.
3. Buendía Eisman A, Arias Santiago S, Moreno-Gimenez JC, Cabrera-León A, Prieto L, Castillejo I, Conejo-Mir. An Internet-based programme to promote adequate UV exposure behaviour in adolescents in Spain. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Apr;27(4):442-53.
4. Buendía-Eisman A, Conejo-Mir J, Prieto L, Castillejo I, Moreno-Gimenez JC, Arias-Santiago S. "Buen Rayito Study": awareness, attitudes and behavior of teenagers to sunlight through a web based system in Spain. *Eur J Dermatol.* 2013 Jul-Aug;23(4):505-9
5. Buendía-Eisman A, Feriche-Fernández E, Muñoz-Negro JE, Cabrera-León A, Serrano-Ortega S. Evaluation of a school intervention program to modify sun exposure behaviour. *Actas Dermosifiliogr.* 2007 Jun;98 (5):332-44
6. Fernández-Morano T, De Troya-Martín M, Rivas-Ruiz F, Blázquez-Sánchez N, Del Boz-González J, Fernández-Peñas P, Buendía-Eisman A. Behaviour, attitudes and awareness concerning sun exposure in adolescents on the Costa del Sol. *Eur J Dermatol.* 2014 Jan-Feb;24(1):85-93
7. Gallagher RP. Sunscreens in melanoma and skin cancer prevention. *CMAJ.* 2005 Aug 2;173(3):244-5.
8. Greinert R, Breitbart EW, Mohr P, Volkmer B. Health initiatives for the prevention of skin cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2014;810:485-99.
9. Greinert R, de Vries E, Erdmann F, Espina C, Auvinen A, Kesminiene A, Schüz J. «European Code against Cancer 4th Edition: Ultraviolet radiation and cancer.» *Cancer Epidemiology* 39.1 (2015): 75-83.
10. Holman CD, Armstrong BK. Cutaneous malignant melanoma and indicators of total accumulated exposure to the sun. An analysis separating histogenetic types. *J Natl Cancer Inst.* 1984 jul; 73 (1):75-82
11. Jemal A, Saraiya M, Patel P, Cherala SS, Barnholtz-Sloan J, Kim J, Wiggins CL, Wingo PA. «Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006.» *Journal of the Academy of Dermatology* (2011) 65.5: 7-25.
12. Katsambas A, Nicolaïdou. Cutaneous malignant melanoma and sun exposure. *Arch Dermatol* 1996; 132: 444-450
13. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R et al. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol.* 2003; 120:1087-1093
14. Lautenschlager S, Wulf HC, Pittelkow MR. Photoprotection. *Lancet.* 2007 11;370(9586):528-37
15. Lautenschlager S, Wulf HC, Pittelkow MR. Photoprotection. *Lancet.* 2007 Aug 11;370(9586):528-37.
16. Muñoz Negro JE, Buendía-Eisman A, Cabrera León A, Serrano Ortega S. Variables associated with sun protection behaviour of preschoolers. *Eur J Dermatol.* 2011 Nov-Dec; 21 (6):985-90
17. Parisi AV, Turnbull DJ. «Shade provision for UV minimization: a review.» *Photochemistry and photobiology* 90.3 (2014): 479-90.
18. Pettigrew S, Jongenelis M, Strickland M, Minto C, Slevin T, Jalleh G, Lin C. «Predictors of sun protection behaviours and sunburn among Australian adolescents.» *BMC Public Health* 16.1 (2016): 565-572.
19. Reichrath J, Rass K. Ultraviolet damage, DNA repair and vitamin D in nonmelanoma skin cancer and in malignant melanoma: an update. *Adv Exp Med Biol.* 2014;810:208-33
20. Rosso S, Zanetti R, Martinez C et al. The multicentre south European study "Helios" II: different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer.* 1996; 73:1447-1454
21. Sharplin G, Roth F. Sun protection policy and practice in Victorian primary schools: Evaluation of the National SunSmart Schools Program in Victoria from 1998 to 2011 (unpublished report). . Adelaide, Australia 2012: Cancer Council South Australia, 2012.
22. Turnbull DJ, Parisi AV. «Increasing the ultraviolet protection provided by shade structures.» *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 78 (2005): 62-67.

Enlaces recomendados:

www.aedv.es/euromelanoma

<http://fundacionpielsana.es/>

www.aad.org/spot-skin-cancer

Capítulo 11.

INFECCIONES IMPLICADAS EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER

SARA MARÍN LIÉBANA

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. Manises. Valencia.

MÓNICA SERRANO GÓMEZ

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. Manises. Valencia.

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones están relacionadas con la aparición del 15-20% de los tumores malignos. Algunos virus, bacterias y parásitos han sido identificados como factores de riesgo en el desarrollo de ciertos tipos de cáncer.

Hay diferentes mecanismos por los que algunas infecciones aumentan el riesgo de desarrollar neoplasias en el organismo huésped¹:

- Los virus denominados oncogénicos interactúan con los genes de las células huéspedes, implicados en el control del ciclo celular y causan un crecimiento descontrolado.
- La inflamación crónica tisular también tiene un papel importante en el desarrollo tumoral, ya que produce alteraciones celulares y del sistema inmunitario, que pueden favorecer la aparición de neoplasias.
- Otro tipo de infecciones, pueden ser inmunosupresoras, favoreciendo el escape inmunitario por parte de las células tumorales.
-

2. INFECCIONES VIRALES

Los virus son partículas infecciosas muy pequeñas que están constituidas por uno solo de los dos ácidos nucleicos ADN o ARN. Se han descrito diferentes virus implicados en el desarrollo tumoral, actuando como virus oncogénicos, como inmunosupresores o produciendo inflamación crónica.

2.1. Virus del Papiloma Humano (HPV)

Es un virus con ADN circular de doble cadena de la familia de los papilomavirus que infecta exclusivamente a humanos. Es la infección más frecuente de transmisión sexual. Aunque en la mayor parte de los casos es curada por el sistema inmunitario, en un pequeño porcentaje puede contribuir a desarrollar cáncer de cérvix, anal y orofaríngeo. Hay diferentes tipos de HPV y se clasifican en: bajo riesgo, responsables del 90% de las verrugas anogenitales externas, y alto riesgo, asociados al 70% de carcinomas cervicales, siendo los más frecuentes los 16 y 18².

Los tipos HPV oncogénicos, se integran en el genoma de las células epiteliales escamosas del huésped, produciendo la proteína E6 que degrada la proteína de supresión tumoral p53. A su vez, se expresa la proteína E7 que se une a la proteína supresora del Retinoblastoma, permitiendo la síntesis del ADN del virus del papiloma humano.

Los factores de riesgo asociados a la infección por HPV son la edad temprana de la primera relación sexual, un número elevado de parejas sexuales, el tabaquismo y la historia de infección por el virus de herpes simple. Alrededor del 75 % de las mujeres sexualmente activas desarrollarán la infección de HPV, pero la mayoría (entre el 70 y el 90%) se resolverá espontáneamente. Un pequeño porcentaje de estas mujeres desarrollarán una infección aguda, que con el paso de décadas evolucionará a una lesión precancerígena denominada NIC (neoplasia intraepitelial cervical). La regresión espontánea de estas lesiones precancerígenas, es posible en cualquier momento.

Actualmente el tratamiento de las lesiones precancerígenas es el abordaje local, ya sea con escisión de la zona o con técnicas ablativas como la crioterapia o el láser.³

Se han desarrollado varias vacunas frente a esta infección, habiendo dos comercializadas: la cuadrivalente contra HPV 6/11/16/18 y la bivalente, contra HPV 16/18, aprobada posteriormente⁴. La vacunación ha demostrado que previene la enfermedad del cérvix uterino, incluyendo la NIC y el carcinoma *in situ*. Este beneficio es superior en las personas que no han sido infectadas

previamente por HPV, por lo que se recomienda administrarla antes de la primera relación sexual. Además de la prevención primaria con la vacunación de niñas entre 9-13 años, la OMS también recomienda otras medidas como la educación acerca de conductas sexuales seguras, la circuncisión en varones y la divulgación de los efectos nocivos del tabaco. En las mujeres sexualmente activas, se recomienda el cribado con citología cervical desde los 30 años de edad.

2.2. Virus de la Hepatitis B

La infección causada por el virus de la hepatitis B es un problema de salud pública mundial, aproximadamente el 5% de la población está infectada crónicamente, causando la muerte de 600.000 personas cada año.

Las manifestaciones clínicas del virus de la hepatitis B varían según si la infección es aguda o crónica. En la fase aguda, la mayoría de pacientes (70%) desarrollan una hepatitis subclínica o anictérica, un 30% manifiestan ictericia y un pequeño porcentaje (0.5%) evoluciona en una hepatitis fulminante. La fase crónica puede ser asintomática, o bien, evolucionar produciendo cirrosis y carcinoma hepatocelular (HCC).

La manera de transmisión del virus hepatitis B varía según el área geográfica, en función de la prevalencia. En países endémicos con alta prevalencia del virus, la transmisión principalmente es perinatal, y la prevalencia de hepatitis crónica B en población adulta es del 10-20%. Sin embargo, en países con una prevalencia baja, la transmisión suele ser entre adultos a través de relaciones sexuales de riesgo y adicción a drogas de uso parenteral en adultos. España es un país de prevalencia baja, el riesgo mayor de adquisición es el final de la adolescencia y al principio de la edad adulta, mientras que la transmisión vertical es rara, debido al cribado serológico en todas las gestantes.

El desarrollo de hepatocarcinoma depende de diferentes factores de riesgo entre los que se incluyen: demográficos (la edad avanzada, ser varón, la historia familiar de HCC y la étnica africana o asiática), del virus (niveles alto de replicación, el genotipo, largo periodo de infección y la coinfección con VIH, hepatitis C o D), clínicos (el desarrollo de cirrosis es el factor de riesgo independiente más importante), y medioambientales (exposición aflatoxinas, tabaquismo o alcoholismo)⁵.

La terapia antiviral recomendada por la OMS son los tratamientos orales (tenofovir o entecavir), que actúan inhibiendo la replicación viral. Hay que tener en cuenta que este virus tiene un genoma simple pero un complejo ciclo celular, que dificulta la erradicación de la infección. En la mayoría de personas el tratamiento no cura la infección, solo suprime la replicación viral. Por tanto, este tratamiento se debe mantener de por vida⁶.

Hay una relación directa entre el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular con los niveles de ADN del virus de la hepatitis B, los niveles del antígeno E del VHB (HBeAg) y del antígeno de superficie (HBsAg). Se ha observado que la negativización de HBsAg y de ADN disminuye el riesgo de desarrollar esta neoplasia, por lo que el objetivo del tratamiento antiviral es la negativización de estos parámetros.⁷ Sin embargo, el cribado de hepatocarcinoma es necesario a pesar de conseguir esta negativización, sobre todo en aquellos casos con anticuerpo core positivo (AcHBc), porque el riesgo de HCC se reduce, pero no desaparece⁸.

El tratamiento antiviral consigue la remisión de la infección de la hepatitis B crónica en una minoría de pacientes. Por este motivo, el principal objetivo para controlar la enfermedad es la prevención primaria con la vacunación. Las vacunas que disponemos en la actualidad son muy seguras y eficaces contra más del 90% de los serotipos y genotipos de este virus. Estas vacunas, son inactivadas y contienen partículas del antígeno de superficie viral (HBsAg). Con el esquema de tres dosis se induce protección frente a la infección en más del 95% de lactantes, niños y adolescentes sanos y en más del 90% de los adultos sanos menores de 40 años. En el caso de los neonatos nacidos de madres con HBsAg positivo, además de la vacuna, se recomienda asociar la inmunoglobulina específica (IGHB), ya que esta combinación ha demostrado una efectividad entre 80 y el 100%. Otro punto importante en la prevención, es garantizar la seguridad de los productos sanguíneos y de las inyecciones, así como adoptar prácticas sexuales seguras.

2.3. Virus de la Hepatitis C

La prevalencia global del Virus de la hepatitis C (VHC) es de del 2% y varía según las diferentes regiones geográficas, siendo superior al 3.5% en regiones de alta prevalencia como el norte de África, Oriente medio y el centro-este asiático. La incidencia de esta infección ha disminuido en las últimas décadas, pero la morbi-mortalidad está aumentando por la cronicación de la enfermedad en las personas infectadas anteriormente.

Este virus produce tanto infección aguda como crónica. La infección aguda no suele conducir a un fallo hepático, pero en un alto porcentaje de los casos se cronifica, produciendo complicaciones a largo plazo, como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. En los países desarrollados, la hepatitis C es uno de los factores de riesgo principales en el desarrollo del carcinoma hepatocelular, con una incidencia del 1-8% al año en los pacientes infectados por este virus.

La hepatitis C se transmite principalmente a través del contacto sanguíneo, entre personas adictas a drogas por vía parenteral y en el entorno sanitario mediante transfusiones sanguíneas y la reutilización o esterilización inadecuada del material médico. También se puede transmitir en el momento del parto, de madres infectadas a sus hijos, no habiendo evidencia de riesgo de contagio durante la lactancia.

El mecanismo carcinogénico del VHC parece estar relacionado con la inflamación crónica y la destrucción de la arquitectura hepática, que induce al desarrollo progresivo de fibrosis y cirrosis. Por tanto, puesto que se debe a una inflamación crónica por la presencia del virus, la única forma de parar el proceso de hepatocarcinogénesis es eliminando la carga viral⁹.

En los últimos años, ha tenido lugar una revolución en el tratamiento de la hepatitis C, consiguiéndose tratamientos más efectivos y menos tóxicos. El desarrollo de los fármacos anti-hepatitis C se ha focalizado en los genotipos más frecuentes el 1, 2 y 3. El objetivo es la respuesta viral mantenida (RVM), definida como la ausencia de detección de ARN del VHC en sangre durante 12 semanas tras finalizar el tratamiento. La mayoría de pacientes que tienen acceso a esta terapia se curan, con una tasa de respuesta viral mantenida del 90%¹⁰. Con este tratamiento, se consigue una mejoría de la función hepática y una reducción del riesgo de hepatocarcinoma. Sin embargo, aun habiendo completado este tratamiento, el riesgo de desarrollar carcinoma hepático persiste, por lo que hay que continuar realizando un seguimiento estrecho en estos pacientes^{11, 12}.

Dada la elevada prevalencia global de infección VHC, necesitamos intensificar la investigación en la prevención primaria incluyendo el desarrollo de vacunación.

Hoy en día, la prevención primaria se basa en la reducción del riesgo de exposición al virus en el entorno sanitario y en los grupos de población de alto riesgo. A nivel de la prevención secundaria y terciaria, la OMS recomienda vacunación contra las hepatitis A y B, tratamiento médico precoz, y seguimiento periódico para la detección precoz de la enfermedad hepática crónica.

2.4. Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

El VIH es un retrovirus que causa una infección persistente con un largo periodo de incubación. Infecta las células del sistema inmunitario, principalmente los linfocitos CD4, integrando su ADN en el genoma celular de las células huéspedes. Inicialmente el sistema inmunitario mantiene la infección controlada, pero tras un periodo de latencia clínica, el virus se vuelve resistente y debilita el sistema inmunitario del individuo infectado, volviéndolo gradualmente inmunodeficiente. Se han descrito dos tipos de VIH el 1 y el 2, presentando una historia natural más indolente el tipo 2, y con resistencia intrínseca a algunos antirretrovirales. Este virus se transmite por el contacto con diferentes líquidos corporales, ya sea a través de relaciones sexuales, exposición a sangre infectada o perinatal. La frecuencia de los modos de transmisión varía según los diferentes países. Se han identificado diversos factores influyentes en el riesgo de contraer esta infección, como son: la carga viral, la exposición a enfermedades de transmisión sexual, la ausencia de circuncisión y otros factores del huésped.

En las personas infectadas por VIH, además de la infección, suelen coexistir otros factores que contribuyen en el desarrollo de neoplasias, entre los que se incluyen: la inmunosupresión, los efectos del virus, la coinfección con otros virus oncogénicos, factores ambientales y el posible uso de tratamiento antirretroviral. Las neoplasias definitorias de SIDA son el sarcoma de Kaposi, el linfoma no Hodgkin y el carcinoma de cérvix.

La terapia antirretroviral combinada ha convertido la infección VIH en una infección crónica, consiguiendo una expectativa de vida más prolongada y cambiando la incidencia de neoplasias en los pacientes infectados. Se ha observado un aumento en la incidencia de neoplasias no definitorias de SIDA como el carcinoma de pulmón, el hepatocarcinoma y el linfoma de Hodgkin. El aumento de estas neoplasias parece estar vinculado con la coinfección de otros virus oncogénicos, la mayor exposición a carcinógenos ambientales y la no completa restauración del sistema inmunitario con la terapia antiviral.^{13, 14}

Se recomienda iniciar la terapia antirretroviral, con tres o más antirretrovíricos, en todos los pacientes infectados, independientemente del recuento de CD4. El objetivo es suprimir la carga viral en sangre, reducir la tasa de transmisión sexual y mejorar la supervivencia de la persona infectada.¹⁵

Actualmente, el objetivo principal de la prevención de esta infección es la prevención primaria. Hay que evitar las conductas de riesgo que condicionan la exposición al virus, así como el uso de tratamiento antirretroviral preventivo pre y post-exposición. Se recomienda la realización de pruebas de detección de VIH y de otras infecciones de transmisión sexual en personas expuestas a factores de riesgo, garantizando la posibilidad de acceder sin demora a los servicios de prevención y tratamiento. En países con alta prevalencia de esta infección, se plantea la circuncisión masculina voluntaria, ya que reduce el riesgo de infección con las relaciones sexuales heterosexuales.

La prevención secundaria se basa en el tratamiento de los pacientes infectados con la terapia antirretroviral al diagnóstico de la infección, consiguiendo suprimir la carga viral en sangre y reduciendo conductas de riesgo. También es importante la prevención primaria de otras infecciones que pueden coexistir con el virus de la inmunodeficiencia humana como la hepatitis y el HPV¹⁶.

2.5. Herpesvirus Humano 8 (HHV-8)

El herpesvirus humano 8 forma parte de la familia de los herpesvirus humanos gamma e infecta diferentes tipos celulares, incluyendo células B, células endoteliales, macrófagos y células epiteliales. Las enfermedades que puede producir son: el sarcoma de Kaposi, el linfoma primario de cavidades y el síndrome de Castleman.

La transmisión en países desarrollados es, principalmente a través de relaciones sexuales. Sin embargo, en los países africanos la infección suele ocurrir durante la infancia a través de la transmisión materno-infantil. También se ha descrito el contagio a través del trasplante de órganos¹⁷. La infección inicial puede manifestarse con un síndrome febril, adenopatías y erupción maculopapular.

El sarcoma de Kaposi se clasifica en varios tipos¹⁸:

- El clásico: afecta a hombres adultos de Europa del este o del mediterráneo. Se manifiesta clínicamente por la aparición de lesiones cutáneas en forma de placas o nódulos de color rojo azulado en manos y pies, que progresan a lo largo de brazos y piernas. Con la evolución de la enfermedad se pueden afectar mucosas y ganglios linfáticos.
- Endémico: este tipo de sarcoma es frecuente en ciertas regiones de África, detectándose una variante más agresiva en niños, que suelen presentar afectación adenopática.
- Epidémico o relacionado con SIDA: es el tumor más frecuente en las personas infectadas por VIH. Se describió por primera vez en la década de los 80, cuya manifestación es más agresiva con afectación adenopática, visceral, mucosa y cutánea. Se asocia con infecciones oportunistas.
- Relacionado con la inmunosupresión: aparece en pacientes trasplantados o aquellos que reciben tratamiento inmunosupresor, especialmente en miembros de ciertos grupos étnicos. Este tipo de sarcoma de Kaposi suele ser agresivo con afectación ganglionar, mucosa y visceral en la mitad de los pacientes, y en algunos casos sin afectación cutánea.

No disponemos en la actualidad de tratamientos para erradicar el HHV-8, por lo que el objetivo del tratamiento no es curativo, si no que intenta aliviar los síntomas y retrasar la progresión de enfermedad. Los tratamientos abarcan desde terapias locales como la cirugía, la radioterapia y la crioterapia a tratamientos sistémicos como la quimioterapia. Es importante decidir el momento de iniciar el tratamiento, ya que, en pacientes asintomáticos con un número limitado de lesiones, una posibilidad es el seguimiento estrecho.¹⁹

La incidencia del sarcoma de Kaposi ha disminuido desde el inicio de la terapia antirretroviral. En los pacientes con sarcoma de Kaposi infectados por VIH el tratamiento de elección es la terapia antirretroviral, excepto en pacientes con enfermedad avanzada o rápida progresión, en los que se debería plantear la asociación de quimioterapia. Al inicio de la terapia antirretroviral se puede observar un empeoramiento clínico de las lesiones por el síndrome de reconstitución inmunitaria, en estos casos la mejoría clínica se observa a partir del sexto mes de tratamiento.²⁰

La prevención de este tipo de infecciones no está muy definida y se focaliza en la prevención primaria, evitando el contagio con relaciones sexuales seguras. La prevención secundaria está enfocada en evitar la coinfección de otros virus oncogénicos.

2.6. Virus de Epstein-Barr (VEB)

El virus de Epstein de Barr forma parte de la familia herpesvirus gamma. En las personas produce una infección crónica, la mayoría silente. Sin embargo, en la fase aguda, puede dar lugar a la mononucleosis infecciosa, que se manifiesta con malestar generalizado, fiebre, cefalea, faringitis y adenopatías.

Los anticuerpos anti-VEB están presentes en todos los grupos poblacionales. Aproximadamente el 90-95% de los adultos son VEB-seropositivos.²¹

Este herpesvirus se transmite a través de la saliva y tiene tropismo dual por los linfocitos B y las células epiteliales. En los linfocitos se establece como infección latente y, en las células epiteliales, el virus se replica y produce las partículas infecciosas. Está asociado con la aparición de neoplasias malignas asociadas a células B, como el linfoma postrasplante, el linfoma de Burkitt y el linfoma de Hodgkin o neoplasias epiteliales como el carcinoma de nasofaringe y algunos carcinomas gástricos.²²

En la fase aguda, el tratamiento es sintomático con antipiréticos y medidas físicas. El tratamiento antiviral con aciclovir no ha demostrado beneficio clínico. Tampoco está clara la utilidad de asociar aciclovir al tratamiento de las neoplasias relacionadas con el virus Epstein-Barr, ya que este tratamiento antiviral no tiene efecto en la infección latente.

Se están estudiando vacunas para prevenir el contagio del VEB, así como inmunoterapia para potenciar la inmunidad mediada por células T frente a las proteínas del virus expresadas en el tumor.

2.7. Virus Linfotrópico de las Células T Humanas Tipo-1 (VLHT-1)

Es un retrovirus que infecta de 10 a 20 millones de personas a nivel mundial²³. La mayoría de personas infectadas permanecen asintomáticas, sin embargo, un 5% desarrollará enfermedades graves que podemos clasificar en tres grupos: neoplásicas (leucemia/linfoma de células T del adulto), síndromes inflamatorios (mielopatía asociada a dicho virus, paraparesia espástica tropical y uveítis, entre otros) e infecciones oportunistas²⁴.

El virus linfotrófico humano de células T tipo 1, es un virus ARN con tropismo por los linfocitos T CD4, linfocitos B y células dendríticas. El mecanismo oncogénico de este virus se produce mediante la interacción de productos génicos con las proteínas del huésped, como factores de transcripción, modulando la expresión de múltiples genes de la célula infectada.²⁵

Hay tres mecanismos demostrados de transmisión de este virus: el contacto sexual, el intravenoso o la lactancia.

La leucemia/linfoma de células T del adulto (LLTA), se caracteriza por la proliferación clonal de células T infectadas. Diferenciamos varios tipos de LLTA: aguda, linfomatosa, latente y crónica. La variante aguda puede producir lesiones cutáneas, lesiones líticas en el hueso, hipercalcemia e infiltrados pulmonares, afectando en algunos casos al sistema nervioso central. En la variante linfomatosa suelen aparecer adenopatías, hepatoesplenomegalia y lesiones cutáneas, mientras que la afectación crónica tiene mejor pronóstico, sin afectación del sistema nervioso central, ni gastrointestinal, y presentando con menor frecuencia hipercalcemia. En la LLTA latente suelen aparecer lesiones pulmonares y cutáneas. El tratamiento de la LLTA consiste en esquemas de poliquimioterapia utilizados en el linfoma no Hodgkin agresivo. Además, en las leucemias agudas, crónicas y latentes la asociación de tratamiento antiviral con zidovudina e interferón alfa-2B ha demostrado una mayor tasa de respuesta y beneficio en la supervivencia²⁶.

La prevención primaria se basa en la reducción de la transmisión, realizando un cribado de las mujeres embarazadas o evitando la lactancia materna en áreas endémicas, con el screening en donantes de sangre, y evitando conductas de riesgo. Hasta la fecha no se dispone de vacunas efectivas frente a este virus²⁷.

3. INFECCIONES BACTERIANAS

Hay una relación establecida entre la infección por algunas bacterias y el desarrollo de determinadas neoplasias. El mecanismo de carcinogénesis bacteriana no se conoce con certeza, pero parece estar relacionado con la infección crónica, la evasión inmunitaria y la supresión del sistema inmune. La bacteria de la que disponemos mayor evidencia de esta relación, es el *Helicobacter Pylori*. Hay otras especies también consideradas carcinogénicas, entre las que se encuentran: *Salmonella Typhi* y el cáncer de vesícula, *Streptococcus Bovis* y el cáncer de colon y la *Chlamydia pneumoniae* con el cáncer pulmón²⁸.

3.1. *Helicobacter Pylori* (HP)

La bacteria *Helicobacter pylori* es un gram negativo, catalasa, oxidasa y ureasa positivos que coloniza la mucosa gástrica en el 50% de la población. Es la infección bacteriana más común a nivel mundial, y la mayoría de infecciones son asintomáticas.

Esta bacteria tiene un papel importante en la etiología de carcinoma gástrico y del linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica. Sin embargo, no hay una relación directa entre países con mayor prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y aumento de cáncer gástrico. Esta variabilidad se explica por la existencia de otros factores determinantes en el desarrollo de la neoplasia gástrica como: la edad de la infección, la cepa bacteriana, el perfil genético del huésped y los factores ambientales.²⁹

Hay diferentes teorías sobre los mecanismos carcinogénicos de esta bacteria. Estos mecanismos los podemos clasificar en efectos inflamatorios indirectos y en efectos directos, que producen alteraciones moleculares en las células de epitelio gástrico³⁰.

Las vías de transmisión siguen considerándose controvertidas. La principal vía parece ser la transmisión interpersonal, la mayoría se produce en edades tempranas, fundamentalmente se transmite entre personas dentro del mismo núcleo familiar y parece que uno de los factores de riesgo más importante es una condición socioeconómica baja. Estudios epidemiológicos demuestran que los hijos de madres infectadas tienen mayor riesgo de contraer la infección. Hoy en día, no está claro el papel del agua, ni de los animales domésticos en la transmisión de esta infección.^{31, 32}

El objetivo del tratamiento es la erradicación del HP, para ello se utiliza tratamiento con combinación de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones (IBP). El tratamiento estándar es la triple terapia (IBP, amoxicilina y claritromicina) con una duración de 7 a 14 días. También se puede utilizar, en casos seleccionados, la cuádruple terapia (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol).

La erradicación del HP disminuye el riesgo de desarrollar cáncer, especialmente en pacientes que no han desarrollado lesiones premalignas. Además, en pacientes tratados endoscópicamente de tumoraciones gástricas se ha observado que la erradicación del HP puede prevenir de neoplasias gástricas metacrónicas. Sin embargo, sigue siendo dudoso el beneficio del tratamiento de los pacientes gastrectomizados por un carcinoma gástrico^{33,34}.

Actualmente no disponemos de mucha evidencia acerca de la prevención primaria de esta infección. La prevención del cáncer de estómago se basa en el tratamiento antibiótico precoz de los pacientes infectados.

4. PARÁSITOS

Los parásitos son organismos que viven a expensas de un huésped. Se ha demostrado la relación entre diferentes tipos de parásitos y el cáncer. Del que más información se dispone es del *Schistosoma Haematobium*, causante de cáncer de vejiga, en concreto del subtipo escamoso. También hay otros parásitos que se les ha vinculado en el desarrollo tumoral, como el *Schistosoma Japonicum* y el cáncer colorrectal, el *Schistosoma Mansoni* y el hepatocarcinoma, el *Opisthorchis viverrini* y el *Clonorchis sinensis* con el colangiocarcinoma.³⁵

4.1. *Schistosoma Haematobium*

Forma parte de la familia de los helmintos, causa una infección sanguínea denominada esquistosomiasis. Es el parásito más relacionado con el desarrollo de cáncer, siendo el causante del 75% de los cánceres de vejiga en áreas endémicas, como son los países del centro y este africano. Varios son los mecanismos que favorecen el desarrollo de cáncer de vejiga en las personas con esquistosomiasis como son: el daño epitelial, la inflamación crónica y el estrés oxidativo.

El ciclo vital de este parásito es complejo, precisa de un huésped intermediario y uno definitivo. El primero se infecta de formas larvianas que penetran en la piel durante el contacto con aguas infectadas. La transmisión se produce a través de agua dulce infectada con excretas del huésped intermediario, que contiene huevos del parásito. Una vez en el huésped definitivo, las larvas convertidas en esquistosomas adultos, viven en los vasos sanguíneos, donde las hembras ponen huevos. Algunos huevos quedan en los tejidos corporales, causando una reacción inmunitaria y un daño progresivo de los órganos y otros se eliminan con las heces o la orina.

Los síntomas de esta infección, son secundarios a la reacción del organismo producida por los huevos, pudiendo aparecer diarrea, dolor abdominal, hematuria, hepatomegalia, entre otros.

El tratamiento habitual es el praziquantel y la prevención se centra en el tratamiento periódico y focalizado en poblaciones endémicas. En los últimos 10 años se han realizado campañas a gran escala en algunos países subsaharianos donde viven la mayor parte de las personas en riesgo³⁵.

5. RESUMEN

Hay evidencia suficiente para establecer una relación entre determinadas infecciones y el aumento de riesgo de desarrollar cáncer. Es muy importante conocer las vías de transmisión de estas infecciones, para evitar su contagio. Una vez adquirida la infección, es fundamental iniciar el tratamiento antiinfeccioso de forma precoz, para reducir los efectos de la infección sobre nuestro organismo y disminuir el riesgo de cronificación de la misma. Todas estas medidas preventivas, conducirán a disminuir el riesgo de aparición del tumor maligno vinculado a cada infección.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Ouaguia L, Mrizak D, Renaud S, Moralès O, Delhem N. Control of the inflammatory response mechanisms mediated by natural and induced regulatory T-cells in HCV-, HTLV-1-, and EBV-associated cancers. *Mediators Inflamm*. 2014;2014.
- Brianti P, Flammoneis E De, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers Pina Brianti*, Eduardo De Flammoneis, Santo Raffaele Mercuri Dermatology and Cosmetology Unit – San Raffaele Hospital – Milan – Italy.
- Hellner K, Dorrell L. Recent advances in understanding and preventing human papillomavirus-related disease. *F1000Research* [Internet]. 2017;6(0):269. Available from: <https://f1000research.com/articles/6-269/v1>
- Di Mario S, Basevi V, Lopalco PL, Balduzzi S, D'Amico R, Magrini N. Are the Two Human Papillomavirus Vaccines Really Similar? A Systematic Review of Available Evidence: Efficacy of the Two Vaccines against HPV. *J Immunol Res*. 2015;2015.
- Manuscript A, Carcinoma H. NIH Public Access. 2013;142(6):1264–73.
- Abu-amara M, Bs MB, Feld JJ. Does Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B Reduce the Risk of Hepatocellular Carcinoma ? 2013;1(212).
- Liu J, Yang H-I, Lee M-H, Lu S-N, Jen C-L, Batrla-Utermann R, et al. Spontaneous seroclearance of hepatitis B seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* [Internet]. 2013;1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225939>
- Li Z-Q, Hu C-L, Yu P, Gu X-Y, Zhang J-J, Li H, et al. The development of hepatocarcinoma after long-term antiviral treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: Incidence, long-term outcomes and predictive factors. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* [Internet]. 2017; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210740116302005>
- Rinaldi L, Di Francia R, Coppola N, Guerrera B, Imperato M, Monari C, et al. Hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis after viral clearance with direct acting antiviral therapy: preliminary evidence and possible meanings. *Wcrj*. 2016;3(3):e748.
- Wirth TC, Manns MP. The impact of the revolution in hepatitis C treatment on hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(8):1467–74.
- Aleman S, Rahbin N, Weiland O, Davidsdottir L, Hedenstierna M, Rose N, et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2013;57(2):230–6.
- Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010;52(3):833–44.
- Dubrow R, Silverberg MJ, Park LS, Crothers K, Justice AC. HIV infection, aging, and immune function: implications for cancer risk and prevention. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2012;24(5):506–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22759737>
- Valencia Ortega ME. Tumores no definitivos de sida o el gigante dormido: Actualizaci??n. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2013;31(5):319–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.03.015>
- Gatell JM, D P, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, Lazzarin A, et al. *New England Journal*. October. 2008;339–54.
- Marrazzo JM, Del Rio C, Holtgrave DR, Cohen MS, Kalichman SC, Mayer KH, et al. HIV Prevention in Clinical Care Settings: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2014;312(4):390–409. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25038358>
- Luppi M, Barozzi P, Santagostino G, Trovato R, Schulz TF, Marasca R, et al. Molecular evidence of organ-related transmission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus or human herpesvirus-8 in transplant patients. *Blood* [Internet]. 2000;96(9):3279–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11050015>
- Kaposi M, European E. Aposi ' s. 2000;1027–38.
- Brenner B, Rakowsky E, Katz A, Gutman H, Sulkes A, Schacter J, et al. Tailoring treatment for Classical Kaposi's Sarcoma: Comprehensive clinical guidelines. *Int J Oncol*. 1999;14(6):1097–102.
- Mocroft A, Kirk O, Clumeck N, Gargalianos-Kakolyris P, Trocha H, Chentsova N, et al. The changing pattern of Kaposi sarcoma in patients with HIV, 1994-2003: The EuroSIDA study. *Cancer*. 2004;100(12):2644–54.
- Cohen JL, Jaffe ES, Dale JK, Pittaluga S, Heslop HE, Rooney CM, et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease : a 28-year experience in the United States. 2016;117(22):5835–50.
- Hislop AD. Early virological and immunological events in Epstein???Barr virus infection. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2015;15(Im):75–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2015.08.002>
- Edlich RF, Arnette J a, Williams FM. Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I). *J Emerg Med* [Internet]. 2000;18(1):109–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10645850>
- Verdonck K, González E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(4):266–81.
- Azran I, Schavinsky-Khrapunsky Y, Aboud M. Role of Tax protein in human T-cell leukemia virus type-I leukemogenicity. *Retrovirology* [Internet]. 2004;1:20. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=514576&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Bazarbachi A, Plumelle Y, Ramos JC, Tortevoe P, Otrrock Z, Taylor G, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and

- interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4177–83.
27. Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JGR, Araújo MG, Pinheiro SR, Guedes AC, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):577–89.
28. Mager D. Bacteria and cancer: cause, coincidence or cure? A review.
29. Polk DB, Peek RM. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2010;10(6):403–14. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-77952903266&partnerID=tZ0tx3y1>
30. Ishaq S, Nunn L. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: A state of the art review. *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench*. 2015;8(6):S6–14.
31. Mitchell H, Katelaris P. Epidemiology, clinical impacts and current clinical management of *Helicobacter pylori* infection. *Med J Aust* [Internet]. 2016;204(10):376–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27256648>
32. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. 2014;19(S1):1–5.
33. Lu B, Li M. *Helicobacter pylori* eradication for preventing gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5660–5.
34. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* [Internet]. 2014;348(May):g3174. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4027797&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
35. van Tong H, Brindley PJ, Meyer CG, Velavan TP. Parasite Infection, Carcinogenesis and Human Malignancy. *EBioMedicine* [Internet]. 2016;15:12–23. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352396416305515>

Capítulo 12.

FACTORES PARCIALMENTE MODIFICABLES: ASPECTOS SEXUALES, REPRODUCTIVOS Y HORMONALES EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER

ISABEL LORENZO LORENZO

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario U. de Vigo. H. Alvaro Cunqueiro.

ANA ALONSO HERRERO

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario U. de Vigo. H. Alvaro Cunqueiro.

ISAURA FERNÁNDEZ PÉREZ

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario U. de Vigo. H. Alvaro Cunqueiro.

1. INTRODUCCIÓN

La hipótesis tradicional, según la cual el desarrollo del cáncer se debe a la interacción entre factores ambientales y hereditarios, de susceptibilidad, se está reemplazando por otra actual que señala de forma preponderante a errores fortuitos en la replicación del ADN durante los procesos de división celular en los tejidos normales. Una gran masa celular y un elevado recambio en estos tejidos, tal y como ocurre en el caso de los cánceres de mama, renal o colorrectal,¹ implicaría un mayor riesgo estadístico. Aunque los autores apuntan que, para este supuesto, las estrategias de prevención deberían dirigirse más a la detección e intervención temprana, porque los cambios aleatorios replicativos son poco o nada evitables, lo cierto es que identificar los factores que regulan el conjunto de la división celular en diferentes órganos podría abrir camino a otras posibilidades preventivas diferentes. Además, aunque el cáncer fuese el producto de diversos errores fortuitos y sucesivos durante la replicación, bastaría que un solo cambio - el último necesario y suficiente - se debiera a factores ambientales para que resultase completamente prevenible. Entonces, identificar esos factores se vuelve importante².

Respecto a los aspectos hormonales y reproductivos es difícil clarificar relaciones causales con el cáncer. Aunque existen una ingente cantidad de publicaciones, se trata de estudios retrospectivos, los de mejor calidad de casos y controles o cohortes retrospectivas; los estudios prospectivos son escasos y, prácticamente, no hay estudios experimentales de intervención sobre los factores al objeto de reducción de riesgo. Los cánceres más investigados son aquellos que, a menudo, presentan receptores hormonales en la superficie de las células cancerosas, como los originados en la mama y en la próstata, y también los pertenecientes a órganos que poseen funciones sobre la reproducción.

2. CÁNCER DE MAMA (CM)

2.1. Exposición a hormonas endógenas

Muchos de los factores de riesgo asociados al CM parecen asociados, directa o indirectamente, con los niveles de estrógenos endógenos (Ez) que son principalmente Estradiol y Estrona. La principal fuente de producción son los ovarios en la premenopausia (preMp) y la aromatización de andrógenos débiles de origen suprarrenal en las células del tejido adiposo periférico en la postmenopausia (PostMp). Por ello, los niveles son bastante constantes y relacionados con la adiposidad en la postMp, mientras que en la PreMp son cíclicos e independientes del índice de masa corporal (IMC) que, a su vez, es proporcional a la adiposidad.

2.1.1. Post-Menopausia (PostMp)

- Se ha comprobado mediante medición directa, que los elevados niveles de Ez se asocian con mayor riesgo de CM. Un análisis que incluyó 9 estudios prospectivos, mostró una asociación de CM positiva para niveles incrementados de estradiol total, estradiol libre, estrona, estrona sulfato, androstenediona, dehydroepiandrosterona, dehydroepiandrosterona sulfato, y testosterona. Para los niveles de estradiol total, el riesgo relativo (RR) de los diferentes quintiles respecto al más bajo fue 1.42 (IC 95%: 1.04 -1.95), 1.21 (IC 95%: 0.89 -1.66), 1.80 (IC 95%: 1.33- 2.43), y 2.00 (IC 95%: 1.47 - 2.71 (p <.001)³
- Obesidad y ganancia de peso en la PostMp: se correlaciona con mayor riesgo de CM. Posiblemente, en parte, por incremento de los niveles de Ez circulantes. Algunos estudios han encontrado correlación entre IMC en la postMp y subtipos de CM con Receptores Hormonales (RH) positivos, pero no con los negativos⁴. En las mujeres preMp la relación entre obesidad y CM parece tener una relación inversamente proporcional⁵.

Posibles marcadores de niveles elevados de Ez circulantes y riesgo de CM:

- La elevada densidad mineral ósea (DSMO) correlaciona con los niveles de EZ y también con el riesgo de CM: en un meta-análisis de 10 estudios con 70.878 mujeres la asociación entre CM y elevada DSMO (respecto a baja DSMO) fue de un RR de 1.62 (IC 95 %: 1.17-2.06) para la cadera y de un RR 1.82 (IC 95 %: 1.07-2.57) para la columna vertebral⁶.
- Mayor densidad mamaria: asociado a mayor riesgo de CM, en algunos estudios correlaciona con mayores niveles de Ez circulantes en mujeres posMp, aunque en otros se han informado como factores independientes⁷.

2.1.2. Premenopausia (PreMp)

- La asociación de CM en mujeres preMp se ha descrito como positiva para los niveles de Ez en la fase lútea del ciclo, pero no en la folicular⁸.
- Posibles marcadores de niveles elevados de Ez circulantes y riesgo de CM:
 - La menarquia precoz y la menopausia tardía correlacionan con el riesgo de CM. Se ha estimado que por cada 2 años de adelanto de la menarquia el riesgo de CM se incrementa en un 10%, y por cada 5 años de retraso en la menopausia el incremento es del 17%⁹.
 - En la pubertad, otros indicadores de exposición precoz o intensa a Ez, tales como la altura o la longitud de las piernas. En un estudio se describió que las mujeres altas y con menarquia previa a los 14 años mostraron un aumento casi al doble en el riesgo de CM con RH+.

2.2. Exposición a hormonas exógenas

2.2.1. Terapia hormonal sustitutiva (THS) en la postMp

Basada en la administración exógena de estrógenos, es un conocido factor de incremento de riesgo de CM, principalmente para los preparados mixtos de Ez y progestágenos. En períodos de uso superiores a 3 años¹⁰ se llega a doblar la incidencia de CM respecto a la de las mujeres que no la han recibido¹¹. Una publicación reciente estimó un RR de 2.74 (95% CI: 2.05–3.65) para una mediana de duración de 5.4 años de uso, alcanzando un RR fr 3.27 (95% CI: 1.53–6.99) a los 15 años de uso¹².

2.2.2. Anticonceptivos hormonales orales (ACO)

Considerado su uso como factor de riesgo tras un metaanálisis publicado en 1996 que incluyó 54 estudios epidemiológicos de 25 países, 53.297 mujeres con CM y 100.239 controles sanas. Se concluyó que, de forma global, el uso de ACO se asoció a un 24% más de riesgo de CM, que va decayendo con el tiempo tras finalizar el tratamiento, de modo que el RR para un uso actual fue 1.24, tras 1-4 años de dejar el tratamiento de 1.16, entre 5-9 años de 1.07, y transcurridos más de 10 años se iguala a la población que nunca ha consumido. Se observó mayor riesgo si se toman antes de los 20 años o antes de primer embarazo. Los CM detectados fueron menos agresivos, mejor diferenciados, y más localizados que los diagnosticados a similar edad entre los controles que no usaban ACO; también se observó mayor riesgo si existían antecedentes familiares de CM¹³.

Los estudios más recientes tienden a discrepar de estas conclusiones. Por ejemplo, en una serie de 46,022 mujeres del *UK Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study* de los años 1968 y 1969 que han sido seguidas durante 44 años¹⁴, el uso de ACO se asoció con una reducción del cáncer colorrectal (RR 0,81; IC 99%, 0,66-0,99), endometrio (RR 0,66; IC 99%: 0,48-0,89), ovario (RR 0,67; IC 99%: 0,50-0,89), y cáncer linfático y hematopoyético (RR 0,74; IC 99%: 0,58-0,94). Se observó además un aumento del riesgo de cáncer de pulmón, sólo entre las usuarias que fumaban en el momento del reclutamiento. El mayor riesgo de cáncer de mama y de cuello uterino entre las usuarias actuales y recientes, pareció perderse después de 5 años de la interrupción de ACO. No hubo evidencia de otros riesgos de cáncer que aparecieran más tarde en la vida entre las mujeres que habían usado ACO. Se concluye que hay una compensación de la elevación de riesgo para CM y cáncer de cérvix que se produce durante el uso y en los primeros años posteriores y los beneficios de reducción de cáncer endometrial, ovárico y colorrectal, que persisten por lo menos 30 años.

Cabe destacar que las antiguas formulaciones de ACO contenían dosis más elevadas de Ez y, habitualmente, progestágenos, que las formulaciones más modernas. Aunque algunos autores defienden que los actuales podrían tener menos riesgo, estudios de cohortes recientes que han analizado la relación de riesgo no han encontrado diferencias en usos prolongados de 15 años o más que puedan depender de la composición del preparado¹⁵ OR, 1,5; (IC 95%:1,1–2,2). Los ACO que solo se formulan con progestágenos no se han asociado a riesgo de CM, pero poseen otros efectos secundarios¹⁶.

Finalmente, el estudio CARE (4575 casos de CM y 4682 controles sanas,) seleccionando mujeres que utilizaron ACO desde antes de los 20 años de edad, no encontró un mayor riesgo de CM por haber usado ACO, ni durante el tratamiento ni posterior. No se encontraron diferencias de riesgo por dosis altas de EZ frente a dosis menores, grupos de edad (35-44 y 45-64), raza, duración del tratamiento, diferentes tipos de progestinas asociadas, existencia de antecedentes familiares de CM ni diferencias en IMC¹⁷.

2.3. Factores reproductivos

2.3.1. Nuliparidad

Existe mayor riesgo de CM de las nulíparas respecto a las mujeres que han conseguido tener, al menos, un hijo antes de los 35 años de edad. La asociación entre gestaciones a término y CM parece seguir un curioso patrón, en el cual las mujeres que han tenido hijos poseen un mayor riesgo de CM en los 10-20 años siguientes, pero si se considera el riesgo vital, estimado como incidencia acumulada hasta los 70 años, no sólo es más bajo en las mujeres con hijos que en las nulíparas, sino que, dependiendo de la edad del primer hijo (intervalos menores a 20, 25, y 35 años) el riesgo es un 20%, 10% y 5% respectivamente menor. Además, aunque cada nuevo embarazo contribuye a disminuir el riesgo¹⁸, el efecto protector ya no se observa si la edad de la mujer al primer hijo es superior a los 35 años¹⁹. Tampoco parece que exista efecto protector del parto más juvenil frente a cáncer de mama triple negativo²⁰.

En una publicación reciente se utiliza un modelo matemático simple para demostrar que la cinética de las células epiteliales progenitoras multipotenciales que surgen en las glándulas mamarias debido al embarazo es suficiente para explicar el efecto a corto y largo plazo en la edad adulta, consonante con la hipótesis de los errores aleatorios en la replicación del ADN para explicar el cáncer de la mayoría de los pacientes²¹.

2.3.2. Infertilidad

La asociación con el riesgo de CM es controvertida. Mientras algunos estudios no han encontrado asociación positiva ni negativa, ni siquiera cuando la causa de la infertilidad es la anovulación^{22,23}, en otros se informaba de asociación cuando la causa de esterilidad es la deficiencia de progesterona²⁴. Tampoco el historial de abortos espontáneos o provocados incrementa el riesgo posterior de sufrir CM²⁵, mientras que sí se ha encontrado entre las mujeres infértiles sometidas a procedimientos de reproducción asistida, sin que ello guarde relación con la medicación administrada²⁶.

2.3.3. Lactancia Materna

Identificada como factor protector en una gran cantidad de estudios epidemiológicos. Un análisis conjunto que incluyó 50.302 mujeres con CM y 96.973 controles estimó que, por cada 12 meses de lactancia, hubo una reducción del 4,3% en el RR de CM. La lactancia reducida o inexistente en los países industrializados podría explicar una buena parte del incremento de incidencia de CM respecto a países en vías de desarrollo. En otro análisis se describió que el efecto era mucho más claro para los tumores RH- que para los RH+, de modo que la hipótesis de que podría tratarse de una consecuencia de la anovulación prolongada durante la lactancia, no parece válida y el mecanismo de protección no está claro.

2.4. Conclusiones

Es difícil cuantificar e integrar la importancia de todos estos factores para establecer recomendaciones globales. En un análisis restringido a mujeres PostMP del *Nurses' Health Study* (n= 121.700) se estimaron las fracciones de riesgo atribuible total y parcial (PAR%) para CM invasivo de factores de riesgo modificables (el cambio de peso desde los 18 años, el consumo de alcohol, el nivel de actividad física, la lactancia y el uso de THS en postMp) y no modificables (edad, edad a la menarquia, altura, una combinación de paridad y edad al primer parto, índice de masa corporal a los 18 años, antecedentes familiares de cáncer de mama y enfermedad benigna previa de la mama). Cuando se consideraron todos los factores de riesgo, el PAR% para los CM de mama fue del 70,0% (IC 95%: 22,7- 45,4). Cuando se consideraron sólo factores fácilmente modificables, se encontró que el mejor perfil posible (menor aumento de peso, sin consumo de alcohol, alto nivel de actividad física, lactancia materna y sin uso de THS) se asoció con un PAR% del 34,6% (95% CI: 22,7, 45,4), mayor para CM con RH+ (PAR% = 39,7%) que para CM con RH- (PAR% = 27,9%). Se concluye que más de un tercio de los CM en mujeres PostMP se deben a factores modificables y son prevenibles²⁷.

3. CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata (CP) es el segundo cáncer más frecuente en varones; se diagnostica generalmente por encima de los 65 años. Numerosos estudios epidemiológicos han relacionado el CP de forma concluyente con factores de riesgo no modificables como la edad, raza, factores genéticos o historia familiar, y posible con algunos hábitos del estilo de vida, como el tabáquico, la actividad laboral, la dieta, el ejercicio físico y ciertas prácticas sexuales, así como el perfil hormonal de algunos varones.

3.1. Niveles de hormonas sexuales

El CP es un tumor hormono-dependiente y la terapia de privación androgénica es el tratamiento de elección inicial y eficaz en la mayoría de los pacientes, por lo que se hipotetiza que los varones con niveles elevados de andrógenos puedan tener un riesgo aumentado de CP. En un análisis conjunto de 18 estudios prospectivos²⁸ que incluyó 3.886 afectados por CP y 6.438 controles sanos, no se encontró relación entre niveles elevados de testosterona, dihidrotestosterona (DHT), estradiol ni estradiol libre con riesgo de CP.

La administración de testosterona exógena para el tratamiento del hipogonadismo también ha sido objeto de estudio. En un meta-análisis reciente²⁹ de 20 estudios no se encontró asociación significativa entre mayor riesgo de CP para pacientes con niveles elevados de testosterona endógena ni para aquellos a los que se les había administrado testosterona exógena. Estos datos deben interpretarse con cautela ya que la mayoría de los estudios para terapia de sustitución con andrógenos tienen un tiempo corto de seguimiento.

Varios modelos patogénicos han sido propuestos para explicar estos resultados; el más aceptado es la teoría de la saturación, según la cual el tejido prostático deja de estimularse cuando el receptor androgénico alcanza su punto de saturación, aunque los niveles de testosterona permanezcan elevados³⁰. Entonces, a igualdad en niveles de testosterona circulante, la susceptibilidad podría estar determinada por la concentración de receptores en la superficie celular, y la actuación más eficaz sería la supresión del ligando.

Dos grandes estudios usaron inhibidores de la 5-alfa reductasa (I5AR), la enzima que convierte la testosterona en DHT (el andrógeno más activo a nivel prostático) apoyados en estos datos epidemiológicos, con la hipótesis de quimioprevención del CP.

El primer estudio, "*Prostate Cancer Prevention Trial*" (PCPT)³¹, incluyó 8.882 varones considerados de alto riesgo (≥ 55 años, etnia afro-americana o un familiar de primer grado afecto de CP) y dos grupos de tratamiento, finasteride durante 7 años o placebo. Se completó 15 meses antes de lo previsto al alcanzar su objetivo primario (reducción de un 25% en el riesgo relativo en la incidencia de CP), pero el análisis de los casos describió que el número absoluto de CP de alto grado (Gleason 8-10) era mayor entre los varones tratados con finasteride (12% vs 5%). En un análisis posterior³² no se encontraron diferencias en supervivencia global (SG) a 15 años (78% vs 78.2% HR 1.02 IC 95% 0.97-1.08). El segundo estudio, "*Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events*" (REDUCE)³³, contó con 8.336 varones de alto riesgo, aleatorizados a recibir dutasteride durante 4 años o placebo. La incidencia de CP fue menor (19.9% vs 25.1%), pero a 4 años, los diagnósticos de CP de alto grado fueron significativamente más cuantiosos entre los tratados con dutasteride (12 vs 1 caso, p 0.003).

Se desconoce la causa del exceso de tumores de alto grado; se ha especulado que la reducción del volumen prostático debido a los fármacos reduzca la posibilidad de error de muestreo de las biopsias, con aumento de la probabilidad de identificar los focos de alto grado. Sea como fuere, en conjunto con la cantidad de efectos secundarios (disfunción eréctil, disminución de la libido, ginecomastia...) y la ausencia de beneficio en SG, desaconsejan el uso de I5AR como estrategia de quimioprevención en las guías³⁴ habituales, aunque puede ser una opción a discutir con algunos varones.

3.2. Otros factores hormonales

El factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1) juega un papel importante en la patogénesis del cáncer por su acción mitogénica y antiapoptótica; se ha descrito la presencia de receptores IGF en el estroma de tumores prostáticos y en las metástasis. Los niveles de IGF-1 (al igual que otros subrogados insulínicos) aumenta con el número de adipocitos, por lo que es un parámetro relacionado con la obesidad, a su vez, uno de los factores de riesgo del cáncer reconocido por la OMS.

Diferentes estudios de casos y controles³⁵ reportan una asociación positiva entre niveles elevados de IGF y riesgo de CP. En el meta-análisis³⁶ más completo realizado hasta la fecha, con 10.554 casos de CP y 13.618 controles, se encuentra un riesgo aumentado, aunque moderado para CP (OR 1.29 IC 95% 1.16-1.43) en aquellos pacientes con niveles elevados prediagnóstico de IGF-1.

3.3. Reproducción y riesgo de CP

Algunos estudios de casos-controles realizados al respecto presentan resultados discordantes. Un metaanálisis reciente³⁷ encuentra que los varones sin hijos presentan un riesgo menor de CP (OR 0.91 IC 95% 0.87-0.96), aunque la heterogeneidad de los 11 estudios incluidos es importante. Una de las hipótesis que se ha postulado es que en muchos casos la ausencia de descendencia se debe a infertilidad, que puede estar asociada a niveles bajos de andrógenos, y por tanto estimulación reducida del tejido prostático.

3.4. Comportamientos sexuales y riesgo de CP

Mientras que algunas enfermedades de transmisión sexual (ETS) pueden aumentar el riesgo de CP, parece que una mayor frecuencia eyaculatoria puede tener valor en la reducción de riesgo, sobre todo en pacientes jóvenes. Por tanto, la salud sexual entendida como un estado de bienestar físico y mental, con la posibilidad de tener relaciones sexuales placenteras y seguras (según definición de la OMS), parece la mejor estrategia preventiva a día de hoy en este ámbito. Todo ello se trata de forma más extensa en el apartado 5 del presente capítulo.

4. OTROS CÁNCERES QUE PUEDEN ESTAR INFLUENCIADOS POR FACTORES HORMONALES Y REPRODUCTIVOS

4.1. Relación entre las variables reproductivas (paridad, edad al primer parto, número de abortos inducidos y espontáneos) y riesgo de diversos tipos de cáncer

Una gran serie de casos y controles en el norte de Italia entre 1983 y 1992, en la que se incluyeron mujeres menores de 75 años con cáncer histológicamente confirmado y controles ingresados en hospitales por otras condiciones agudas (no neoplásicas, no ginecológicas y no relacionadas con hormonas), concluyó, tras análisis multivariante, que existe asociación positiva de la paridad con el cáncer de hígado (RR para mujeres con ≥ 4 nacimientos vs. nulíparas = 3,3). En otros estudios similares esta asociación se encontró mediada por infección por VHC³⁸. También se informó un RR = 4,1 para cáncer de cérvix, y RR = 1,9 para vesícula biliar, mientras que se reveló como un factor protector frente a cánceres de mama (RR = 0,8), endometrio (RR = 0,7) y ovario (RR = 0,8). La edad más precoz al primer parto se correlacionó con menor riesgo de CM, pero mayor de cáncer de cérvix. Y los abortos espontáneos con mayor riesgo de cáncer de cérvix y menos de cáncer de ovario (RR = 0,7 para ≥ 2 frente a 0 abortos) y de endometrio (RR = 0,5)³⁹.

Resultados similares en cuanto al cáncer de cérvix se describieron en una cohorte de 308.036 mujeres del estudio *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), en el que el número de embarazos a término estaba positivamente asociado con el riesgo de CIN3 / CIS ($p = 0.03$) y la duración del uso de anticonceptivos orales durante 15 o más años (HR = 1,8). Sin embargo, el uso de THS en la postMp se asoció con riesgo reducido de (HR = 0,5, IC del 95%: 0,4-0,8). Lo más interesante del estudio es que los resultados fueron similares estratificados en función del hallazgo de Virus de Papiloma Humano, de modo que, aunque el VPH es causa necesaria de carcinoma de cérvix, parece que ciertos factores hormonales pueden conferir riesgo independiente⁴⁰.

De forma adicional, la paridad se ha relacionado con mayor riesgo para cáncer renal (RR de hasta 1,29) y menor⁴¹ de cáncer de páncreas (RR 0.86)⁴² y de ovario^{43,44}, siendo inconsistente la asociación con Linfomas No Hodgkin⁴⁵, cáncer gástrico⁴⁶ y cáncer de vejiga^{47,48}. La edad más precoz al primer hijo, que disminuye el riesgo de CM y, en algunos estudios orientales, de cáncer de vejiga⁴⁹, se ha descrito con RR incrementado entre 1,37 y 2,69 a melanoma maligno⁵⁰ y cáncer de cérvix.³⁹

Más sorprendente parece las asociaciones de cáncer de esófago con factores hormonales y reproductivos, extraídos del meta-análisis de 14 estudios con 3.816 casos de cáncer de esófago. La edad en la menopausia (SRR = 0,70; IC95%: 0,51-0,95), el uso de THS (SRR = 0,67; IC 95%: 0,56-0,81) la paridad (SRR = 0,79; IC 95%: 0,71-0,89) y lactancia materna (SRR = 0,65; IC 95%: 0,43-0,97)⁵¹ se mostraron como factores protectores.

4.2. Manipulaciones hormonales exógenas y otros tipos de cáncer

El uso de ACO podría asociarse a un incremento de riesgo de cáncer de vesícula, pero no al global de las vías biliares⁵², y reducción de riesgo de cáncer de ovario y de endometrio, cuyo impacto podría ser mayor con más años de uso⁵³, y seguir siendo evidente años después de cese. La influencia positiva sobre cáncer de endometrio⁵⁴ se ha descrito principalmente para mujeres que poseen otros factores de riesgo adicionales^{55,56}. En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego frente a placebo, para mujeres postmenopáusicas de entre 50 y 79 años, el uso de ACO se asoció a reducción de riesgo con HR = 0.65 (95% CI = 0.48 to 0.89, $P = .007$), sin diferencias en supervivencia⁵⁷. El estudio no estaba diseñado para recoger otras posibles incidencias relacionadas con el tratamiento hormonal, tales como el cáncer de mama.

Respecto a la THS en la postmenopausia, en un gran estudio con 10.500 casos de múltiples tipos de cáncer y 6.976 controles (mujeres de 45 a 79 años, ingresadas en un amplio espectro de afecciones agudas no neoplásicas) del sur de Europa, se observó un exceso de riesgo para la vesícula biliar (OR = 3,2), de mama (OR = 1,1), endometrio (OR = 3,0) y cáncer de vejiga urinaria (OR = 2,0) mientras que la asociación fue inversa con los cánceres de colon (OR = 0,7), recto (OR = 0,5) y hepático (OR = 0,2), con un patrón consistente de protección para la duración del uso⁵⁸. Aunque un meta-análisis encontró asociación protectora sobre cáncer de ovario⁵⁹, es discrepante de otras series⁴⁴; de igual manera, tras informes previos de un posible papel protector frente al cáncer de pulmón, un análisis conjunto reciente no lo confirmó⁶⁰.

En un estudio de cohortes, con 799.500 mujeres, la ooforectomía bilateral se asoció con un elevado riesgo de carcinoma hepatocelular; la elevada paridad que podría reducir el riesgo⁶¹, pero ni con la toma de ACO, ni con otros factores hormonales se encontró relación. De modo análogo, un meta-análisis no encontró relación alguna de factores hormonales y administración de hormonas exógenas con el cáncer de páncreas⁶², tras varios estudios contradictorios previos.

4.3. Conclusiones

Del cúmulo de estudios epidemiológicos, análisis conjuntos, meta-análisis y estudios experimentales sobre factores hormonales y reproductivos, pocas y difíciles conclusiones de aplicación de la práctica clínica pueden extraerse más allá de la mera anécdota. Algunos factores, tales como la edad de la menarquia o la menopausia, no son en absoluto modificables. Y otros, tales como la paridad y el momento adecuado para ella, muy posiblemente sean poco influenciados, por la posibilidad de reducir o incrementar ciertos riesgos de cáncer que –de todas formas– tampoco quedan muy claros.

En cambio, la información sobre la administración de hormonas exógenas sí puede ser muy útil para tomar decisiones. El uso

de ACO, a fecha actual, no parece incrementar de forma sustancial el riesgo de CM incluso iniciados antes de los 20 años, y de tenerlo, al igual que un posible incremento de cáncer de vesícula (raro) y de cérvix (posible factor de confusión) se podría compensar con un efecto reductor de riesgo de cáncer de ovario y de endometrio.

En cuanto al uso de THS, relacionada de forma inequívoca con mayor riesgo de CM, un reciente análisis de la Cochrane concluye que es posible que algunas mujeres con síntomas intolerables de la menopausia puedan apreciar beneficios en cuanto a alivio de los mismos frente al riesgo de CM y cáncer de endometrio. No puede considerarse que la THS esté indicada para la prevención primaria o secundaria de enfermedades cardiovasculares o demencia, ni del deterioro cognitivo, y, aunque se considera eficaz para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, sólo se recomienda como opción si las terapias no-hormonales son inadecuadas⁶³.

5. PROCEDIMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA Y RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER

Los fármacos de fertilidad (FF) aumentan temporalmente los niveles séricos de gonadotropinas exógenas y hormonas gonadales en el tratamiento de la estimulación ovárica previa a fertilización in vitro (FIV) para incrementar la foliculogénesis y ovulaciones. Los efectos a largo plazo de la estimulación ovárica son desconocidos y las preocupaciones asociadas con el uso de fármacos para mejorar la fertilidad, particularmente con el riesgo potencial de desarrollar cáncer, han generado mucho debate. En las últimas décadas, numerosos estudios investigaron la asociación entre FF y riesgo de cáncer con resultados contradictorios y no concluyentes, además, en buena parte, limitadas debido a un corto seguimiento, bajo poder estadístico, o la falta de control sobre factores de confusión como la infertilidad y la paridad.

En 2013 se publicó un meta-análisis⁶⁴ que incluyó 8 estudios de cohorte históricos con 746.455 participantes. La mayor parte de ellos analizaban riesgo de cáncer de ovario, mama y cérvix, y en algunos, otros tipos y el global de cáncer. El total de RR combinados para las mujeres con tratamiento de FIV fue de 0,99 (IC 95%: 0,74-1,32) para cualquier tipo de cáncer, 1,59 (IC 95%: 1,24-2,03) para el cáncer de ovario, 0,89 (IC 95%: 0,79-1,01) para el cáncer de mama, y 1,07 (IC 95%: 0,45-2,55) para el cáncer de cérvix. Del análisis de 2 estudios que estimaron riesgo de CM para mujeres con hijos nacidos vivos concebidos por FIV respecto a otros supuestos, se encontró un efecto protector (RR, 0,79; IC95%: 0,65-0,95). Respecto al riesgo de cáncer de ovario, el riesgo fue elevado en los estudios con menos de 8 años de seguimiento (RR, 2,35; IC 95%: 1,03-5,37) y los que incluían los casos de cáncer diagnosticados dentro del primer año de la FIV (RR, 1,71; IC 95%: 1,22-2,40), pero estos resultados deben interpretarse con precaución ya que la incidencia de CO en el primer año fue similar entre mujeres infértiles que no habían seguido FIV con las que sí, y los estudios con seguimiento superior a 8 años, tampoco encontraron diferencia de riesgo.

Respecto al riesgo específico de CM, un meta-análisis publicado en 2015 (20 estudios, 207.914 mujeres, 2347 casos de CM) concluyó que no podía demostrarse un incremento de riesgo (SRR = 1.05, IC 95 % 0.96–1.14)⁶⁵, contrariamente a otro publicado en el año anterior que advertía que en el global de usuarias de técnicas de reproducción asistida el HR estimado fue del 1.30 (IC 95% 1.07–1.57) y pero si el primer procedimiento de FIV se había iniciado antes de los 30 años de edad⁶⁶.

Para intentar clarificar todos estos aspectos, en el año 2016, la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (*American Society for Reproductive Medicine*) publicó una extensa revisión²⁶ cuyas principales conclusiones son las siguientes:

- Los datos que evalúan la asociación entre los fármacos de fertilidad y el cáncer son limitados y provienen principalmente de estudios observacionales.
- Las cuestiones metodológicas incluyen el tamaño pequeño de las muestras, los regímenes de tratamiento heterogéneos, la información inadecuada sobre la duración y la dosis del tratamiento, los análisis retrospectivos y los períodos cortos de seguimiento.
- Debe admitirse que las evidencias de que las mujeres con infertilidad tienen un mayor riesgo de cáncer de mama, ovario y endometrio son sólidas.
- No existe un aumento significativo del riesgo de cáncer de ovario invasivo (si parece existir de tumores borderline) tras el uso de fármacos de fertilidad en mujeres infértiles y el riesgo no es diferente con un fármaco de fertilidad en comparación con otro.
- Si bien varios estudios han demostrado un pequeño aumento en el riesgo absoluto de tumores borderline después de los tratamientos de fertilidad, no hay suficiente evidencia consistente de que un fármaco de fertilidad en particular aumente el riesgo. Si existe incremento de riesgo es pequeño, y los tumores ováricos borderline son indolentes y generalmente tienen un pronóstico favorable.
- Existe una evidencia clara de que los fármacos para la fertilidad no están asociados con un mayor riesgo de cáncer de mama, ni con los de endometrio, tiroides, colorrectal ni de cérvix uterino. La evidencia es insuficiente sobre los riesgos de melanoma y de linfomas.

En base a todo ello, recomiendan que se advierta a las mujeres infértiles que poseen un riesgo estadístico más elevado de cáncer de ovario invasivo, de endometrio y de mama, pero que el uso de fármacos para la fertilidad no parece aumentar este riesgo. En mujeres afectas por cáncer de mama se aconseja que en los procedimientos de obtención de óvulos se incluya letrozol o tamoxifeno⁶⁷.

6. ALGUNOS PATRONES DE COMPORTAMIENTOS SEXUALES RELACIONADOS CON MODIFICACIONES DEL RIESGO DE CÁNCER

Algunos aspectos de la vida sexual de las personas pueden modificar el riesgo de desarrollar cáncer a lo largo de su vida. Fundamentalmente, la asociación entre prácticas sexuales de riesgo y cáncer se debe a que las primeras exponen a los individuos a diferentes enfermedades de transmisión sexual (ETS) entre las que se encuentran algunos virus oncogénicos como VHB y VHC (hepatocarcinoma), el virus linfotrópico humano tipo 1 (leucemia de células T del adulto) o el VIH (sarcoma de Kaposi y linfomas no Hodgkinianos)⁶⁸. Todo ello se trata en otro capítulo de la presente obra.

6.1. Virus del Papiloma Humano (VPH)

Constituye el paradigma de la asociación de determinadas prácticas sexuales con el cáncer, en este caso diferentes tumores del área anogenital (vulva, vagina, cérvix, ano, pene) así como de la cavidad oral y orofaringe⁶⁹. Para el VPH se han descrito más de 150 genotipos de los cuales aproximadamente 40 pueden provocar infección del área anogenital y oral. De estos, 15 se consideran virus oncogénicos de alto riesgo⁷⁰, siendo los subtipos 16 y 18 los más prevalentes. Se transmite por contacto de superficies mucosas, bien sea genital-genital, oral-genital, anal-genital o anal-oral. Los juguetes sexuales también se ha visto que pueden actuar como fómites tras entrar en contacto con una superficie infectada⁷¹.

La infección anogenital por VPH es la ETS más frecuente en EEUU y Europa. Se ha estimado que la prevalencia mundial de infección genital femenina por VPH en países desarrollados está en torno al 10%. Sin embargo, para edades comprendidas entre los 14-59 años esta cifra asciende al 27% y hasta el 45% en mujeres entre los 20-24 años⁷².

Debido al enorme porcentaje de personas expuestas, prevenir la infección por VPH se ha convertido en una prioridad para la salud pública, y en este sentido, la puesta en marcha de los programas de vacunación ha significado una disminución importante en la prevalencia de la infección. Para población de EEUU, tras la introducción de la vacuna se observó una disminución en la tasa de infección en mujeres entre 14-19 años de 11.5% en el periodo 2003-2006 a 5.1% entre 2007-2010⁷³. Sin embargo, en áreas geográficas subdesarrolladas como África, sin acceso a este tipo de medidas, la prevalencia es significativamente mayor y continúa en ascenso. La prevalencia de infección VPH oral es menor que la genital, y se estima en torno al 10% para varones y 3% para mujeres⁷⁴.

6.1.1. Carcinoma anogenital

La infección por VPH se detecta en el 99.7% de los casos de carcinoma de cérvix, el 70% por subtipos 16 y 18. El restante, menos del 1%, corresponde a histologías raras como los carcinomas neuroendocrinos y el de células grandes. Desde la implantación en la década de los 50 del test de Papanicolaou se ha conseguido en países industrializados⁷⁵ un descenso de hasta el 75% en la incidencia y mortalidad por carcinoma epidermoide; paralelamente se observa aumento de incidencia del adenocarcinoma de cérvix, sobre todo en pacientes jóvenes. Se postula que el cambio se debe a la prevalencia de infecciones por VPH oncogénicos y a las técnicas citológicas que detectan y ayudan a erradicar fundamentalmente lesiones escamosas.

El carcinoma escamoso anal se relaciona en más del 80% de los casos con infección VPH, y su incidencia también ha aumentado en las tres últimas décadas⁷⁶.

6.1.2. Carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe (CEO)

Se trata de un ejemplo muy representativo de cómo las prácticas sexuales de la población pueden modificar su riesgo individual de cáncer, así como la prevalencia e incidencia de determinados tumores. El CEO pertenece al grupo de tumores escamosos de cabeza y cuello, que clásicamente se han relacionado con el hábito tabáquico y la ingesta de alcohol. Sin embargo, mientras otros tumores relacionados con el tabaco van disminuyendo su incidencia como efecto de las campañas de prevención desarrolladas, el CEO va aumentando y ha triplicado su prevalencia desde 1988 a 2004 en EEUU, especialmente entre adultos jóvenes no fumadores o de hábito tabáquico ligero y consumo sólo esporádico de alcohol⁷⁷. Algunos estudios apuntan a que la infección oral por VPH cuatuplica el riesgo de CEO⁷⁸.

Además, se han establecido dos tipos de CEO que difieren claramente en cuanto a su pronóstico y factores de riesgo: los CEO VPH negativo, más prevalentes en individuos de mayor edad, con hábito tabáquico y enólico importante; y los CEO VPH positivo, habituales en individuos más jóvenes (< 40-50 años) con prácticas sexuales de riesgo⁷⁹.

En un estudio en población americana basado en datos del programa *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), que clasificó los casos de CEO en función de la presencia de VPH, se encontró que los casos de CEO VPH positivo aumentaron desde 1973 a 2004, sobre todo entre individuos jóvenes, mientras que la incidencia de CEO VPH negativo se mantuvo estable entre 1973 y 1982, para posteriormente disminuir entre 1983 y 2004⁸⁰. Estudios epidemiológicos recientes sitúan al VPH como la causa de más del 70% de todos los CEO en Norteamérica y Europa⁸¹.

De forma general, este aumento en la incidencia de cáncer asociado a VPH se produce de forma paralela a un cambio en las prácticas sexuales de la población. Por ejemplo, según datos de Reino Unido y con respecto a la práctica de sexo oral, mientras que el 75% de los hombres y el 65% de las mujeres nacidos entre 1946 y 1955 reconocían haberlo practicado en al menos una ocasión, la cifra ascendía al 90% para los nacidos con posterioridad a 1975⁸².

En un meta-análisis reciente, el sexo oral se asoció de forma significativa a riesgo de CEO con una OR 1.9 (IC 95%: 1.51-2.39 $p < 0.0001$)⁸³. El riesgo resulta hasta 4 veces mayor en hombres que en mujeres: la tasa de transmisión mujer a hombre es de 12.3/1000 personas/mes frente a hombre a mujer 7.3/1000 personas/mes⁸⁴. Una de las teorías causales es la mayor transmisibilidad de VPH por sexo oral de mujeres hacia hombres, debido a un mayor número de copias virales en el fluido vaginal.

6.2. Sexarquía

Es la edad a la que se mantiene la primera relación sexual. Aunque no todos los estudios concuerdan en sus resultados, algunos encuentran que aquellos individuos con VPH positivo presentan una edad menor de inicio en las relaciones sexuales que los individuos con VPH negativo. Esto puede explicarse teniendo en cuenta que la sexarquía precoz⁸⁵ se asocia habitualmente con otro tipo de conductas que a su vez predisponen a la infección VPH como pueden ser un mayor número de parejas sexuales y el mantener relaciones sexuales sin métodos de protección⁸⁶. Se estima que una sexarquía antes de los 18 años duplica el riesgo de infección VPH con respecto a edades más tardías, por encima de 21 años⁸⁷.

6.3. Promiscuidad

Existe correlación positiva entre el número de parejas sexuales y la infección por VPH⁸⁸. Se ha estimado que el historial mayor a 6 parejas sexuales triplica el riesgo de infección por VPH⁸⁷. Mantener relaciones sexuales con parejas que hayan tenido a su vez múltiples parejas sexuales, así como la no utilización de métodos anticonceptivos de barrera también se han señalado como factores de riesgo de infección VPH y por tanto de cáncer.

6.4. Confusión e interrelación de múltiples factores

No es difícil encontrar estudios epidemiológicos que ligan comportamientos sexuales e incluso tendencias de género con otros tipos de cáncer, que es necesario interpretar con mucha precaución. La sexarquía precoz, que muchas veces se produce en contexto de abusos sexuales, y la pertenencia a minorías sexuales discriminadas en la sociedad se han ligado a comportamientos insanos como el mayor abuso de tabaco, alcohol y menor adherencia a hábitos saludables⁸⁹. Los diferentes hábitos reproductivos de algunos grupos también pueden explicar diferencias en la incidencia de tumores^{90,91}.

6.5. Comportamiento sexual y Cáncer de Próstata (CP)

La actividad sexual se ha relacionado con mayor riesgo de CP mediante varios mecanismos patogénicos, uno de los cuales es la exposición a enfermedades de transmisión sexual (ETS). Se ha hipotetizado que las ETS pueden contribuir al desarrollo de CP por inflamación local, que puede catalizar el inicio de la carcinogénesis.

Hay numerosos estudios de casos y controles que han evaluado el papel de las ETS en el riesgo de desarrollar CP, con resultados contradictorios. El meta-análisis de Dennis⁹² et al publicado en 2002 sugiere un moderado, aunque significativo aumento de riesgo para CP en varones con cualquier ETS (RR 1.44 IC 95% 1.2-1.7), especialmente en aquellos con historia de sífilis o gonorrea (RR 2.30 y 1.36 respectivamente). En un meta-análisis más reciente⁹³, el RR para cualquier ETS y CP es de 1.49 (IC 95% 1.19-1.92), siendo la RR 1.20 para gonorrea de forma específica.

La vasectomía como factor de riesgo para CP ha mostrado una débil asociación en algunas series, aunque no hay un mecanismo biológico racional concreto. En una cohorte prospectiva⁹⁴ con 49.405 varones, de los cuales 12.321 tenían realizada una vasectomía (25%), 6.023 desarrollaron CP en 24 años de seguimiento. La vasectomía previa se asoció en el análisis multivariante con un riesgo leve, aunque aumentado de CP (RR 1.10), fundamentalmente para tumores de alto grado (RR 1.22), con desarrollo de metástasis (RR 1.19) y estadio T3b o superior (RR 1.20). Otras series más recientes^{95,96}, sin embargo, no confirman esta asociación.

La frecuencia eyaculatoria también ha sido objeto de estudio, basándose en la hipótesis de que un menor número de eyaculaciones hace que los carcinógenos permanezcan más tiempo en contacto con el tejido prostático, promoviendo la displasia del epitelio glandular. En un análisis reciente tras 18 años de seguimiento del *Health Professionals Follow Up Study*⁹⁷, con 31.925 varones incluidos y 3.839 casos de CP reportados, se encontró una reducción de riesgo significativa para aquellos varones con > 21 eyaculaciones mensuales entre los 20-29 años (HR 0.81 IC 95% 0.72-0.92), frente a aquellos con 4-7 eyaculaciones por mes. Para edades superiores, entre 40-49 años, el factor protector parece menor (HR 0.78 IC 95% 0.69-0.89).

El número de relaciones sexuales también se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollar CP. En el metaanálisis de Dennis⁹² et al, > 3 relaciones/semana se asociaba con una OR 1.2 (IC 95% 1.1-1.3) para CP. Sin embargo, el número de relaciones sexuales puede verse afectado por factores de confusión como el número de parejas sexuales diferentes y por tanto riesgo aumentado de contraer ETS, que como ya se ha mencionado con anterioridad, parece ser un factor de riesgo establecido para CP.

Los análisis de riesgo en base a la orientación sexual no han sido capaces de demostrar resultados concluyentes. Para población heterosexual, diferentes series sugieren una asociación positiva entre número de parejas sexuales femeninas y riesgo aumentado de CP, asociación que se confirma en el metaanálisis de Dennis⁹² (RR 1.2 para > 20 parejas). Sin embargo, esta asociación vuelve a fundamentarse en el riesgo aumentado de ETS. Otras series⁹⁸ presentan datos discrepantes, y encuentran que en aquellos varones con >20 parejas sexuales femeninas el riesgo de CP es menor (OR 0.72 IC 95% 0.56-0.94), en probable relación con el efecto protector de la frecuencia eyaculatoria.

Para población homosexual, los resultados son controvertidos. Si bien se han postulado diferentes teorías para justificar una mayor incidencia de cáncer en esta población (trauma prostático por sexo anal receptivo, mayor tasa de VIH e inmunodepresión...) los datos no confirman una asociación estadísticamente significativa entre preferencia sexual y CP. Una de las posibles teorías que explica el mayor número de casos de CP en población homosexual es que el sexo anal puede elevar los niveles de PSA, y, por tanto, son un sector más expuesto a biopsias repetidas y diagnósticos incidentales⁹⁹.

7. INFLUENCIA DE FACTORES HORMONALES Y REPRODUCTIVOS EN PERSONAS AFECTAS POR SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER

7.1. Portadores de mutaciones de los genes BRCA1/BRCA2

Lamentablemente, se han reportado muy pocos hallazgos consistentes en varias decenas de publicaciones basadas en análisis de datos retrospectivos de casos y controles de portadores de mutaciones. Para su revisión conjunta se realizó en 2014 un meta-análisis¹⁰⁰ que incluyó 44 estudios no superpuestos que cumplieran con criterios de calidad predefinidos. Se concluyó que los datos extraídos permiten hacer inferencias clínicamente relevantes sobre una serie de modificadores del riesgo de cáncer. La única variable de las examinadas con la que se observó una probable asociación fue **la edad tardía al primer parto vivo**, con una disminución en el riesgo de CM en portadoras de mutación BRCA1 para edad de 30 años o más frente a menores de 30 años (RR = 0,65; IC 95% 0,42 a 0,99), así como para mujeres de 25 a 29 años frente a las menores de 25 años (RR = 0,69; IC 95% 0,48 a 0,99). La lactancia materna y la ligadura de trompas se asociaron con un menor riesgo de cáncer de ovario en portadoras de mutación BRCA1, y el uso de ACO a riesgo reducido de CO tanto para BRCA1 como BRCA2, en tanto que el hábito tabáquico incrementó el riesgo de CM en BRCA2 solamente.

Otros estudios han presentado conclusiones similares. **La mayor edad en la menarquia**¹⁰¹ es un factor protector. **Y la lactancia materna** parece tener un efecto más notorio como protector del CM en mujeres mBRCA1 que mBRCA2¹⁰², consecuente con el meta-análisis sobre la lactancia materna en población general, cuyo papel protector parece más consistente para CM con RH- que para CM RH+¹⁰³. Otro gran estudio de casos y controles concluyó que la lactancia durante más de 12 meses se asoció con una reducción del riesgo del 38% (IC del 95%: 0,48-0,79) y del 50% (IC del 95%: 0,29-0,84) entre los portadores de mutaciones BRCA1 y BRCA2, respectivamente¹⁰¹.

En **cuanto al uso de ACO** y reducción del riesgo de cáncer de ovario, el beneficio máximo se observó con cinco o más años de uso entre los portadores de mutación BRCA1 (OR = 0,50; IC 95%: 0,40-0,63) y tres o más años para los portadores de mutación BRCA2 (OR = 0,42; IC 95%: 0,22 -0,83)¹⁰⁴, pero en otros estudios para mBRCA2, existen dudas de si se podría incrementar el riesgo de CM en algunas poblaciones¹⁰⁵. Estas observaciones son bastante congruentes con las obtenidas de otro gran meta-análisis, que señaló además que el uso de ACO más modernos no incrementa el riesgo de CM en mujeres con mBRCA1/mBRCA2 (SRR= 1,13, IC 95%: 0,88 - 1,45)¹⁰⁶.

En conclusión: pese a existir una gran cantidad de investigaciones, se sabe relativamente poco acerca de cómo los factores del estilo de vida modifican el riesgo de CM y CO para una mujer con una mBRCA1 o mBRCA2. El hecho de que la edad más avanzada en el primer embarazo a término esté asociada con un riesgo reducido de cáncer de mama para mBRCA1 contrasta con lo que se sabe sobre la asociación con el riesgo de cáncer de mama en general en la población general. No está claro por qué sucedería así, aunque hay evidencia de que la asociación en la población general difiere por subtipo de enfermedad y el efecto protector del parto prematuro no se observa para el cáncer de mama triple negativo, que, sin embargo, comprende aproximadamente dos tercios de todos los tumores diagnosticados en los portadores de mutación BRCA1. En general, las observaciones de estudios de paridad y riesgo de cáncer de mama han sido menos consistentes para los portadores de mutaciones BRCA1 y BRCA2 y la población general. El riesgo de CM en mBRCA1 en relación con el uso ACO o por tabaquismo es inconsistente, en tanto que sí parece existir una evidencia mayor en mBRCA2. No hay suficiente evidencia publicada para realizar recomendaciones con seguridad sobre THS en la postMp natural o inducida, y poca o ninguna evidencia directa sobre los efectos de la obesidad, la actividad física, el consumo de alcohol y la dieta, de modo que, deberían aplicarse las recomendaciones de la población general para una vida sana¹⁰⁷.

7.2. Síndrome de Lynch

Es debido a mutaciones en genes MMR (mMMR). Un estudio de cohortes retrospectivo publicado en 2015 incluyó 1.128 mujeres con mMMR, procedentes de diversos registros de cáncer occidentales entre 1997 y 2012. Se valoraba **el riesgo de cáncer de endometrio en relación a exposición a factores hormonales endógenos y exógenos**, incluyendo la edad de la menarquia, primer y último nacimientos vivos, menopausia, número de hijos nacidos vivos, uso de ACO y THS. De modo global, 133 mujeres fueron diagnosticadas de cáncer de endometrio (tasa de incidencia por 100 personas-año: 0,29, IC 95%, 0,24 a 0,34). Tasa por edad en la menarquia ≥ 13 años (vs. <13 años, HR por año 0,85; IC 95%: 0,73 a 0,99; $p = 0,04$), paridad múltiple ≥ 1 nacidos vivos (vs nulíparas HR 0,21; IC 95%: 0,10 a 0,42, $p < 0,001$), y uso de ACO ≥ 1 años (vs <1 año de uso, HR, 0,39, IC 95%, 0,23 a 0,64 y $p < 0,001$) también para riesgo de cáncer de endometrio. Sin embargo, no se encontró asociación significativa entre el cáncer endometrial y la edad al primer y último nacimiento vivo, la edad en la menopausia y el uso de THS.

Otro estudio de menor tamaño (87 mujeres con mMMR y 121 familiares de primer grado no portadoras) no encontró correlación entre el uso de ACO, la paridad, la duración de la lactancia, la altura, el peso y la edad al primer parto ni del último, la menarquia y la menopausia, con modificaciones de riesgo en uno u otro sentido para **cáncer colónico ni extracolónico**¹⁰⁸. En otro pequeño estudio, el uso, principalmente prolongado de THS, se asoció con mayor incidencia de cáncer de endometrio¹⁰⁹.

De todo ello, la información más útil para las mujeres sanas con mMMR, es que el uso de ACO es seguro e incluso puede reducir el riesgo de cáncer de ovario y de endometrio, al igual que la paridad múltiple. La edad más tardía de la menarquia se asoció con menor riesgo de cáncer endometrial, y, en consonancia con las recomendaciones para población general, hay que sopesar muy despacio las ventajas e inconvenientes del uso de THS en la PostMp.

No hay evidencias suficientes para poder proporcionar información más fiable sobre el uso de THS a las mujeres sanas a las que se les ha practicado histerectomía profiláctica, y al igual que ocurre con las mujeres mBRCA1/mBRCA2, lo juicioso es adherirse a las recomendaciones de vida sana válidas para población general.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Tomasetti C, Li L, Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science*. 2017; 24;355(6331):1330-1334.
2. Nowak MA, Waclaw B. Genes, environment, and "bad luck". *Science*. 2017 Mar 24;355(6331):1266-1267.
3. Key T, Appleby P, Barnes I et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002 . 17;94(8):606-16.
4. Horn J, Alsaker MD, Opdahl S et al. Anthropometric factors and risk of molecular breast cancer subtypes among postmenopausal Norwegian women. *Int J Cancer* 2014 ;1;135(11):2678-86.
5. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2000 15;152(6):514-27.
6. Qu X, Zhang X, Qin A et al. Bone mineral density and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 ;138(1):261-71.
7. Tamimi RM, Byrne C, Colditz GA, Hankinson SE. Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2007 .1;99(15):1178-87.
8. Fortner RT, Eliassen AH, Spiegelman D et al. Premenopausal endogenous steroid hormones and breast cancer risk: results from the Nurses' Health Study II. *Breast Cancer Res*. 2013. 6;15(2):R19
9. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990. 15;46(5):796-800.
10. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003. 25;289(24):3243-53.
11. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003. 9;362(9382):419-27.
12. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright L et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the true size of the increased risk? *Br J Cancer* 2016. 23;115(5):607-15.
13. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996. 22;347(9017):1713-27.
14. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017. 8; pii: S0002-9378(17)30179-5.
15. Beaber EF, Malone KE, Tang MT et al. Oral contraceptives and breast cancer risk overall and by molecular subtype among young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014 May;23(5):755-64.
16. Samson M, Porter N, Orekoya O et al. Progestin and breast cancer risk: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2016;155(1):3-12.
17. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002. 27;346(26):2025-32.
18. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994 . 15;139(8):819-35.
19. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000. 15;152(10):950-64.
20. Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta* 2015 ;1856(1):73-85.
21. Temko DP, Cheng YK, Polyak K, Michor F. Mathematical modeling links pregnancy-associated changes and breast cancer risk. *Cancer Res* 2017 , 30. pii: Cancer 2504.2016
22. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS et al. Risk of breast cancer in a cohort of infertile women. *Gynecol Oncol* 1996 ;60(1):3-7.
23. Harris HR, Terry KL. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertility Research and Practice* 2016; 2:14.
24. Brinton LA, Melton LJ 3rd, Malkasian GD Jr et al. Cancer risk after evaluation for infertility. *Am J Epidemiol* 1989 ;129(4):712-22.
25. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 837000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet* 2004. 27;363(9414):1007-16.
26. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility drugs and cancer: a guideline. *Fertil Steril* 2016;106(7):1617-1626.
27. Tamimi RM, Spiegelman D, Smith-Warner SA et al. Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. *Am J Epidemiol* 2016. 15;184(12):884-893.

28. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(3):170.
29. Boyle P, Koechlin A, Bata M et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostatespecific antigen (PSA) level: a meta-analysis. *BJU Int* 2016; 118: 731–741.
30. Morgentaler A. Testosterone and Prostate Cancer: An Historical Perspective on a Modern Myth. *Eur Urol* 2006;50:935-9.
31. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):215.
32. Thompson IM Jr, Goodman PJ, Tangen CM et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N Engl J Med* 2013;369(7):603.
33. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(13):1192.
34. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2009;27(9):1502
35. Price AJ, Allen NE, Appleby PN, Crowe FL, Travis RC. Insulin-like growth factor-I concentration and risk of prostate cancer: Results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21:1531-41.
36. Travis RC, Appleby PN, Martin RM et al. A Meta-analysis of Individual Participant Data Reveals an Association between Circulating Levels of IGF-I and Prostate Cancer Risk. *Cancer Res* 2016 . 15;76(8):2288-300
37. Mao Y, Xu X, Zhen X et al. Reduced risk of prostate cancer in childless men as compared to fathers: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016 . 11;6:19210.
38. Amr S, Iarocci EA, Nasr GR et al. Multiple pregnancies, hepatitis C, and risk for hepatocellular carcinoma in Egyptian women. *BMC Cancer* 2014. Nov 29;14:893.
39. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Parazzini F. Long-term impact of reproductive factors on cancer risk. *Int J Cancer* 1993. 21;53(2):215-9.
40. Roura E, Travier N, Waterboer T et al. Correction: The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *PLoS One* 2016. 8;11(3):e0151427
41. Guan HB, Wu QJ, Gong TT. Parity and kidney cancer risk: evidence from epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013; 22(12):2345-53.
42. Lee E, Horn-Ross PL, Rull RP et al. Reproductive factors, exogenous hormones, and pancreatic cancer risk in the CTS. *Am J Epidemiol* 2013. 1;178(9):1403-13.
43. Bodelon C, Wentzensen N, Schonfeld SJ et al. Hormonal risk factors and invasive epithelial ovarian cancer risk by parity. *Br J Cancer*. 2013 Aug 6;109(3):769-76.
44. Haem E, Heydari ST, Zare N et al. Ovarian Cancer Risk Factors in a Defined Population Using Rare Event Logistic Regression. *Middle East Journal of Cancer* 2015; 6(1): 1-9
45. Costas L, de Sanjosé S, Infante-Rivard C. Reproductive factors and non-Hodgkin lymphoma: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 92(3):181-93.
46. Chen J, Gong TT, Wu QJ. Parity and gastric cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep* 2016. 4;6:18766.
47. Kabat GC, Kim MY, Luo J et al. Menstrual and reproductive factors and exogenous hormone use and risk of transitional cell bladder cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer Prev*. 2013; 22(5):409-16.
48. Bai Y, Wang X, Yang Y et al. Parity and bladder cancer risk: a dose-response meta-analysis. *BMC Cancer*. 2017. 6;17(1):31.
49. Chiu HF, Chen BK, Yang CY. Parity, Age at First Birth, and Risk of Death from Bladder Cancer: A Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Dec 2;13(12).
50. Li Z, Gu M, Cen Y. Age at first birth and melanoma risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2014. 15;7(12):5201-9.
51. Zhu Y, Yue D, Yuan B, Zhu L, Lu M. Reproductive factors are associated with oesophageal cancer risk: results from a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev* 2017;26(1):1-9.
52. Kilander C. Aspects of biliary tract cancer incidence and reproductive risk factors. https://openarchive.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/45456/Thesis_Carl_Kilander.pdf?sequence=1.
53. Koushik A, Grundy A, Abrahamowicz M et al. Hormonal and reproductive factors and the risk of ovarian cancer. *Cancer Causes Control* 2017. 28(5):393-403.
54. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015;16:1061–1070.
55. Horst KE, Modesitt SC. Hormonal Contraceptives for Endometrial Cancer Prevention in Obese and High-Risk Women in Virginia. *South Med J*. 2016;109(10):621-627.
56. Briton BA, Felix AS. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:83–89.
57. Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE et al. Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The

- Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015. 14;108(3). pii: djv350.
58. Fernandez E, Gallus S, Bosetti C et al. Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. *Int J Cancer* 2003. 20;105(3):408-12.
59. Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R, Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015;385:1835–1842.
60. Bae JM, Kim EH. Hormonal Replacement Therapy and the Risk of Lung Cancer in Women: An Adaptive Meta-analysis of Cohort Studies. *J Prev Med Public Health.* 2015;48(6):280-6
61. Zhong GC, Liu Y, Chen N et al. Reproductive factors, menopausal hormone therapies and primary liver cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Hum Reprod Update.* 2016;23(1):126-138.
62. Tang B, Lv J, Li Y et al. Relationship between female hormonal and menstrual factors and pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(7):e177
63. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 17;1:CD004143.
64. Hargreave M, Jensen A, Toender A et al. Fertility treatment and childhood cancer risk: a systematic meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013 ;100(1):150-61.
65. Gennari A, Costa M, Puntoni M et al. Breast cancer incidence after hormonal treatments for infertility: systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150(2):405-13.
66. Sergeantanis TN, Diamantaras AA, Perlepe C et al. IVF and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20(1):106-23.
67. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* 2016. 4;14:1.
68. Yarbrough ML, Burnham CA. The ABCs of STIs: An Update on Sexually Transmitted Infections. *Clin Chem.* 2016 ;62(6):811-23.
69. Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2001;91:622-635
70. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2016. 1;2:16086
71. Winer RL, Lee SK, Hughes JP et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003;157(3):218.
72. de SanjoséS, Diaz M, CastellsaguéX et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(7):453
73. Hellner K, Dorrell L. Recent advances in understanding and preventing human papillomavirus-related disease. *F1000 Res* 2017. 14;6. pii: F1000 Faculty Rev-269.
74. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA.* 2012;307(7):693. Epub 2012 Jan 26.
75. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2013;2:35. Epub 2013 (24).
76. Jemal A, Simard EP, Dorell C et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(3):175.
77. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people—a comprehensive literature review. *Oral Oncol.* 2001;37(5):401.
78. Gillison ML, Koch WM, Capone RB et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(9):709.
79. Gillison ML, D'Souza G, Westra W et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(6):407.
80. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, et al. Incidence trends for human papillomavirus-related and-unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *Journal of clinical oncology* 2008;26:612-619. 15
81. O'Sullivan B, Huang SH, Su J et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):440.
82. Mercer CH, Tanton C, Prah P, et al. Changes in sexual attitudes and lifestyles in Britain through the life course and over time: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal). *Lancet* 2013;382:1781–94
83. Hideo Shigeishia, Masaru Sugiyamab. Risk Factors for Oral Human Papillomavirus Infection in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med Res.* 2016;8(10):721-729
84. Nyitray AG, Lin HY, Fulp WJ et al. The role of monogamy and duration of heterosexual relationships in human papillomavirus

- transmission. *J Infect Dis*. 2014;209(7):1007. Epub 2013 (18).
85. Plummer M, Peto J, Franceschi S et al. Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer* 2012. 1;130(11):2638-44.
86. Liu G, Hariri S, Bradley H, et al: Trends and patterns of sexual behaviors among adolescents and adults aged 14 to 59 years, United States. *Sex Transm Dis* 2015; 42:20
87. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007;120(4):885
88. Nyitray AG, Lin HY, Fulp WJ et al. The role of monogamy and duration of heterosexual relationships in human papillomavirus transmission. *J Infect Dis*. 2014;209(7):1007. Epub 2013 (18).
89. Rosario M, Corliss HL, Everett BG et al. Sexual orientation disparities in cancer-related risk behaviors of tobacco, alcohol, sexual behaviors, and diet and physical activity: pooled Youth Risk Behavior Surveys. *Am J Public Health*. 2014 Feb;104(2):245-54
90. Mattingly AE, Kiluk JV, Lee MC. Clinical Considerations of Risk, Incidence, and Outcomes of Breast Cancer in Sexual Minorities. *Cancer Control* 2016;23(4):373-382.
91. Hillman J. The Sexuality and Sexual Health of LGBT Elders. *Annual Review of Gerontology and Geriatrics* 2017. 37(1) 13-26
92. Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology* 2002;13(1):72
93. Caini S, Gandini S, Dudas M et al. Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2014;38(4):329-38.
94. Siddiqui MM, Wilson KM, Epstein MM et al. Vasectomy and risk of aggressive prostate cancer: a 24-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3033
95. Jacobs EJ, Anderson RL, Stevens VL et al. Vasectomy and Prostate Cancer Incidence and Mortality in a Large US Cohort. *J Clin Oncol*. 2016 (19).
96. Smith K, Byrne KS, Castano JM, Chirlaque MD, et al. Vasectomy and prostate cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Clin Oncol*. 2017 Apr 20;35(12):1297-1303.
97. Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, et al. Ejaculation frequency and risk of prostate cancer: updated results with an additional decade of follow-up. *Eur Urol* 2016 ;70(6):974-982
98. Spence AR, Rousseau MC, Parent MÉ. Sexual partners, sexually transmitted infections, and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol* 2014; 38:700-7.
99. Boehmer U, Miao X, Ozonoff A. Cancer survivorship and sexual orientation. *Cancer* 2011; 117:3796-804.
100. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014 J;106(6):dju091.
101. Kotsopoulos J1, Lubinski J, Lynch HT et al. Age at menarche and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Causes Control* 2005; 16(6):667-74.
102. Pan H, He Z, Ling L et al. Reproductive factors and breast cancer risk among BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: results from ten studies. *Cancer Epidemiol*. 2014 ;38(1):1-8.
103. Islami F, Liu Y, Jemal A et al. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status--a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26(12):2398-407
104. Kotsopoulos J, Lubinski J, Gronwald J et al. Factors influencing ovulation and the risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer*. 2015. 1;137(5):1136-46.
105. Bernholtz S, Laitman Y, Kaufman B et al. Cancer risk in Jewish BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: effects of oral contraceptive use and parental origin of mutation. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129(2):557-63.
106. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2013;31:4188-4198.
107. Milne RL, Antoniou AC. Modifiers of breast and ovarian cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Endocr Relat Cancer* 2016 ;23(10):T69-84.
108. Blokhuys MM, Pietersen GE, Goldberg PA et al. Lynch syndrome: the influence of environmental factors on extracolonic cancer risk in hMLH1 c.C1528T mutation carriers and their mutation-negative sisters. *Fam Cancer* 2010. 9(3):357-63.
109. Staff S, Aaltonen M, Huhtala H et al. Endometrial cancer risk factors among Lynch syndrome women: a retrospective cohort study. *Br J Cancer* 2016. 26;115(3):375-81.

Capítulo 13.

FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES; SEXO, EDAD, RAZA, ALTURA, ANTECEDENTES FAMILIARES

CARMEN BEATO ZAMBRANO

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. U. Virgen Macarena. Sevilla.

ARACELI SABINO ÁLVAREZ

H. Quirón Sagrado Corazón. Sevilla.

ESTER BREHCIST OTAOLAURRUCHI

H. Quirón Sagrado Corazón. Sevilla.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es consecuencia de la combinación de una serie de factores de riesgo ambientales y otros biológicos y genéticos. Estos últimos contribuyen en aproximadamente un 10% y se consideran no modificables. En este capítulo presentaremos los principales factores de riesgo no modificables: sexo, edad, raza, altura, alteraciones genéticas y enfermedades predisponentes. Los dos últimos serán presentados brevemente pues se desarrollarán en capítulos específicos.

2. SEXO

La incidencia, agresividad y pronóstico de la enfermedad oncológica presenta diferencias en función del sexo. Según la *European Network of Cancer Registries*, en 2012 el número de muertes por cáncer fue de 1,75 millones, 56% en hombre y 44% en mujeres. El tipo más frecuente en hombres es el cáncer de próstata (101,6/100.000 habitantes), seguido del cáncer de pulmón (69,8) y del colorrectal (44,2). En las mujeres el más frecuente es el cáncer de mama (123,7), seguido por el del pulmón (51,5) y colorrectal (33,6)¹.

También es diferente su presentación en función del género^{2,3}. En localización colorrectal las mujeres presentan una mayor tendencia a tener tumores del colon derecho, generalmente asociados a una forma más agresiva de cáncer y a la presencia de mutaciones de BRAF. Parecen explicar estas diferencias la anatomía y la fisiología del colon en ambos sexos (mujeres tienen mayor longitud de colon transversal), pero también diferencias socioculturales, como la dieta. Por otro lado, el cáncer urotelial es más frecuente en hombres. Las mujeres con cáncer de vejiga tienen un curso más agresivo, siendo el género femenino un factor pronóstico negativo para este tumor, que sin embargo parece ser protector para el cáncer de riñón o el carcinoma urotelial no vesical. El hábito tabáquico, factores ocupacionales, biología tumoral y las hormonas sexuales y sus receptores podrían tener un papel a la hora de explicar estas discrepancias en los pacientes con estos tumores.

La mujer presenta una mayor supervivencia en diferentes tipos de cáncer en estudios tanto europeos como americanos. En el estudio EURO CARE⁴ se describe una ventaja en supervivencia para el sexo femenino en 16 de 26 de tipos de cáncer, siendo además esta superioridad más marcada para el caso del melanoma (ya a finales de los 60, Clark observó que el melanoma maligno era más agresivo en los hombres). En diferentes estudios se describe una mayor supervivencia, de hasta el 50%, en mujeres respecto a hombres, presentando además una menor tendencia a metastatizar y a la diseminación linfática. Estas diferencias podrían deberse a que las mujeres suelen estar más atentas a su cuerpo y por ende detectan las lesiones antes. Otra razón podría ser que en las mujeres la localización más frecuente es en las extremidades (más accesibles a la vista) y en el hombre es el tronco.

También se objetivan discrepancias en cuanto a la respuesta al tratamiento y la toxicidad. La respuesta a esquemas de cisplatino o irinotecan es mejor en mujeres y en hombres, se objetiva menor toxicidad con esquemas de 5-fluoruracilo. Este hecho parece en relación con diferencias fisiológicas y farmacodinámicas, que condicionan un metabolismo y eliminación de fármacos diferentes según sexos.

Además de las diferencias anatómicas y hormonales, se deberían tener en cuenta diferencias genéticas cuando se considera la relación entre sexo y enfermedad. Estas variables nos podrían ayudar a entender las vías moleculares que condicionan estas diferencias en el resultado y respuesta al tratamiento del cáncer. La comprensión de estos mecanismos podría mejorar el manejo de efectos secundarios y favorecer el desarrollo de tratamientos personalizados.

Todavía, y a pesar de todo lo expuesto, muchos de los estudios clínicos y estudios en modelos animales no están balanceados respecto al sexo, se necesitan de nuevos estudios con diseños específicos para poder valorar las discrepancias entre sexos.

3. EDAD

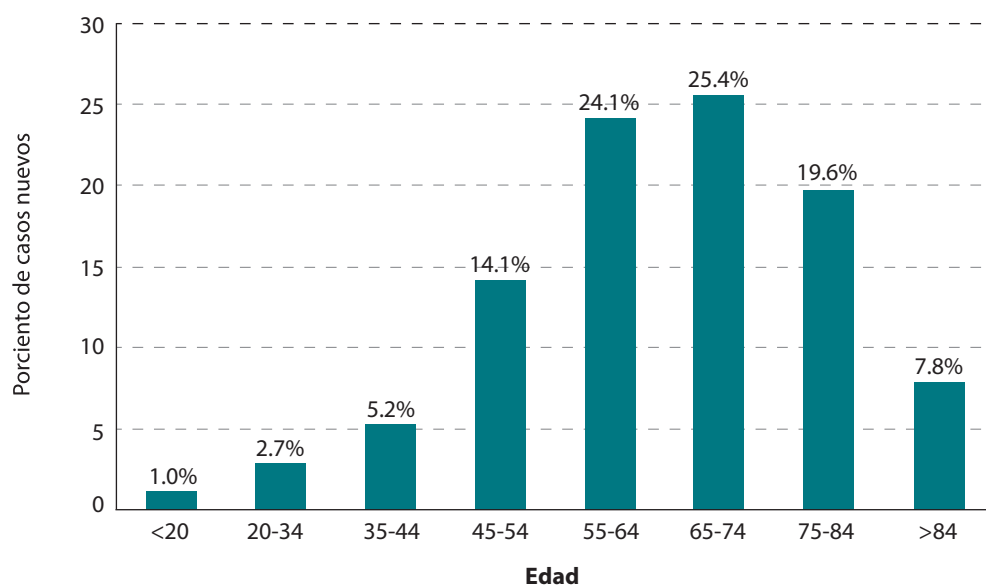
La expectativa de vida de la población mundial ha aumentado de forma exponencial a lo largo del siglo XX. En los años 50 estaba sobre los 50-60 años, mientras que hoy en día en muchos países sobrepasa los 80 años. Todavía la principal causa de muerte son las enfermedades cardiovasculares, sin embargo, la tendencia es descendente. Esto, sumado al importante descenso de la mortalidad por enfermedades infecciosas, ha provocado un dramático aumento de la enfermedad tumoral durante las últimas décadas, especialmente en los más mayores.

Aunque hay determinados tipos de tumores que son más frecuentes en la juventud, como seminomas o linfomas, o en la infancia, como neuroblastoma o nefroblastoma, por lo general, el cáncer aumenta con la edad, siendo su máxima incidencia entre los 65-75 años. Si analizamos por localización, la edad media al momento del diagnóstico es de 61 años para el cáncer de mama, 68 años para el cáncer colorrectal, 70 años para el cáncer de pulmón y 66 para el cáncer de próstata⁵.

La edad avanzada es el factor de riesgo más importante de cáncer en general y para muchos tipos individuales de cáncer, muy probablemente porque se van acumulando factores de riesgo exógenos a lo largo de la vida (exposición de rayos UVA, aditivos alimenticios, tabaco, alcohol, etc...), a lo que se suma la pérdida de eficacia de los mecanismos de reparación celular que suele ocurrir con la edad: inestabilidad genómica, alteraciones epigenéticas, desgaste de telómeros, cambios cuantitativos y cualitativos del espectro de proteínas, disfunción mitocondrial, envejecimiento celular, alteraciones en las comunicaciones intercelulares, etc... resultando todo ello en el acúmulo de daño irreparable y en el proceso de carcinogénesis.

Se han descrito diferentes mutaciones específicas del cáncer que se encuentra también en el propio proceso de envejecimiento, aun en ausencia de enfermedad oncológica, poniendo de manifiesto la estrecha relación entre envejecimiento y cáncer

Figura 1. Porcentaje de los cánceres nuevos por grupo de edad



Fuente: SEER 18 2007-2011, Todas las razas, ambos sexos

4. RAZA

La incidencia de cáncer varía según raza y etnia. Además, estos factores son predictores de supervivencia. Así, el cáncer de esófago y gástrico es más frecuente entre la población asiática, el cáncer de colon en los caucásicos y el colangiocarcinoma entre los hispanoamericanos. El cáncer de próstata presenta mayor incidencia y mortalidad en los hombres de origen africano y el cáncer de cérvix lo hace entre las mujeres de raza negra.

Estas diferencias parecen ligadas a circunstancias socioeconómicas, pero también a factores biológicos. La falta de acceso a la atención sanitaria que muchos grupos raciales padecen afecta claramente el estadio clínico de presentación y en consecuencia, al pronóstico. Sin embargo, existe evidencia creciente de que las diferencias que observamos en el riesgo, incidencia y supervivencia en los diferentes grupos étnicos están estrechamente ligadas a factores biológicos. En 2006 Amindadottir y colaboradores publicaron la primera evidencia de aumento de riesgo de cáncer de próstata en relación con un locus en la localización cromosómica 8q24⁶. La frecuencia de este alelo era mayor en una serie de pacientes afroamericanos con cáncer de próstata respecto a sus homólogos europeos, pudiendo ser el responsable de hasta el 50% del aumento de riesgo de esta patología en este grupo étnico. Trabajos posteriores han demostrado que este mismo locus está asociado con el aumento del riesgo para otros tumores como mama, ovario, colorrectal y vejiga. Más recientemente Haiman et al, han publicado una mayor susceptibilidad para cáncer de próstata asociado al locus 17q21, el cual es más específico de la población africana (5%) respecto a la población europea o asiática (<1%). Los autores concluyen que aproximadamente el 10% del aumento del riesgo de cáncer de próstata en descendientes africanos podrían ser atribuido a este gen⁷. También se han descubierto varios loci de susceptibilidad para el cáncer de mama y uno de ellos ha sido específicamente relacionado con mujeres de ascendencia africana con cáncer de mama RE-negativo. El alelo de riesgo del gen TERT-CLPTM1L es dos veces más común en mujeres afroamericanas que en sus homólogas europeas, condicionando que presenten un mayor riesgo para padecer esta enfermedad⁸. En consecuencia, *Genome-wide association study* (GWASs) ha abierto una puerta para descubrir los factores genéticos que son responsables de las disparidades de riesgo de cáncer entre razas y etnias.

A pesar de lo expuesto, nuestro conocimiento de las susceptibilidades genéticas al cáncer en diferentes grupos étnicos es aún escaso y deberemos seguir avanzando. En los próximos años, y gracias a las técnicas de secuenciación masiva de nueva generación, dispondremos del reconocimiento de numerosos genes.

5. ALTURA

Estudios epidemiológicos han descrito que las personas altas presentan un mayor riesgo de cáncer. Numerosas publicaciones describen esta asociación en diversos tipos tumorales como cáncer de ovario⁹, páncreas¹⁰, tiroides¹¹ o riñón¹², etc. Sin embargo, no está claro si este riesgo asociado a la altura puede estar ligado a otros factores como fumar o el estado socioeconómico.

En el estudio *Million Women Study*¹³ se incluyeron entre 1996-2001 1.297.124 mujeres de mediana edad sin historia previa de cáncer y fueron seguidas durante una media de 9,4 años por mujer. Durante este tiempo se dieron 93.376 casos de cáncer. El RR para el total de cánceres fue de 1,16 (IC 95% 1,14-1,17 p<0,0001) por cada incremento de 10 cm de altura. Además, este riesgo se veía aumentado en 15 de las 17 localizaciones tumorales evaluadas, siendo estadísticamente significativo en 10 de ellas: colon, recto, melanoma maligno, mama, endometrio, ovario, riñón, sistema nervioso central y Linfoma no Hodgkin.

El incremento en el RR de cáncer total por cada aumento en 10 cm de altura no se veía afectado por el estado socioeconómico o por otras características personales evaluadas. En el meta-análisis de este y otros 10 estudios prospectivos a penas se encontraron diferencias en el RR de altura y cáncer entre Europa, Norte América, Australia y Asia. También se ha descrito la relación entre el peso al nacer y la incidencia de cáncer en el adulto, sin embargo, en los registros de nacimientos y de cáncer que se usan como base, no se recogen factores que pudieran comportarse como factores de confusión¹⁴.

6. ALTERACIONES GENÉTICAS

La identificación de las alteraciones genéticas que predisponen a los síndromes hereditarios de cáncer, junto al conocimiento de sus implicaciones clínicas, ha convertido el análisis genético en un estudio habitual. Se trata de un avance hacia la medicina predictiva y preventiva cuya aplicación clínica es compleja y exige un abordaje multidisciplinar.

El cáncer se considera una enfermedad genética esporádica, excepcionalmente hereditaria. Se origina por fallos endógenos en los procesos celulares (heredados o adquiridos) o por agentes externos: químicos, físicos (asbesto, radiaciones ionizantes, etc.) o virus (virus del papiloma humano y cáncer de cérvix, etc.). Un 70–80% de los tumores son esporádicos. Tan sólo en un 5 o 10% de los casos se puede identificar una alteración genética heredada que justifique la aparición de la enfermedad, aunque en un 15-20% de las familias existe una agregación familiar^{15,16}.

El proceso de formación de un tumor consiste en la acumulación de múltiples alteraciones en el genoma de las células que forman dicho tumor. Existen dos posibles conjuntos de alteraciones genéticas: cambios en la secuencia del ADN y cambios epigenéticos que afectan a la expresión de genes. A nivel de secuencia pueden ser deleciones de regiones cromosómicas, que implican pérdida de genes que pueden estar relacionados con la regulación negativa del ciclo celular, como es el caso de los genes supresores de tumores; mutaciones génicas que pueden activar o inactivar distintas proteínas; amplificaciones génicas que conllevan la sobreexpresión de genes específicos; e incluso, pérdidas y ganancias de cromosomas enteros. En cuanto a alteraciones epigenéticas nos encontramos con el silenciamiento de genes causado por hipermetilación de las islas CpG localizadas en sus promotores, como es caso de p16^{INK4a}, el gen MLH1 o el gen BRCA1. Cuando estas alteraciones se encuentran en las células de la línea germinal se transmiten a la descendencia. En la mayor parte de los casos, estas alteraciones son altamente penetrantes (tabla 1).

Tabla 1. Principales síndromes de predisposición hereditaria al cáncer.

Síndrome	Gen(es)	Penetrancia
Ataxia-Telangiectasia	ATM	100%
Síndrome de Bloom	BLM	100%
Síndrome de Cowden	PTEN	90-95%
PAF	APC	100%
Melanoma maligno familiar	CDKN2A, CMM1, CDK4	100%
Anemia de Fanconi	FANCA, FANCB, FANCC, FANCD, FANCE, FANCF, FANCG y FANCL	100%
Cáncer de mama-ovario hereditario	BRCA1 Y BRCA 2	HASTA 85%
Síndrome de Lynch	MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 y PMS2	HASTA 80%
Cáncer gástrico difuso hereditario	CDH1, CDH2	90%
Síndrome de Peutz Jeghers	STK11	90%
Síndrome de poliposis juvenil	MADH4 y BMPR1A	90-100%
Síndrome de Li-Fraumeni	TP53	90-95%
Neoplasia endocrina múltiple	MEN1	90-95%
Neoplasia endocrina múltiple II	RET	70-100%
Neurofibromatosis tipo 1	NF1	100%
Neurofibromatosis tipo 2	NF2	100%
Retinoblastoma Hereditario	RB	90%

Los principales síndromes de cáncer hereditario son: cáncer de mama y ovario hereditario, cáncer de colon no polipósico o síndrome de Lynch y poliposis adenomatosa familiar.

El primero es uno de los que mejor conocemos. El mayor factor de riesgo conocido en relación al cáncer de mama corresponde a los antecedentes familiares de la enfermedad, indicando el predominio del componente genético sobre el medioambiental. El riesgo relativo de CM es superior en gemelas monocigóticas que en dicigóticas¹⁷ y estudios epidemiológicos muestran que el riesgo de CM se duplica en parientes de primer grado de mujeres con CM, mientras que el de CO se triplica con parientes afectas de esta enfermedad¹⁸, comparadas con mujeres sin antecedentes familiares. Ambos tipos de neoplasia comparten factores etiológicos, puesto que el riesgo de padecer CM aumenta en mujeres con cáncer de ovario y viceversa y forman parte de un mismo síndrome oncológico familiar.

Aproximadamente un 7% del cáncer de mama y un 11-15% del cáncer de ovario se consideran hereditarios. BRCA1 y BRCA2 son los genes que se asocian con una mayor proporción de casos. Las proteínas BRCA1 y BRCA2 actúan en las vías de reparación del ADN y su inactivación mediante mutación provoca indirectamente la aparición del tumor por acumulación de mutaciones en otros genes reguladores directos del ciclo celular. Se han descrito además otros genes asociados al cáncer de mama: p53 (síndrome de Li-Fraumeni), PTEN (síndrome de Cowden), STK1 (síndrome de Peutz-Jeghers) o PALB2; y otros genes asociados al cáncer de ovario: MMR, RAD51 y BRIP1. La complejidad y extrema laboriosidad del estudio de ambos genes y la escasa prevalencia de mutaciones en la población hacen inviables los análisis poblacionales. Los criterios clínicos para indicar un estudio de los genes BRCA1 y BRCA2 están basados en la historia personal y familiar y se desarrollan en el capítulo 18.

El riesgo aproximado de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida es de un 57% en las personas portadoras de mutación en BRCA1 y de un 49% en las personas portadoras de mutación en BRCA2. El riesgo de desarrollar un carcinoma de ovario a lo largo de la vida es del 40% y 18% en las personas portadoras de mutación en BRCA1 y BRCA2, respectivamente. Las mujeres y hombres con mutaciones en BRCA1 o BRCA2 tienen un mayor riesgo de sufrir diferentes tipos de enfermedades malignas: carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma primario peritoneal, cáncer de próstata, cáncer de mama en varones y cáncer de páncreas, entre otros.

6.1. Enfermedades predisponentes o preneoplásicas

El proceso de carcinogénesis es complejo y multifactorial. Se define como la alteración del ciclo celular de una célula normal ocasionado por la acción mantenida y progresiva de agentes químicos, físicos y biológicos (carcinógenos) que provocan modificaciones moleculares y estructurales que alteran el proceso vital de la célula. En la carcinogénesis existe multiplicación y crecimiento anormal e incontrolable de las células que terminan por alterar el tejido formando una tumoración cuyas células pueden desprenderse y migrar hacia otros órganos produciendo el implante metastásico. Las fases de este proceso son la iniciación, la promoción, la transformación y la progresión.

Las lesiones preneoplásicas son lesiones ocurridas en este proceso, benignas, pero con tendencia a la displasia y atipia, por tanto, con alto poder de malignización en respuesta a distintos estímulos. Algunas de las más conocidas son: hiperplasia atípica mamaria o carcinoma *in situ* mamario, gastritis atrófica, cervicitis crónica, tiroiditis, poliposis laríngea, nevus cutáneo atípico, cirrosis, criptorquidia, etc. Se desarrollan en profundidad en el capítulo 14.

7. CONCLUSIONES

El conocimiento de los factores de riesgo oncológicos no modificables colabora a una aproximación unificada a la epidemiología del cáncer y la genética. La identificación de aquellas combinaciones de susceptibilidad genética y exposición ambiental que aumentan significativamente el riesgo individual y poblacional de cáncer permitiría una reducción en su incidencia a través de las modificaciones del estilo de vida y la evitación de determinadas exposiciones en individuos genéticamente susceptibles.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Estadísticas de cáncer en los Estados Unidos. Informe electrónico sobre incidencia y mortalidad 1999-2013. Departamento de salud y Servicios Humanos. <http://cdc.gov/uscs>
2. Sex and gender specific disparities in colorectal cancer risk. Sung-Eun Kim et al. *World J Gastroenterol* 2015;21(17):5167-75
- 3.- Gender differences in incidence and outcomes of urothelial and kidney cancer. Lucca I, Klatte T, Fajkovic H, et al. *Nat Rev Urol* 2015;12(12):653
4. The advantage of women in cancer survival: an analysis of EURO CARE-4 data. Micheli A, Ciampichini R, Oberaigner W. *Eur J Cancer* 2009;45(6):1017-27
5. NCI. <https://cancer.gov/español/causas-prencion/riesgo/edad>
6. Amundadottir LT, et al. A common variant associated with prostate cancer in European and African populations. *Nature Genet.* 2006; 38:652–658
7. Haiman CA, et al. Genome-wide association study of prostate cancer in men of African ancestry identifies a susceptibility locus at 17q21. *Nature Genet.* 2011; 43:570–573
8. Haiman CA, et al. A common variant at the TERT-CLPTM1L locus is associated with estrogen receptor-negative breast cancer. *Nature Genet.* 2011; 43:1210–1214.
9. Height, body mass index, and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. Schouten LJ, Rivere C, Hunter DJ, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Apr;17(4):902-12
10. Height and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Aune D, Vieira AR, Chan DS, et al. *Cancer Causes Control.* 2012 Aug;23(8):1213-22
11. Association between height and thyroid cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. Jing Z, Hou X, Yan S, et al. *Int J Cancer.* 2015 Sep 15;137(6):1484-90
12. Height and Kidney cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. Liang S, Lv G, Chen W, et al. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015 Oct;141(10):1799-807
13. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. Green J, Cairns BJ, Casabonne D, et al. *Lancet Oncol* 2011 Aug;12(8):785-94
14. Birth weight and adult cancer incidence: large prospective study and meta-analysis. Yang TO, Reeves GK, Green J. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25(9):1836-43.
15. <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/consejo-genetico>.
16. <http://www.seom.org/es/publicaciones/publicaciones-seom/cancer-hereditario/103484-iiedicion-libro-seom-de-cancer-hereditario>
17. Peto J, Mack TM. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. *Nat Genet* 2000;26:411–4.
18. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA et al. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1600–8.

Capítulo 14.

ENFERMEDADES PREMALIGNAS

JOSÉ PABLO BERROS FOMBELLA

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. San Agustín Avilés. Asturias.

SERGIO AGUILAR HUERGO

Royal Blackburn H.. Medicine Department. NHS. Manchester. Inglaterra.

PAULA GARCÍA TEJIDO

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. San Agustín, Avilés. Asturias.

Se conocen como enfermedades y/o lesiones premalignas a aquellas lesiones patológicas con capacidad de transformación maligna y/o progresión a cáncer. En una gran mayoría de órganos del cuerpo humano se han descrito múltiples entidades de comportamiento diverso, recomendándose de forma general su extirpación a efectos de prevenir su transformación maligna y/o seguimiento estrecho.

Cada vez se describen más enfermedades con estas características, pero nos centraremos en aquellas de mayor interés por prevalencia, actitud a seguir, etc.

1. PÓLIPOS Y ADENOMAS EN COLON Y RECTO

Son protuberancias de la mucosa colónica en el interior de la luz. Generalmente son asintomáticos, pero pueden causar sangrados, tenesmo o incluso obstrucción intestinal si son de gran tamaño.

La mayoría de los pólipos neoplásicos son adenomas y por tanto con potencial de malignización. Otro tipo de pólipos neoplásicos son los llamados pólipos serrados: se trata de un grupo heterogéneo de pólipos caracterizados por ser pólipos hiperplásicos múltiples, de gran tamaño y proximales que presentan un incremento en el riesgo de cáncer de colon. La mayoría de los carcinomas colorrectales se originan a partir de adenomas, pero sólo un 5 por ciento o incluso menos progresan a cáncer con un tiempo estimado de desarrollo de carcinoma de 7 a 10 años. Se define adenoma avanzado o de gran tamaño a aquel mayor de 10 mm en tamaño y generalmente presentan displasia de alto grado. Como factor de riesgo mayor, la edad ha sido descrita ampliamente mostrándose en autopsias en pacientes mayores de 70 años una prevalencia del 50%. También se han relacionado con obesidad y carencia de actividad física. En un metaanálisis¹ de factores de riesgo en individuos por debajo de 65 años la prevalencia de adenomas avanzados fue del 3.8 por ciento, mientras que en mayores de 65 años fue del 8.2 por ciento. Morfológicamente se clasifican en sésiles, pedunculados, planos y excavados; cada uno de ellos con distinta historia natural. Patológicamente y atendiendo a la arquitectura glandular se dividen en tubulares (80% de los adenomas colónicos), vellosos (5-15%) con presencia de estructuras glandulares que se extienden desde la superficie hasta el centro del pólipo y túbulo-vellosos. Todos los adenomas presentan displasia siendo la de alto grado la de mayor probabilidad de transformación maligna. Los términos de carcinoma *in situ* o adenocarcinoma intramucoso son a menudo confundidos con displasia de alto grado.

Respecto a su presentación clínica e historia natural generalmente son asintomáticos y detectados por pruebas de screening de cáncer colorrectal. La mayoría de pólipos presentan un crecimiento mínimo (de media 0.5 mm al año), pero de todas formas su regresión es infrecuente.

Los principales factores de riesgo de displasia de alto grado y cáncer son: histología vellosa (mayor al 25% con características de displasia de alto grado), tamaño (riesgo cuatro veces mayor en pólipos con tamaño superior a 1 cm, presencia de displasia de alto grado (a menudo estas áreas coexisten con zonas de cáncer invasivo) y número de pólipos (el riesgo de cáncer de colon metacrónico incrementa según lo hace el número de adenomas avanzados siendo en los estudios publicados constantes estos hallazgos).

El manejo de estas lesiones conlleva la erradicación de los mismos con el objeto de prevenir la transformación maligna de dichas entidades. En el *National Polyp Study*² se observó con un seguimiento amplio de más de 23 años una reducción del 53 por ciento en la mortalidad por cáncer de colon en pacientes con resección de pólipos adenomatosos. Otros estudios muestran datos dudosos respecto a la población de riesgo intermedio. Más consistentes son los estudios³ que avalan el uso de colonoscopia de screening con carácter terapéutico con reducciones importantes (hazard ratio 0.69, 95% CI 0.59-0.82) en la mortalidad por cáncer de colon, que son atribuidos a la detección y extirpación de pólipos adenomatosos durante programas de screening.

La colonoscopia es considerada como el método diagnóstico gold-standard de detección de pólipos adenomatosos en vista de la potencial polipectomía terapéutica junto con el diagnóstico. Cuando se trata de pólipos planos, otras pruebas como enema baritado o TC pueden ser consideradas. En pólipos de pequeño tamaño, la colonoscopia puede aportar un 27 por ciento de falsos negativos, más en el lado derecho del colon^{4,5}.

Cuando un pólipo es detectado se recomienda colonoscopia con el objeto de filiar la histología del mismo, así como proceder a una extirpación del mismo y descartar lesiones sincrónicas⁶. En caso de pólipos mayores de 2 cm se recomienda repetir la colonoscopia a los tres o cuatro meses, al objeto de asegurar una resección completa y descartar lesiones metacrónicas. Si los márgenes son libres de enfermedad no se necesitará ninguna aproximación terapéutica ulterior.

Respecto a las recomendaciones de seguimiento tras la resección de pólipos colónicos éstas dependen del número y rasgos patológicos de los pólipos. En las guías americanas MSTF se recomienda colonoscopia de seguimiento antes de los 3 años si el número de pólipos es superior a 10 y si el tamaño es mayor a un cm. Otros expertos recomiendan, en casos de displasia severa, repetir colonoscopia antes de los 3 años, pero aún son necesarios más estudios prospectivos prolongados en el tiempo para corroborar tales recomendaciones con un mayor grado de certeza.

La caracterización molecular genética y epigenética de los pólipos y adenocarcinomas serrados en los últimos años, junto con su mejor caracterización histológica, han proporcionado pruebas convincentes a favor de la llamada «vía serrada»^{8,9} de carcinogénesis, y su distinción de la secuencia adenoma-carcinoma clásica. Por ejemplo, a diferencia de la vía clásica de carcinogénesis, donde la pérdida de heterocigosidad o pérdida alélica en los genes APC y p53 es la característica principal, este es un fenómeno poco frecuente en las lesiones serradas. Las alteraciones moleculares propias de la «vía serrada» incluyen^{8,9}: 1) la activación de la vía de señalización de las MAPK cinasas (mutación en BRAF y KRAS), 2) el silenciamiento epigenético de genes a través de la hipermetilación de sus regiones promotoras, y 3) la adquisición del fenotipo de inestabilidad de microsatélites (IMS) secundaria a metilación del promotor del gen MLH1, integrante de la familia de los genes reparadores del ADN cuya mutación germinal es responsable del síndrome de Lynch. Tomando como base los estudios de correlación molecular e histológica, se reconocen 2 subtipos de vía serrada de carcinogénesis: la «vía serrada sésil» y la «vía serrada alternativa». La llamada «vía serrada sésil» se caracteriza por presentar mutación en el protooncogén BRAF como alteración más precoz, y mostrar el llamado CpG Island Methylator Phenotype (CIMP-high), caracterizado por la metilación aberrante de genes supresores de tumores que contribuirían a la progresión neoplásica. Esta vía se caracteriza por la presencia de IMS secundaria a metilación de MLH1. La lesión preneoplásica central en esta vía es el ASS, y típicamente los CCR aparecen con más frecuencia en el colon proximal. La llamada «vía serrada alternativa» se caracteriza por mutación en el protooncogén KRAS, la presencia de un fenotipo metilador más atenuado (llamado CIMP-low), y frecuente metilación del promotor de MGMT. La correlación histológica y molecular en esta vía es menor que en la «vía serrada sésil», y la lesión preneoplásica se cree que es el adenoma serrado tradicional (AST)¹⁰.

Fig 1: Clasificación molecular y vía serrada

	Chromosomal Instability pathway (APC)	Mismatch repair pathway	Serrated pathway	
	Hereditary (FAP) and sporadic	Hereditary	Hereditary	Sporadic
CIMP status	Negative	Negative	High	High
MSI status	MSS	MSI-H	MSI-H	MSI-L
Chromosomal instability	+++	---	---	---
KRAS mutation	+++	+/-	---	---
BRAF mutation	---	---	+++	+++
MLH1 status	Normal	Mutation	Methylated	Partial methylation

CIMP: CpG island methylator phenotype; MSS: microsatellite stability; MSI: microsatellite instability; MSI-H: high-level microsatellite instability; MSI-L: low-level microsatellite instability; +++: present; +/-: might or might not be present; ---: absent.

2. LESIONES PREMALIGNAS DE LA CAVIDAD ORAL: LEUCOPLASIA

La LEUCOPLASIA^{13,14} es la lesión premaligna de la cavidad oral más frecuente (85%) y se define por la OMS como una placa blanca sobre la mucosa oral no eliminable mediante el raspado, ni es otra enfermedad diagnosticable. Se da en mayores de 40 años principalmente asociada al hábito tabáquico y crece de forma exponencial en presencia conjunta de tabaquismo y enolismo. Asimismo, su prevalencia es mayor en edades avanzadas.

Respecto a los factores de riesgo y etiología se ha relacionado con exposición al sol, infecciones locales por VPH (Virus del papiloma humano), sífilis y candidiasis, así como infecciones bucales crónicas. Generalmente asienta en el lugar de contacto con el cigarrillo en fumadores, en el 85% en la mucosa de carrillos, aunque un 15% pueden localizarse en labios, encías, paladar.

Distinguimos dos tipos de leucoplasia: Homogénea: comienzo pequeño de placas blancas, delgadas, translúcidas y no dolorosas que no se desprenden con el raspado y que involucionan cuando cesa el estímulo causante. Se conoce como Leucoplasia Verrucosa a la entidad que crece en forma de múltiples placas que confluyen en forma de proyección digitiforme no dolorosa, asociada a VPH, mujeres y con riesgo de transformación a carcinoma verrucoso. Por su parte la Leucoplasia Velloso se da en pacientes VIH + en fases finales, en bordes laterales de la lengua y de forma asintomática.

El diagnóstico es histológico observándose un aumento de grosor del epitelio plano, hiperqueratosis en la capa córnea y acantosis y mostrándose displasia epitelial de distintos grados desde leve a severa o carcinoma in situ.

Se recomienda el tratamiento tópico con Nistatina, Bleomicina (al 1% de forma diaria durante dos semanas), vitaminas A y E sistémicas y abstención del hábito tabáquico consiguiéndose en muchos casos una regresión de las lesiones. Respecto al tratamiento quirúrgico puede ser mediante electrocauterización, ablación láser, etc. Se recomienda seguimiento a los 6 meses para evitar degeneración a carcinoma escamoso.

Se describen otras lesiones en cavidad oral de carácter premaligno como eritroplasia, liquen plano, etc. Por razones de espacio hemos desarrollado la lesión más frecuente en prevalencia (Leucoplasia).

Fig 2: Leucoplasia



Fig 3: Leucoplasia



3. LESIONES PREMALIGNAS DE LA MAMA

El colegio americano de patología distingue entre lesiones no proliferativas (Metaplasia escamosa, ectasia ductal, fibroadenoma sin cambios, hamartoma, galactoceles, necrosis grasa, fibrosis focal), lesiones proliferativas sin atipias (papiloma, hiperplasia ductal, adenosis, lesiones esclerosantes y cicatriz radial) y lesiones proliferativas con atipias (hiperplasia ductal atípica e hiperplasia lobulillar atípica)¹⁴.

Asimismo establece los grados de riesgo:

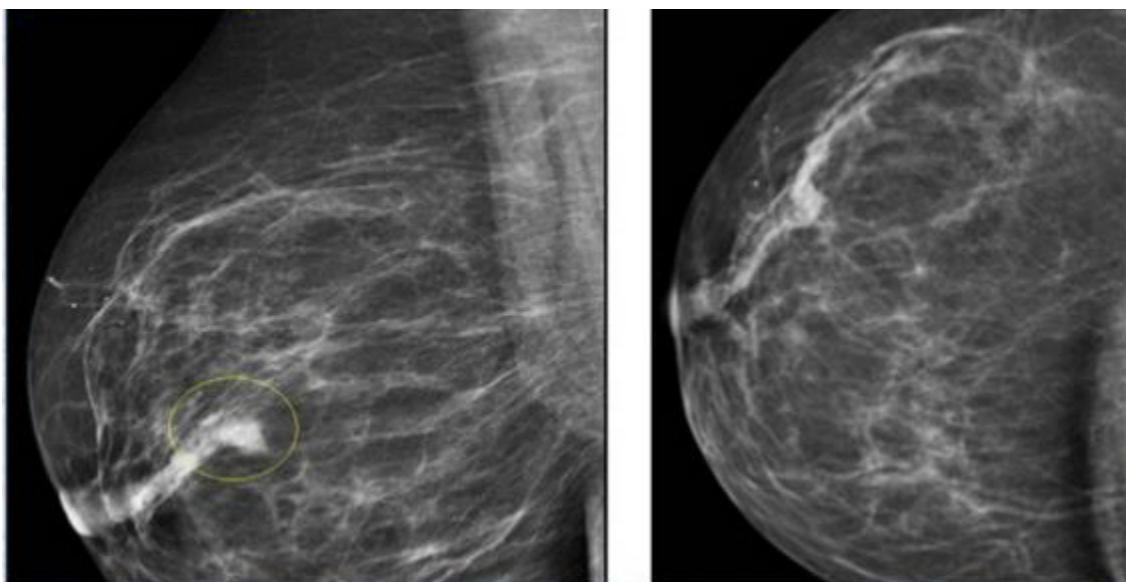
SIN RIESGO: Cambios fibroquísticos, cambios apocrinos, ectasia ductal, hiperplasia ductal leve; RIESGO LEVE (RR 1,5-2): Hiperplasia ductal moderada, Fibroadenoma, Papiloma, Adenosis Esclerosante; RIESGO MODERADO (RR 4-5): Hiperplasia ductal con atipia, Hiperplasia lobulillar con atipia; RIESGO ELEVADO (RR 8-9): Carcinoma ductal in situ, carcinoma lobulillar in situ

FIBROADENOMA: Segunda lesión benigna más común, se presentan generalmente pseudoencapsulados y delimitados por tejido mamario circundante. Se debe a un estado de hiperestrogenismo con rangos de edad al diagnóstico amplios y con un riesgo relativo de cáncer leve (RR 1,6-2,6). Suele presentarse en forma de nódulo único esferoideo u ovoideo con un promedio de 2-3 cm de diámetro, bien delimitado, no doloroso, encapsulado, con grados de hialinización o cambios mixoides y calcificaciones gruesas en las lesiones hialinizadas en forma de palomita de maíz.

El tratamiento^{15,16} puede ser desde actitud expectante y observación hasta escisión quirúrgica dependiendo de la sintomatología y el crecimiento, crioablación, etc. La presencia de carcinoma asociado a fibroadenoma es infrecuente siendo el 50% de los casos neoplasia de estirpe lobulillar y asociado a hiperplasia atípica en el 80% de los casos.

PAPILOMA: Suelen ser solitarios, en región subareolar o en un conducto mayor, debuta en forma de secreción serosa o sanguinolenta por el pezón y entre la quinta y la sexta década de la vida. Con diámetro de 1-2 cm puede observarse masas sólidas dentro de un ducto dilatado con riesgo leve (RR 1,5-2 veces) de transformación a carcinoma). Se observa un componente quístico con masa palpable. La escisión quirúrgica es el tratamiento de elección.

Fig. 4 y 5: Papiloma mamario



4. LESIONES PREMALIGNAS DEL CÉRVIX

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL (DISPLASIA): Espectro de epitelios escamosos anormales, que comprende desde epitelios con alteraciones en la estructuración y maduración pero que están bien diferenciados.

Se divide en 3 grados según la diferenciación. La NIC I es más prevalente entre los 20 y 28 años, mientras que las NIC II (la más prevalente) y III entre los 28 y los 40 años. El carcinoma *in situ* entre los 35 y los 40 años. Respecto al tiempo de latencia un 5% de los NIC III se transforma en carcinoma microinvasivo a los 5 años.

Como factores de riesgo descritos figuran^{17,18}: tabaquismo, uso de anticonceptivos, VPH (sobre todo subtipos 16, 18 asociándose a NIC grado II y III), conducta sexual, inmunosupresión y anticonceptivos.

NIC GRADO I (1% progresión a carcinoma invasor, 57% de regresión): Se produce atipia coliocítica. Los coliocitos son células de núcleo agrandado, irregularidades en el contorno nuclear, hiperchromasia y vacuolización citoplasmática. Existe edema intercelular e infiltrado inflamatorio y aumento de la relación núcleo-citoplasma.

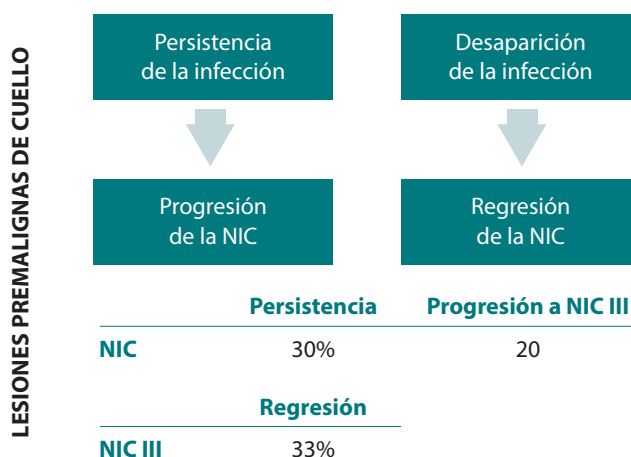
NIC GRADO II (5% de progresión a carcinoma invasor, 43% regresión): Ausencia de estratificación y polaridad celular. Aumento del número de mitosis y de la relación núcleo-citoplasma.

NIC GRADO III (12% de progresión a carcinoma invasor, 32% regresión): Alteraciones en la arquitectura del epitelio. Aumento de densidad. Mitosis alterada y células desordenadas. Anomalías celulares en diferenciación y maduración. Comprende tres tipos histológicos: NIC III de células pequeñas indiferenciadas: precursor de carcinoma invasivo de células pequeñas, NIC III queratinizante de células grandes o carcinomas *in situ* de células escamosas y NIC III no queratinizante de células grandes o moderadamente indiferenciados.

CARCINOMA IN SITU: Epitelio escamosos con ausencia total de diferenciación, situados en la superficie o rellenando glándulas, pero sin invasión.

En relación a la patogenia en los NIC grado II y III intervienen el VPH 16-18, integrando el ADN viral en el genoma del huésped, expresándose grandes cantidades de proteínas E6 y E7 bloqueando e inactivando los genes supresores de tumores p53 y Rb. Los subtipos de VPH 6 y 11 no integran el ADN viral en el genoma del huésped y se relacionan con NIC grado I.

Fig. 6: Evolución de la NIC-VPH



Robbins, Anatomía Patológica

El diagnóstico integra la utilización de citología (método de screening), colposcopia y biopsia¹⁹.

La Citología debe considerarse a los 18 años o al inicio de las relaciones sexuales. Si se diagnostica la presencia de VPH el control será anual y si es negativa se repetirá a los 2 o 3 años si no hay factores de riesgo (VPH, promiscuidad). En el caso de NIC grado I se recomienda repetir la citología a los seis meses o realizar colposcopia. En el resto de casos (NIC grado II y III se realizará colposcopia y biopsia y tratamiento según resultado de biopsia).

La colposcopia permite visualizar las zonas sospechosas con una alta sensibilidad pero con baja especificidad: falsos positivos del 90%. La biopsia se realizará por conización, legrado o sacabocados.

El tratamiento de las lesiones premalignas cervicales conlleva el uso de Láser de CO₂ en vaporización o conización mediante destrucción tisular y evaporación del agua debiendo incluir la zona afectada y de 2 a 3 cm en la periferia y 7 mm de profundidad. También resulta efectivo el uso de Asa diatérmica que es un alambre fino en forma de asa que corta y coagula el tejido bajo observación colposcópica directa y permite tomar una muestra de tejido para valoración histológica. En pacientes mayores de 35 años y NIC III se prefiere conización con bisturí frío con anestesia locorregional.

Fig. 7: Tratamiento lesiones preinvasoras cérvix

	ADULTA	ADOLESCENTE	EMBARAZO	HIV
NIC 1	Control en 6 meses citocolposcópico Si colposcopia es insatisfactoria biopsia de canal	Control semestral citocolposcópico Si colposcopia es insatisfactoria biopsia de canal	Control citocolposcópico 6 semanas después del nacimiento.	Cotrol semestral
NIC 2 Y 3	Cono con asa	Cono con asa	Si la lesión colposcópica es sospechosa de invasión biopsia en sacabocados	Cono con asa
ADC in situ	Histerectomía. En pacientes con paridad incompleta se puede considerar realizar un procedimiento de lpreservación de fertilidad como una conización en frío o con asa	Cono con asa		Cono en frío o con asa y considerar la histerectomía en pacientes con descendencia deseada.

En pacientes con piezas quirúrgicas con márgenes comprometidos se recomiendan las siguientes conductas: NIC grado I: seguimiento cito-colposcópico; NIC grado II-III y carcinoma in situ: repetir la conización entre 4 y 6 semanas después. En pacientes con descendencia completa se recomienda realizar histerectomía.

Respecto a la prevención primaria la vacuna frente al VPH contiene proteína L1 de la cápside de VPH (6,11,16 y 18) que evitan la transcripción de E6 y E7. Se recomienda comenzar la dosis inicial a los 9-13 años y refuerzo a los 2 y 6 meses posteriores.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, et al. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1272.
2. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329:1977
3. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1624
4. Waye JD. What is a gold standard for colon polyps? *Gastroenterology* 1997; 112:292
5. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1766
6. Atkin WS, Saunders BP, British Society for gastroenterology, Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Gut* 2002; 51 Suppl 5:V6.
7. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012; 143:844
8. Guarinos C, Sánchez-Fortún C, Rodríguez-Soler M, et al. Clinical subtypes and molecular characteristics of serrated polyposis síndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:705
9. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010; 138:2088
10. Cunningham D, Atkins W, Lenz HJ, et al. Colorectal Cancer. *Lancet* 2010; 375:1030
11. Axel T, Holmstrup P, Kramer IR et al. International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. *Community Dent Oral Epidemiol*, 12 (1984), pp. 145-154
12. Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, et al. Intervenciones para el tratamiento de la leucoplasia bucal (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: www.update-software.com.
13. Downer MC, Moles DR, Palmer S. A systematic review of test performance in screening for oral cancer and precancer. *Oral Oncol* 2004 Mar;40(3): 264-73
14. Harris J, Morrow M, Lippman M, et al. Diseases of the breast. 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2010. Philadelphia; 69-82
15. Schnitt SJ. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: flat epithelial atypia- classification, pathologic features and clinical significance. *Breast Cancer Res* 2003;5:263-8
16. Tavassoli FA, Devilee P: Pathology & Genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO.IARC Press, Lyon, 2003
17. Comino Delgado R, Cararach Tur M, Cortés Bordoy J, et al. Prevención del cáncer de cervix uterino. En: Documentos de consenso de la SEGO 2006. Madrid: Meditex, 2007: 123-78
18. Lesiones preinvasoras del cuello uterino. Tratamiento. Protocolo S.E.G.O actualizado en 2001. Disponible en: www.prosego.com
19. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. ACS Guideline for the Early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin*. 2002; 52(6): 342-362

Capítulo 15.

EL CÁNCER COMO ENFERMEDAD SOCIAL, FACTORES SOCIOECONÓMICOS

LIDIA VÁZQUEZ TUÑAS

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario U. de Pontevedra.

IRIA CAROU FRIEIRO

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario U. de Pontevedra.

ANTÍA COUSILLAS CASTIÑEIRAS

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario U. de Pontevedra.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es la mayor causa de muerte en el mundo. Se estima que en 2012 se diagnosticaron 14,1 millones de casos nuevos de cáncer, se produjeron 8,2 millones de muertes por cáncer y 32,6 millones de personas vivían con cáncer en todo el mundo^{1,2}. Existe una variabilidad importante en la incidencia de cáncer dependiendo de la región mundial de procedencia. Así, aproximadamente el 57% de los casos nuevos, el 65 % de las muertes y el 48% de los casos de cáncer prevalentes durante los últimos 5 años, ocurrieron en las regiones geográficas menos desarrolladas².

Según datos de INE publicados en 2017 con respecto a la mortalidad en España en 2015, el grupo de las enfermedades del sistema circulatorio se mantuvo como la primera causa de muerte (con una tasa de 267,6 fallecidos por cada 100.000 habitantes), seguida de los tumores (240,0) y de las enfermedades del sistema respiratorio (111,7). Por sexo, los tumores fueron la primera causa de muerte en los hombres (con una tasa de 297,0 fallecidos por cada 100.000) y la segunda en mujeres (con 184,9). En los grupos de edad entre 1 y 14 años y entre 40 y 79 años, las causas principales de muerte fueron los tumores (29,4% y 43,1% del total, respectivamente), mientras que entre los mayores de 79 años fueron las enfermedades del sistema circulatorio (33,9%)³.

La incidencia del cáncer está en aumento progresivo, se prevé que en 2030 habrá más de 21 millones de nuevos diagnósticos de cáncer en el mundo y, en España, ya se han superado las estimaciones realizadas para el año 2020^{4,5}. Las causas fundamentales de este incremento son el envejecimiento de la población, el diagnóstico precoz y los hábitos de vida poco saludables.

2. DESIGUALDADES SOCIALES Y CÁNCER

La vigilancia continua de la relación entre el nivel socioeconómico y la salud es un elemento esencial de los estudios de salud pública. La mayoría de las enfermedades y condiciones de salud adversas exhiben un gradiente socioeconómico, típicamente, aquellos que son más pobres presentan mayor morbilidad y mortalidad, y es un gradiente constante también en sociedades ricas y con sistemas de cobertura de salud universal. A pesar de los intentos en cambiar la estructura social y llegar a tener una sociedad más igualitaria, las desigualdades sociales no desaparecen, sino que tienden a aumentar progresivamente; los países menos desarrollados presentan peores condiciones sanitarias, mayor mortalidad, menor esperanza de vida y peores tasas de supervivencia en comparación con los países industrializados.

El *National Cancer Institute* (NCI) define las desigualdades en salud como “*las diferencias en la incidencia, prevalencia, mortalidad y carga del cáncer y las condiciones de salud adversas relacionadas, que existen entre grupos específicos de población*”⁶. Estas diferencias existen tanto entre diferentes países como dentro del propio país, y representan un área de trabajo importante en los esfuerzos de prevención del cáncer, y son una prioridad estratégica para gobiernos y organizaciones sanitarias (NCI, OMS, centros de control y prevención de enfermedades, etc). Las inequidades sociales contribuyen a diferencias injustas en la salud de los individuos, dado que reflejan una distribución desigual del acceso a los servicios salud (privados o públicos), alimentación y cultura alimentaria, educación, vivienda, trabajo y condiciones del mismo, nivel de ingresos, ubicación territorial (rural o urbana)^{7,8}. En general, cuanto peores son las condiciones sanitarias más aumenta la mortalidad por cáncer y la calidad de vida y supervivencia del paciente disminuye, y esto sucede tanto en los países en desarrollo como en los industrializados.

3. FACTORES DE RIESGO SOCIOECONÓMICOS

Los factores de riesgo socioeconómicos engloban factores de riesgo modificables y no modificables por el sujeto, corresponden no sólo al nivel socioeconómico, sino que también se consideran factores socioeconómicos el lugar de nacimiento y residencia, nivel de educación y cultural, trabajo y exposición a contaminantes, comportamiento sexual y reproductivo, y el grado de cobertura sanitaria.

En España, donde la cobertura sanitaria es universal, también podemos observar diferencias en función de estatus socioeconómico. La incidencia de cáncer es mayor en poblaciones más desfavorecidas, parece existir mayor mortalidad por cáncer de mama en poblaciones con mayor nivel socioeconómico, y las clases sociales más perjudicadas y con menor nivel de estudios acceden con menor frecuencia a programas de cribado de cáncer de mama y cuello uterino⁹.

La incidencia y mortalidad por localizaciones de cáncer es diferente entre los distintos niveles socioeconómicos y también entre los distintos géneros, y la relación establecida entre ellos es dinámica, lo que pone de relieve la necesidad de vigilancia continua por parte de los servicios de prevención. Por ejemplo, las tasas de incidencia de cáncer de pulmón, que actualmente están en descenso, son consecuencia de la no aceptabilidad del tabaquismo entre diferentes sectores de la población.

La carga más alta del cáncer en individuos pobres y con peor acceso a los servicios médicos puede reflejar también los diferentes índices de factores de riesgo conductuales de cáncer, como mayor hábito tabáquico, vida más sedentaria y obesidad por alimentación inadecuada, excesivo consumo de alcohol, y prácticas sexuales consideradas de riesgo. Además, los individuos que viven en la pobreza pueden experimentar índices más elevados de exposición a factores de riesgo ambientales, como los cancerígenos en los escapes de vehículos de motor en vecindarios urbanos densos, y factores de riesgo ocupacionales por exposición a sustancias tóxicas¹⁰.

Aun entre gente de una situación socioeconómica más alta, ciertos grupos de minorías raciales o étnicas pueden experimentar desigualdades ante la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Estas diferencias pueden reflejar contrastes culturales como la desconfianza del sistema de atención sanitaria, las actitudes fatalistas acerca del cáncer o el temor o vergüenza de tener que someterse a determinadas clases de procedimientos médicos. Pueden también reflejar diferencias geográficas o de otro tipo en el acceso a una atención sanitaria de calidad.

4. FACTORES EDUCACIONALES

La alfabetización en salud de la población, el grado en que los pacientes son capaces de obtener, procesar y entender la información básica para tomar decisiones sobre su salud, es habitualmente insuficiente, pero juega un papel importantísimo en la prevención del cáncer. Además, la difusión de la información no sólo ha de ser comprensible, sino que es esencial que los mensajes de salud inspiren en el receptor una actitud positiva, tanto hacia la prevención, como al diagnóstico precoz.

Diferentes estudios han identificado que los individuos con mayor predisposición a recibir información sobre prevención y cáncer son mujeres, de clase social elevada, que realizan un estilo de vida saludable y que presentan una alta adherencia a las recomendaciones realizadas. De estos estudios se puede concluir que las políticas de educación sanitaria en prevención del cáncer deben dirigirse sobre todo a aquellos grupos de población con mayor riesgo de responder con indiferencia o miedo, como son las poblaciones de bajo nivel socioeconómico, pobre autoevaluación de salud e individuos con elevada percepción de riesgo de cáncer¹¹.

El nivel educacional bajo se asocia en hombres con mayores tasas de tumores de tracto digestivo alto, estómago, pulmón, hígado, recto, vejiga y sistema nervioso central; y en mujeres con más incidencia de tumores de estómago, hígado y cervix. Por el contrario, los hombres con menor nivel cultural tienen menos riesgo de melanoma, cáncer renal y de próstata, y en mujeres se observa menor tasa de melanoma, cáncer de ovario y cáncer de mama¹².

5. DISPARIDADES GEOGRÁFICAS

Los pacientes que residen en áreas rurales tienen peor acceso a la prevención y cuidados por cáncer, bien porque implica barreras de transporte (con el coste sobreañadido del mismo) y porque la densidad de especialistas en el área rural es claramente inferior con respecto a los núcleos urbanos. En la mayoría de los estudios existe una correlación de gradiente inverso de a menores niveles de estudio o a situación económica más desfavorable, mayores incidencias de cáncer⁹. En dos estudios españoles se encontró una mayor incidencia de cáncer de vejiga y de cáncer faríngeo en el medio rural^{13,14}.

6. ESTATUS SOCIOECONÓMICO Y PROGRAMAS DE CRIBADO

Una de las características de los programas de cribado poblacionales es su contribución a la reducción de las desigualdades en salud; los programas de cribado garantizan un acceso igualitario al diagnóstico y al tratamiento del cáncer. Un estatus socioeconómico bajo implica menor conciencia de beneficio de los programas de cribado, aumenta la preocupación tras recibir

la invitación a participar en los mismos y conlleva una visión más fatalista sobre el cáncer, y una actitud negativa en cuanto al proceso de cribado y las consecuencias de un resultado positivo o diagnóstico de cáncer¹⁵.

En un estudio español que relaciona la práctica preventiva del control mamográfico y factores socioeconómicos, se evidencia que son las mujeres de las clases sociales más bajas las que realizan un menor control mamográfico, y con mayor intervalo de tiempo entre la realización de los controles. En consecuencia, los programas poblacionales de cribado del cáncer de mama contribuyen tanto al aumento del control periódico con mamografía, como a la disminución de las desigualdades sociales¹⁶.

7. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

Como ya hemos visto, son múltiples los factores que pueden causar desigualdades por cáncer, en particular, la pobreza y la falta de atención médica de calidad, y solucionar estas desigualdades no es ni sencillo ni rápido. No obstante, los investigadores están identificando formas de responder a los factores más críticos en desigualdades específicas y han sido recomendadas por la Comisión en Determinantes Sociales de Salud de la OMS. Las principales actuaciones identificadas por dicha Comisión han sido mejorar las condiciones de la vida diaria, atajar la distribución desigual de poder, dinero y recursos, medir el problema y evaluar los resultados de las acciones sociales y sanitarias llevadas a cabo¹².

En los países en desarrollo se espera un incremento en la incidencia de casos de cáncer en los próximos años⁴, no sólo debido al envejecimiento de la población sino también a la tendencia a adaptar el estilo de vida de los países desarrollados, y con ello nuevos factores de riesgo (sedentarismo, dieta inadecuada, tabaco...) y al aumento de factores de riesgo ocupacionales y ambientales.

En los países desarrollados, existe una conciencia creciente del problema de salud pública que representan las desigualdades sociales y se están implementando en toda Europa estrategias y políticas para contrarrestarlas¹⁷. La existencia de desigualdades sociales es extensible a los programas de cribado, incluso en países con cobertura sanitaria universal, aunque más baja que en los países con cribado oportunista. En 2002, al buscar la solución a las desigualdades en cáncer colorrectal entre los afroamericanos, el estado de Delaware creó un programa de detección de cáncer colorrectal gratuito; en el año 2009, este programa había eliminado las desigualdades en los índices de exámenes de detección, había reducido el porcentaje de afroamericanos diagnosticados con cáncer en estadio avanzado, y casi había abolido por completo las diferencias raciales o étnicas en incidencia y mortalidad de cáncer colorrectal. La evidencia disponible apoya la capacidad de algunas estrategias (en particular: ofrecer pruebas gratuitas, eliminar las barreras geográficas, una mayor participación de los médicos de atención primaria y la comunicación individualizada) para mejorar el acceso al cribado entre los grupos socioeconómicos más bajos¹⁸.

8. CONCLUSIONES

Los individuos de los grupos sociales más vulnerables tienen mayor probabilidad de desarrollar cáncer en general y menor acceso a los programas de cribado, lo que conlleva mayor riesgo de muerte por la enfermedad (diagnósticos en estadios avanzados, ausencia de valoración por especialistas, ausencia de tratamiento adecuado...).

Los programas de prevención y promoción de la salud deben de tener en cuenta las disparidades socioeconómicas para tratar de minimizarlas en la medida de lo posible, asegurando la equidad y justicia en la salud.

9. BIBLIOGRAFIA

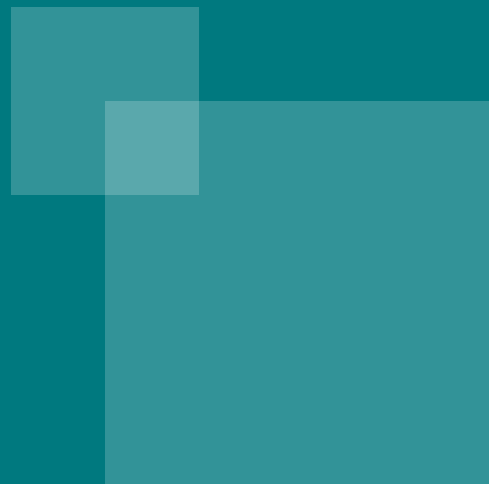
1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012:Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide in 2012. 2014; disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moravi-Lakeh M, MacIntyre MF et al. Global burden of disease cancer collaboration (2015) The global burden of cancer 2013. JAMA Oncol. 2015; 1(4):505-527.
3. INE http://www.ine.es/prensa/edcm_2015.pdf
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010; 127:2893-2917.
5. Las cifras del cáncer en España en 2017. SEOM. www.seom.org
6. National Cancer Institute: Center to Reduce Cancer Health Disparities: Health disparities defined. Disponible en: <http://crchd.cancer.gov/about/defined.html>
7. Kawachi I, Subramanian SV, Almeida N. A glossary for health inequalities. J Epidemiol Community Health. 2002; 56(9):647-652.
8. Krieger N. Defining and investigating social disparities in cancer: critical issues. Cancer Causes and Control. 2005;16: 5–14.
9. Aguado Romero MJ, Rohlfis I, Sarmiento González-Nieto V, Márquez Calderón S. Investigación en España sobre desigualdades en la incidencia, mortalidad, prevención y atención del cáncer. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2010.
10. Boscoe FP, Johnson CJ, Sherman RL, Stinchcomb DG, Lin G, Henry KA. The relationship between area poverty rate and site-specific cancer incidence in the United States. Cancer. 2014;120:2191–8.
11. Sanz-Barbero B, Prieto ME, Cambas N. Factors associated with a positive attitude towards receiving cancer information: a population-based study in Spain. Health expectations. 2015;19:288-298.
12. Merletti F, Galassi C, Spadea T. The socioeconomic determinants of cancer. Environmental Health. 2011, 10(Suppl 1):S7.
13. Fortuny J, Serra C, Bonfill X, Kogevinas M, Sunyer J. Diferencias sociales en el cáncer de vejiga en Cataluña. Gac Sanit. 1999;13:208-217.
14. Escribano UA, Bravo FP, Sánchez Hernández JJ, Rabanal I, García GA. Factores de riesgo del cáncer faríngeo. Un estudio de casos y controles de 232 pacientes consecutivos: variables socio-demográficas, antecedentes familiares de cáncer y antecedentes médicos personales. Oncología. 2000;23:427-438.
15. von Wagner C, Good A, Whitaker KL, Wardle J. Psychosocial determinants of socioeconomic inequalities in cancer screening participaon: a conceptual framework. Epidemiol Rev. 2011;33:135-147.
16. Serral G, Borrel C, Puigpinós i Riera R. Desigualdades socioeconómicas en el control mamográfico en mujeres españolas de 45 a 69 años de edad. Gac Sanit 2017. Article in press.
17. Judge K, Platt S, Costongs C, Jurczak K. Health inequalities: a challenge for Europe. London: UK Presidency of the EU. 2005. Disponible en http://eurohealthnet.eu/images/publications/pu_2.pdf
18. Spadea T, Bellini S, Kunst A, Stirbu I, Costa G: The impact of interventions to improve attendance in female cancer screening among lower socioeconomic groups: A review. Prev Med. 2010, 50:159-164.

Otras lecturas recomendadas:

- Kogevinas M, Pearce N, Susser M, Boffetta P. Social inequalities and cancer. Lyon: IARC, IARC Scientific Publications; 1997:138.
- WHO: Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Commission on Social Determinants of Health - Final Report. Geneva, World Health Organization; 2008. Disponible en http://www.who.int/social_determinants/thecommission/finalreport/en/index.html
- Woods LM, Rachet B, Coleman MP. Origins of socio-economic inequalities in cancer survival: a review. Ann Oncol. 2006; 17:5-19.
- Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2010.
- www.cancer.gov



OTROS ENFOQUES PREVENTIVOS



Capítulo 16.

DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER. PROGRAMAS DE CRIBADO

ISABEL CHIRIVELLA GONZÁLEZ

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. Clínico. Universidad de Valencia.

M^a TERESA MARTÍNEZ MARTÍNEZ

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. Clínico. Universidad de Valencia.

ALBA VIALA MONLEÓN

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. Clínico. Universidad de Valencia.

1. DEFINICIÓN DE UN PROGRAMA DE CRIBADO

Un programa de cribado en cáncer se refiere a la realización de pruebas diagnósticas a personas, en principio sanas, para distinguir aquellas que probablemente estén enfermas de las que probablemente no lo están. Es una actividad de prevención, cuyo objetivo es reducir, si se detectan lesiones precancerosas, el número de enfermos y así intentar evitar la mortalidad prematura y/o la discapacidad asociadas a la enfermedad y en definitiva, mejorar su pronóstico. El cribado también tiene desventajas y riesgos. Además de los potenciales efectos adversos asociados a las pruebas y al tratamiento, los pacientes en los que la detección precoz no suponga una mejora en su pronóstico sufrirán un periodo de morbilidad mayor por el adelanto diagnóstico. La detección de anomalías de pronóstico incierto o lesiones precursoras puede derivar en sobre-diagnóstico y sobre-tratamiento.

Una de las limitaciones de los programas de cribado son los cánceres de intervalo (CI), que son aquellos tumores diagnosticados tras una exploración de cribado negativa y antes de que se realice la próxima.

2. ¿CUÁNDO ESTÁ INDICADO REALIZAR UN CRIBADO EN CÁNCER?

Para que una enfermedad sea considerada susceptible de control mediante programas de cribado debe cumplir una serie de requisitos referidos tanto a la enfermedad en sí, como a la prueba o pruebas que se utilizarán para su detección. Además, deberá haberse podido demostrar que su aplicación conlleva una mejora en el pronóstico, con la consiguiente reducción de su incidencia, mortalidad y/o mejora de calidad de vida, y siempre con la seguridad de que estos beneficios compensarán los posibles efectos adversos.

En base a esos criterios y a los resultados de impacto de los numerosos programas en desarrollo, no sólo en España sino en Europa, diversos organismos e instituciones han elaborado recomendaciones sobre las enfermedades que pueden abordarse a través de programas de cribado. Respecto a los programas de cribado de cáncer, en el año 2003 el Consejo de la Unión Europea recomienda a los estados miembros que desarrollen programas de cribado de cáncer de mama, de cuello de útero y de colon y recto. La estrategia del cáncer del SNS en España, actualizada en el año 2009, también recoge la misma recomendación.

3. ORGANIZACIÓN DE UN PROGRAMA DE CRIBADO

El **cribado poblacional** es una actividad preventiva que se aplica a todas las personas residentes en la comunidad, de manera sistemática, con invitación individual de cada persona de la población objetivo y dentro del marco de un programa organizado. Es, por tanto, un proceso organizado e integrado en el sistema de salud, en el que todas las actividades están planificadas, coordinadas, monitorizadas y evaluadas dentro de un marco de mejora continua de la calidad, garantizando los principios de eficiencia y equidad. El cribado debe ser un proceso continuo y no una prueba puntual.

En contraposición, el cribado **oportunist**a tiene un carácter individual y se ofrece dentro de los servicios de salud a petición del interesado o aprovechando una consulta por otro motivo. En este tipo de cribado, no hay una clara evidencia de los beneficios en salud esperados ni de las consecuencias de los efectos adversos que de ellas derivan. No se garantiza la calidad del proceso en su conjunto, no es posible una evaluación ni del proceso ni de los resultados y su impacto en salud es incierto.

4. PROGRAMAS DE CRIBADO EN ESPAÑA

En España se llevan a cabo programas de cribado de cáncer de mama, cáncer de cérvix y cáncer colorrectal.

4.1. Cribado de Cáncer De Mama (Nivel Evidencia I, Recomendación A)

El cáncer de mama (CM) es el tumor más frecuente en la mujer en todo el mundo. Aunque España ha sido de los países europeos con una tasa de incidencia más baja de CM, recientemente ha experimentado un fuerte aumento de la misma. Este fenómeno se ha objetivado en mayor medida en las mujeres en el rango de edad de los 45-69 años, atribuyéndolo principalmente al cribado con mamografía.

El Sistema Nacional de Salud en España ofrece cobertura universal de salud, incluyendo la detección temprana del carcinoma de mama. Todas las mujeres residentes en España de 50 a 69 años son invitadas a participar en el cribado poblacional, con intervalos de detección cada 2 años. Sin embargo, en algunas regiones se comienza el cribado a los 45 años. En España se inició en el año 1990 y se implementó en todo el país en 2005. El cribado de CM sigue las directrices europeas para la garantía de calidad en la detección mamográfica¹.

La mamografía digital, tiene una sensibilidad del 81-87% para detectar el cáncer de mama en mujeres de 40 a 79 años. A pesar de sus limitaciones intrínsecas de sensibilidad y especificidad, la mamografía continúa siendo la principal herramienta para el cribado poblacional, con eficacia demostrada en la reducción de la mortalidad². La etapa en que se realice el diagnóstico de CM sigue influyendo significativamente en la supervivencia global. Por lo tanto, los diagnósticos tempranos son cruciales.

La evidencia en favor de la mamografía de cribado ha sido resumida recientemente por el *International Agency for Research Cancer* (IARC)³. Los estudios confirman que la mamografía de cribado reduce la mortalidad en las mujeres entre 50 y 69 años de edad.

En cuanto al riesgo de radiación por el uso de la mamografía se ha demostrado que el riesgo de CM inducido es al menos 100 veces menor que la probabilidad de evitar una muerte por CM.

Los CI, o cáncer invasivo diagnosticado dentro de los 12 meses de una mamografía normal, se asocian con una biología de tumor más agresiva. Por ello se está intentando identificar a las mujeres de alto riesgo de padecer un CI, como por ejemplo aquellas con mamas muy densas y poco valorables en la mamografía; en este grupo se está estudiando la conveniencia de realizar resonancia nuclear magnética (RNM) como método de cribado dado que parece tener una especificidad del 95%.⁴

4.2. Cribado de Cáncer De Cérvix (Nivel Evidencia I, Recomendación A)

El cáncer de cuello uterino (CCU) es la tercera neoplasia más frecuente en el mundo en las mujeres. El cribado de mujeres sanas mediante citología cervical ha demostrado claramente su eficacia, puesto que su aplicación de forma adecuada y sistemática en determinados países ha conseguido reducir en un 70-80% la incidencia y mortalidad por CCU. Este beneficio se debe a la detección de lesiones premalignas asintomáticas, cuyo diagnóstico y tratamiento evita su progresión a carcinoma invasor.

En las dos últimas décadas, múltiples estudios han aportado una sólida evidencia que confirma al virus del papiloma humano (VPH) como agente causal de la práctica totalidad de los casos de CCU y de sus lesiones precursoras. Un número limitado de genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico (VPHAR) está causalmente implicado. Concretamente, los VPH 16 y 18 explican el 70% de los CCU y otros 10 tipos (VPH 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51 y 39) explican el 25-35% de los casos restantes.

Durante los primeros años de vida sexual se observa una elevada incidencia de infección, pero la mayoría de estas infecciones son transitorias y desaparecen espontáneamente. Las mujeres mayores de 30 años experimentan una clara disminución de la incidencia de la infección por VPH, pero un porcentaje más elevado de estas infecciones son persistentes, lo que explica el mayor riesgo e incidencia de lesiones precursoras a partir de esta edad. Por tanto, las pruebas de detección del VPH constituyen un marcador muy sensible y precoz del riesgo de cáncer o lesiones precursoras, especialmente en mujeres mayores de 30 años.

En España, desde el año 2006, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y la Sociedad Española de Citología (SEC) han incluido, de forma opcional, en sus recomendaciones la utilización de la prueba de VPH en mujeres mayores de 30 años, proponiendo dos posibles estrategias de cribado: combinación de citología y prueba de VPH (prueba conjunta o co-test) cada 5 años o citología exclusiva cada 3 años⁵.

La población diana es el grupo de mujeres con edad comprendida entre los 25 y 65 años. En cuanto a las estrategias de cribado según la edad, no se recomienda la realización de ninguna prueba antes de los 25 años. Entre los 25 y 30 años únicamente citología cervical cada 3 años (sin prueba VPH, debido a la elevada incidencia de infecciones transitorias). Entre los 30 y 65 años se realiza citología cervical cada 3 años, si bien la opción preferente sería la realización de la prueba VPH cada 5 años. Esta recomendación se justifica en base a la ganancia en calidad y validez del cribado. Hasta que esta opción sea posible (mientras se incorpora e implementa la tecnología para la detección del VPH) se recomienda la realización de co-test con citología y prueba VPH cada 5 años. A partir de los 65 años se finalizará el cribado siempre que se cumpla un cribado previo adecuado y negativo (10 años) y no haya antecedentes de neoplasia cervical intraepitelial o CCU.

En España existen estrategias de salud pública diferentes para cada una de las 17 comunidades autónomas. Mayoritariamente los programas de prevención del CCU son oportunistas y con una importante heterogeneidad en sus características y criterios de aplicación. El cribado oportunista dificulta la obtención de una cobertura óptima y penaliza la equidad. Esta circunstancia explica que más del 60% de los CCU en nuestro país afecten a mujeres sin cribado previo o cribado inadecuado. Además, el cribado oportunista, en relación con el poblacional, es menos efectivo y eficiente. Por estos motivos, las *European Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*, en su segunda edición, publicada en 2010, también recomiendan una política de cribado poblacional para los países europeos.

La implementación de los programas de prevención del CCU en España obliga a tener en cuenta las diferentes realidades sociales y de recursos e infraestructuras sanitarias. En los próximos años, la progresiva incorporación al cribado (prevención secundaria) de mujeres vacunadas frente al VPH (prevención primaria) obligará a utilizar pruebas más sensibles y eficaces, con indicadores que permitan evaluar el proceso y conseguir el máximo rendimiento (coste-beneficio). En caso contrario, la vacunación frente al VPH con coberturas subóptimas, la realización de cribado oportunista sin alcanzar la población no cribada y la utilización de pruebas y pautas de cribado no adecuadas podrían conducir a un incremento del coste, sin conseguir el objetivo principal: reducir la incidencia y la mortalidad por CCU en España⁶.

4.3. Cribado de Cáncer de Colon-Recto (Nivel Evidencia I, Recomendación A)

El cáncer colorrectal (CCR) constituye la neoplasia más frecuente en los países desarrollados. A pesar de los importantes avances en su tratamiento, continúa siendo la segunda causa de muerte por cáncer. La mayoría de los tumores son esporádicos. En la actualidad, las estrategias recomendadas para el cribado son las pruebas de detección de sangre oculta en heces (SOH) y la colonoscopia⁷ (Véase capítulo 21).

4.3.1 Detección de SOH

Hay diversos métodos, de todos ellos, el más clásico es la prueba del guayaco, que se basa en la actividad pseudoperoxidasa de la hemoglobina (Hb). Esta prueba, realizada con periodicidad anual o bienal, se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorizados, los cuales muestran de forma constante una reducción de la mortalidad por CCR^{8,9}. En los últimos años han aparecido métodos inmunológicos de detección de SOH basados en la determinación de la globina humana mediante anticuerpos específicos (SOHi). Un estudio que compara la prueba de detección del guayaco con la de SOHi muestra que esta última es significativamente más eficaz para la detección de CCR y adenomas avanzados, aunque la especificidad es menor¹⁰. Se recomienda detección de SOH a partir de los 50 años cada 2 años hasta los 69 años.

4.3.2. Colonoscopia

Prueba diagnóstica que se debe realizar ante un resultado positivo en el test de SOH. Es la única técnica que permite explorar y biopsiar/resecar las lesiones de todo el colon y recto, y es la prueba más sensible y específica de todas las estrategias de cribado. Aunque aún no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen su eficacia en términos de reducción de la mortalidad, diversos estudios sugieren que la colonoscopia no solo favorece la detección del CCR en fases iniciales de su desarrollo, sino que permite reducir su incidencia a partir de la identificación y resección de lesiones premalignas¹¹. Algunos estudios que sugieren que el efecto protector de la colonoscopia puede extenderse hasta 10 años tras su realización, por lo que este acostumbra a ser el intervalo recomendado cuando se emplea esta estrategia¹². Se recomienda colonoscopia a partir de los 50 años cada 10 años hasta los 69 años.

En el momento actual, se desconoce con exactitud cuáles son los factores que favorecen el desarrollo de CCR de intervalo, aunque no hay dudas de que la calidad de la colonoscopia es uno de los principales. En este sentido, se ha demostrado que la tasa de detección de adenomas, como indicador de calidad del endoscopista, se correlaciona con la incidencia de CCR de intervalo^{13,14}.

5. OTROS PROGRAMAS DE CRIBADO

Los programas de cribado de cáncer de próstata y cáncer de pulmón podrían considerarse en las situaciones descritas posteriormente. No hay justificación para otros programas de cribado como en cáncer de ovario o cáncer gástrico, entre otros.

5.1. Programa de Cribado de Cáncer De Próstata (CP). (Nivel Evidencia I, Recomendación C)

Se han publicado dos ensayos controlados aleatorizados con un total de 55 512 participantes^{15,16}. Ambos ensayos tenían defectos metodológicos. El metanálisis de los resultados de estos dos ensayos, no informó diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por CP entre los hombres asignados al azar para el cribaje del cáncer de próstata y los controles (RR 1,01; IC del 95%: 0,80 a 1,29). Ningún estudio evaluó el efecto del cribaje del CP en la calidad de vida, la mortalidad por todas las causas o la relación coste-efectividad. El meta-análisis publicado en 2010 y el análisis de Cochrane tampoco encontraron diferencias en la mortalidad, aunque se detectaba más cáncer de próstata en los hombres a los que se realizaba el cribado con PSA^{17,18}.

Por lo tanto, la evidencia científica no sustenta la puesta en marcha de programas poblacionales de cribado de este tipo de cáncer. Debido a las limitaciones en el diseño y resultados de los ensayos clínicos aleatorizados, hay muchas dudas sobre el beneficio de un diagnóstico precoz vs el perjuicio de la calidad de vida, debido a un sobre-diagnóstico y complicaciones derivadas del tratamiento. Debido a estas dudas es muy importante que el paciente sea informado sobre la realización o no del test.

En la población general sin aumento del riesgo si se decide realizar cribaje se recomienda no comenzar antes de los 50 años, y se hará mediante determinación sérica de PSA con intervalos de 2-4 años. No se aconsejaría examen de próstata mediante tacto rectal. Se pararía sobre los 69 años o antes, en caso de comorbilidad que limite la expectativa de vida a menos de 10 años. Se podría parar a los 65 años si los niveles de PSA son menores de 1.0 ng/ml. Si se detecta PSA mayor de 7 ng/ml se debe remitir a un especialista sin necesidad de otras pruebas. Si se detectan niveles de PSA entre 4 y 7 ng/ml se recomienda comprobarlo unas semanas después.

5.2. Programa de Cribado de Cáncer de Pulmón (Nivel Evidencia I, Recomendación C)

El cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de mortalidad por cáncer en todo el mundo, y mientras que la mortalidad está disminuyendo en la mayoría de los cánceres, la mortalidad por cáncer de pulmón está sufriendo un incremento en las mujeres¹⁹.

Dado que la mayoría de los cánceres de pulmón se diagnostican en una etapa avanzada, la supervivencia del cáncer de pulmón es del 15% a los 5 años. Por ello es esencial tanto prevenir el inicio del tabaquismo como conseguir una detección precoz.

En el año 2011, el *National Lung Screening Trial* (NLST) demostró que la detección del cáncer de pulmón con tres tomografías computarizadas de tórax anuales consecutivas con TC de baja dosis, redujo la mortalidad en un 20% en comparación con una única radiografía de tórax, en fumadores de al menos 30 paquetes/año (o exfumadores de menos de 15 años), entre 55 y 74 años²⁰.

Tras estos hallazgos los esfuerzos se están centrando en los últimos años en evaluar la población que se beneficiaría de este cribado para evitar costes excesivos y maximizar el beneficio, por lo que, en el momento actual, la evidencia científica disponible no sustenta la puesta en marcha de programas poblacionales de cribado para el cáncer de pulmón.

6. RESUMEN DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO EN ESPAÑA

El objetivo fundamental de los programas de cribado poblacional es detectar la enfermedad en un estadio inicial para de este modo poder mejorar el pronóstico y disminuir la mortalidad.

Actualmente los tres programas de cribado en cáncer que se llevan a cabo en España, dado que han demostrado un beneficio clínico con un coste asequible, son: el cribado de cáncer de mama, de cáncer de cérvix y de cáncer colorrectal.

Programa de cribado de cáncer de mama	
Población diana	Mujeres de 45 o 50-69 años de edad
Prueba de cribado	Mamografía
Intervalo entre exploraciones	2 años
Programa de cribado de cáncer de cérvix	
Población diana	Mujeres asintomáticas que sean o hayan sido sexualmente activas, con edades comprendidas entre 25 y 65 años
Prueba de cribado	Citología cervical cada 3 años vs prueba de VPH cada 5 años (opción preferente)
Intervalo entre exploraciones	3-5 años
Programa de cribado de cáncer colorrectal	
Población diana	Hombres y mujeres de 50-69 años
Prueba de cribado	SOH vs colonoscopia
Intervalo entre exploraciones	2 (SOH) vs 10 años (colonoscopia)

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Asuncion N, Salas D, Zubizarreta R, Almazan R, Ibanez J, Ederera M. Network of Spanish Cancer Screening Programmes. *Ann Oncol*.2010; 21(Suppl 3): 43–51
2. Sardanelli F, Helbich TH, European Society of Breast Imaging (EUSOBI). Mammography: EUSOBI recommendations for women's information. *Insights Imaging* 2011; 3(1):7–10
3. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group et al Breast Cancer Screening – Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2015; 372(24):2353–2358
4. Saslow D, Boetes C, Burke W, American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group et al American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57(2):75–89
5. Puig-Tintoré LM, Cortés J, Castellsagué X, Torné A, Ordi J, de San José S, et al. Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol* 2006;46:5-62.
6. Torné A, Del Pino M, Cusidó M, Almeda F, Andia D, Castellsagué X, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Rev Española de Patología* 2014;47(1):1-43.
7. Castells A, Marzo-Castillejo M, Mascort J, Amador F, Andreu M, Bellas B, et al. Guía de práctica clínica en prevención del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol* 2009;717.e1-58.
8. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD001216.
9. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1603-7.
10. Van Rossum LG, Van Rijn AF, Laheij RJ, Van Oijen MG, Fockens P, Van Krieken HH, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135:82-90
11. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, Van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012;366:687-96.
12. Samadder NJ, Curtin K, Pappas L, Boucher KM, Mineau GP, Smith K, et al. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy: a population-based study in Utah. *Gastroenterology*. 2015;148:S-138.
13. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1795-803.
14. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 2014;370:1298-306.
15. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized. European study. *N Engl J Med*. 2009;360:1320.
16. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR et al. Mortality results from a randomized prostatecancerscreening trial. *N Engl J Med*. 2009;360:1310.
17. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B et al. Screening for prostate cancer: systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010; 341:c4543.
18. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU. Int* 2011;107:882.
19. Hashim D, Boffetta P, LaVecchia C, Rota M, Bertuccio P, Mavezzi M et al. The global decrease in cancer mortality: trends and disparities. *Annals of Oncol*.2016; 27:926–933.
20. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM et al. Reduced Lung- Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *New Engl J Med*. 2011; 365(5):395–409.

Webs Recomendadas:

<http://www.cribadocancer.es/>

Capítulo 17.

LA DETECCIÓN PRECOZ SINTOMÁTICA; SIGNOS DE ALARMA GENERALES DE CÁNCER

ISABEL RUIZ MARTÍN

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Complejo Asistencial U. de Palencia.

CARLOTA DELGADO FERNÁNDEZ

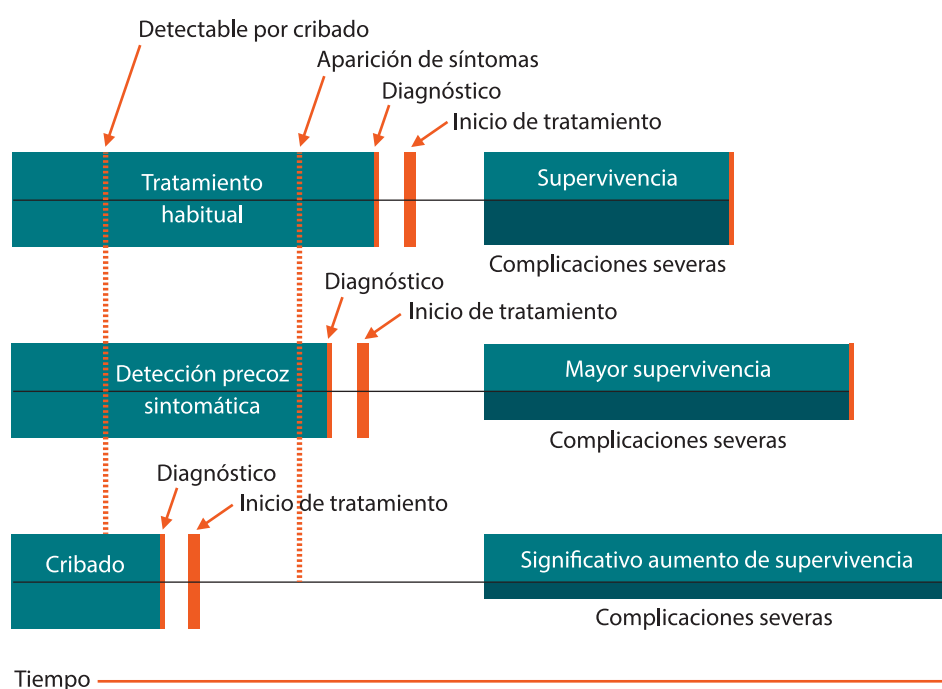
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Complejo Asistencial U. de Palencia.

SEILA FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Complejo Asistencial U. de Palencia.

1. INTRODUCCIÓN

La detección precoz del cáncer, en el momento de aparición de los primeros síntomas, tiene como objetivo realizar el diagnóstico en una etapa temprana, cuando es tratable y potencialmente curable¹. De esta manera, se persigue reducir la mortalidad y evitar secuelas severas como consecuencia de la enfermedad avanzada. Esta meta puede alcanzarse cuando un tratamiento precoz consigue prolongar la supervivencia, mejorar el control locorregional y la calidad de vida, y/o permitir una terapia igualmente efectiva con menos efectos secundarios² (Figura 1).

Figura 1.- Detección precoz sintomática y cribado (adaptado de: World Cancer Report 2014²)

A diferencia del cribado, donde la finalidad es detectar la enfermedad antes de que se manifieste clínicamente, la detección precoz sintomática se basa en una identificación temprana de los síntomas relacionados con la enfermedad. Los programas de cribado son especialmente útiles en tumores de alta prevalencia, asociados a importante morbilidad, en los que se dispone de tratamientos efectivos, y para los cuales existe una prueba de detección coste-eficaz, reproducible, sencilla, segura y accesible a la mayoría de la población de riesgo. Dentro de las estrategias de prevención secundaria, la detección precoz sintomática complementa al cribado, y cobra aún mayor valor cuando no hay métodos de cribado eficaces o, como ocurre en entornos con recursos escasos, si estos métodos no se aplican. Su papel es particularmente relevante en tumores de mama, cérvix, cavidad oral, laringe, colon, recto y piel².

2. EDUCACIÓN SANITARIA

Los programas de detección precoz sintomática incluyen la educación de la población en general y de los profesionales de la salud³, para que cobren mayor conciencia de que algunos tumores pueden ser detectados de forma temprana y que esto puede conllevar mayores tasas de supervivencia y menor morbilidad tras el tratamiento.

La educación sanitaria de la población supone dar a conocer los signos de alarma generales de cáncer y para ello es necesario proporcionar una información clara, veraz y comprensible. Un diagnóstico temprano a menudo implica que el paciente sea consciente de los primeros signos y síntomas de la enfermedad, lo que conducirá a una consulta con el profesional sanitario, quien a su vez pondrá en marcha el engranaje necesario para confirmar el diagnóstico y pautar el tratamiento.

Además de sensibilizar a la población, es importante reforzar la participación activa de los profesionales sanitarios en la difusión de la información. Los equipos de Atención Primaria tienen una ubicación privilegiada para recomendar intervenciones de prevención y detección precoz del cáncer⁴, por lo que deben ser concienciados acerca de los posibles síntomas de un cáncer temprano y educados para proporcionar asesoría y referir al paciente a un centro especializado, si fuera necesario.

El éxito del diagnóstico precoz sintomático requiere una coordinación multidisciplinar, con una fluida relación entre Atención Especializada y Atención Primaria, que evite demoras en el diagnóstico. Para facilitar este aspecto, los pacientes con clínica sospechosa de cáncer deberían realizar las pruebas diagnósticas pertinentes a través de los circuitos de diagnóstico rápido establecidos⁵, a fin de garantizar el proceso de confirmación diagnóstica y tratamiento en el menor intervalo de tiempo posible.

3. SIGNOS DE ALARMA DE CÁNCER

Existen una serie de síntomas y signos que pueden alertar sobre la posible aparición de un cáncer y que, por tanto, deben de ser valorados por un profesional sanitario. Algunos de estos síntomas de alarma son generales (astenia, anorexia, pérdida de peso, etc.), es decir, son cambios inespecíficos que no permiten identificar un tipo de cáncer en particular, pero su presencia sirve de orientación a la hora de realizar las exploraciones y pruebas complementarias necesarias para descartar o confirmar un diagnóstico. En cambio, otros, como la presencia de rectorragia, disfonía o un lunar que cambia de tamaño, apuntan más hacia un determinado tipo de cáncer o localización. La mayor parte de estos síntomas pueden estar presentes en patología benigna, aunque su agregación, sobre todo en personas de mayor edad, aumenta la probabilidad de que estén relacionados con patología tumoral.

Con el fin de facilitar la estimación del riesgo absoluto de diferentes tipos de cáncer en función de la presencia de síntomas de alarma, Hippisley-Cox y colaboradores⁶ han validado un algoritmo (www.qcancer.org) que recoge datos acerca de distintos síntomas y tiene en cuenta además la presencia de factores de riesgo, como la historia familiar o los hábitos tóxicos. Esta información puede resultar de ayuda a la hora de valorar el riesgo de que exista un cáncer aún no diagnosticado y orientar las pruebas diagnósticas.

La importancia de reconocer estas señales de alarma y consultar a un médico en caso de que aparezcan, ha sido respaldada por la OMS (Organización Mundial de la Salud), aunque no se ha incluido en la última versión del Código Europeo contra el Cáncer⁷. También las guías NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) de 2015⁸ recogen una serie de recomendaciones, que constituyen una herramienta útil y documentada a la hora de manejar a los pacientes con sospecha de cáncer.

A continuación se describen los principales síntomas y signos de alarma que deben tenerse en cuenta para llevar a cabo el diagnóstico temprano de los diferentes tumores.

3.1. Síntomas y signos de alarma generales

- Hiporexia

La hiporexia es un síntoma inespecífico que puede estar relacionado con el diagnóstico de cáncer en diferentes localizaciones, incluyendo pulmón, esófago, estómago, colon o recto, páncreas, vejiga o riñón⁸. Ante un paciente con pérdida de apetito no justificada debe realizarse una evaluación completa, incluyendo anamnesis y exploración física, prestando especial atención a la presencia de otros síntomas o signos que puedan orientar hacia un tipo de tumor determinado.

Sin embargo, es importante recordar que la hiporexia también puede estar presente en otras enfermedades crónicas, incluyendo la enfermedad renal crónica, la infección por VIH o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

- Astenia

Al igual que la hiporexia, se trata de un síntoma inespecífico cuya aparición debe motivar una búsqueda más exhaustiva de otros síntomas o signos que puedan orientar hacia un tipo de tumor determinado.

- Fiebre

Ante un paciente con fiebre persistente, sin causa aparente una vez completado el estudio inicial (incluyendo anamnesis, exploración física, análisis de sangre y orina, cultivos y radiografía de tórax), debe contemplarse la posibilidad de una etiología tumoral, especialmente de neoplasias hematológicas. En estos casos es importante prestar atención a la posible existencia de adenopatías periféricas o esplenomegalia, que apunten hacia el diagnóstico de un linfoma. No se ha demostrado que las características de la fiebre (grado, tipo de curva o respuesta a antipiréticos) posean especificidad suficiente para guiar el diagnóstico⁹.

- Sudoración nocturna o prurito

La presencia de sudoración nocturna o prurito generalizado, en presencia de pacientes con adenopatías periféricas o esplenomegalia, es altamente sospechosa de un linfoma.

- Pérdida de peso

La pérdida de peso involuntaria se considera clínicamente relevante cuando supone una pérdida de al menos un 5% respecto al peso habitual en un periodo de 6-12 meses¹⁰. En general, se considera que entre un 15 y un 40% de los pacientes con cualquier tipo de cáncer presentan anorexia y pérdida de peso en el momento del diagnóstico, y es particularmente frecuente en tumores gastrointestinales, pulmonares o linfomas.

Es habitual que la pérdida de peso se acompañe de otros síntomas o signos que ayuden a orientar el diagnóstico de sospecha, por lo que será fundamental llevar a cabo una minuciosa anamnesis y exploración física que permitan identificarlos (Tabla 1), teniendo en cuenta también la presencia de factores de riesgo, como por ejemplo, el tabaquismo o la historia familiar de cáncer.

Tabla 1.- Posibles síntomas y signos de alarma asociados a pérdida de peso no justificada (adaptado de: NICE guideline [NG12]⁷).

Síntomas o signos de alarma	Posible tumor
+ dolor abdominal, en mayores de 40 años	Colorrectal
+ rectorragia, en menores de 50 años	Colorrectal
+ paciente fumador, mayor de 40 años	Pulmón o mesotelioma
+ exposición a asbesto, en mayores de 40 años	Mesotelioma
+ tos, disnea o dolor torácico, en mayores de 40 años	Pulmón o mesotelioma
+ esplenomegalia o adenopatías periféricas	Linfoma
+ dolor abdominal o dispepsia o reflujo, en mayores de 55 años	Esofágico o gástrico
+ diarrea, dolor de espalda o abdominal, náuseas/vómitos, estreñimiento o diabetes de reciente comienzo, en mayores de 60 años	Páncreas

3.2. Síntomas respiratorios

La **hemoptisis** es uno de los principales síntomas de alarma ante un posible cáncer de pulmón, especialmente cuando se presenta en pacientes fumadores y mayores de 40 años. Aunque la bronquitis es la causa más frecuente de hemoptisis, ésta se encuentra presente en un 20-50% de los pacientes con cáncer de pulmón en el momento del diagnóstico¹¹.

Ante la aparición de otros síntomas respiratorios como **tos, disnea o dolor torácico**, que permanecen durante más de 3 semanas, en pacientes con más de 40 años y particularmente si son fumadores, debe descartarse un cáncer de pulmón o un mesotelioma. La asociación de estos síntomas con otros generales, como la hiporexia o la pérdida de peso, aumentan las probabilidades de que exista una neoplasia subyacente. En un estudio con 2293 pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico se observó que los síntomas más frecuentes al diagnóstico eran tos (55%), disnea (45%), dolor (38%) y pérdida de peso (36%)¹¹.

La presencia de **disfonía** persistente en pacientes fumadores debe incluir en el diagnóstico diferencial tanto los tumores de pulmón, por afectación del nervio recurrente, como los de laringe.

Es fundamental integrar estos síntomas respiratorios con el resto de datos obtenidos a través de la anamnesis y la exploración física. Por ejemplo, los antecedentes de exposición a asbesto, como factor de riesgo para desarrollar un mesotelioma, o la presencia de adenopatías periféricas o esplenomegalia, que en un paciente con disnea pueden relacionarse con un linfoma.

3.3. Síntomas digestivos

La **disfagia** es un síntoma de alarma que requiere una evaluación médica para definir su causa exacta. En primer lugar, es necesario definir si el cuadro es debido a una disfagia orofaríngea (dificultad al iniciar la deglución, señalan los síntomas en la región cervical) o esofágica (la dificultad aparece varios segundos después de iniciar la deglución, sensación de “stop” supraesternal o retroesternal). Ante un paciente con disfagia progresiva, inicialmente para sólidos y que progresa en poco tiempo a disfagia para líquidos, es necesario descartar un tumor de esófago o de orofaringe, sobre todo si existen antecedentes de tabaquismo y/o enolismo.

Los tumores esófago-gástricos también pueden presentarse con **dolor en abdomen superior, dispepsia** refractaria a tratamiento o **reflujo**, acompañados con frecuencia de pérdida de peso. Por el contrario, su presentación aguda con **hematemesis** es infrecuente. Los pacientes mayores de 55 años que presenten **náuseas y/o vómitos** junto a alguno de estos síntomas (dolor en abdomen superior, dispepsia, reflujo o pérdida de peso), deben ser sometidos a un estudio endoscópico para descartar una neoplasia⁸.

El **dolor abdominal** es uno de los síntomas más frecuentes en el cáncer de páncreas, presente en más del 70% de los pacientes al diagnóstico¹². Generalmente se trata de un dolor localizado en epigastrio e irradiado a flancos y/o a la espalda, que suele acentuarse con la ingesta o en decúbito supino. La sospecha diagnóstica es alta cuando se acompaña de ictericia y pérdida de peso.

La presencia de **ictericia** en pacientes mayores de 40 años, aún en ausencia de otra sintomatología, requiere valoración por un especialista para descartar un tumor pancreático.

Las **alteraciones en el ritmo intestinal** y el **dolor abdominal** son síntomas de presentación habituales en el cáncer colorrectal. En estos casos, las manifestaciones clínicas pueden variar en función de la localización del tumor:

- las alteraciones en el ritmo intestinal son más frecuentes en tumores de colon izquierdo, donde ya las heces han perdido una considerable cantidad de agua, estando más formadas, y donde la luz intestinal es menor, por lo que son más frecuentes los síntomas obstructivos.
- la hematoquecia generalmente es debida a tumores de unión recto-sigmoidea.
- el dolor abdominal puede ocurrir en tumores de cualquier localización, debido a una estenosis parcial, a diseminación peritoneal o a una perforación intestinal que desemboque en una peritonitis.
- el cáncer de recto puede ocasionar tenesmo y dolor rectal.

La **rectorragia** es otro síntoma de alarma que puede indicar la presencia de un cáncer colorrectal, especialmente en pacientes mayores de 50 años o si se acompaña de dolor abdominal, cambios en el ritmo intestinal o pérdida de peso.

También debe considerarse sospechosa la aparición de **una masa o ulceración en la región anal**, sin otra causa aparente.

En mujeres, la **plenitud abdominal**, la sensación de **saciedad precoz** o el **dolor abdominal o pélvico**, pueden ser síntomas iniciales de un cáncer de ovario, especialmente en mayores de 40 años o con historia familiar de cáncer. La probabilidad es mayor cuando estos síntomas son de nueva aparición (menos de un año de duración) o suceden con frecuencia (más de 12 veces al mes)¹³.

3.4. Síntomas urológicos

La **hematuria** es un signo frecuente en los tumores de riñón y vejiga, por lo que debe tenerse en cuenta ante todo paciente con más de 45 años que presente hematuria macroscópica, en ausencia de infección de tracto urinario, o que persista o reaparezca tras un tratamiento correcto de la infección⁸. El riesgo de tumor vesical es mayor en pacientes fumadores o en aquellos con exposición laboral a ciertas sustancias químicas, como las aminas aromáticas. Ante la presencia de un paciente varón con hematuria macroscópica, debe valorarse también la posibilidad de un tumor prostático.

La **disuria** puede ser otro síntoma precoz del cáncer de vejiga, principalmente cuando se acompaña de microhematuria, sin otra causa aparente, en pacientes mayores de 60 años, al igual que las **infecciones urinarias de repetición**.

En los hombres, requiere valoración médica la aparición de un **nódulo o aumento de tamaño indoloro de un testículo**. Aproximadamente un 30-40% de los pacientes con tumores testiculares se quejan de dolor sordo o sensación de pesadez en región suprapúbica, área perianal o escroto, mientras que el dolor agudo sólo es referido por un 10%. Además, los síntomas relacionados con el tracto urinario inferior, como *aumento de la frecuencia urinaria, nicturia, urgencia miccional o retención aguda de orina*, pueden relacionarse con un cáncer de próstata, aunque esta clínica miccional es superponible a la de la patología prostática benigna.

La presencia de una **lesión persistente a nivel del glande o prepucio**, cuando se ha descartado una enfermedad de transmisión sexual o si perdura tras su tratamiento, debe hacer sospechar un cáncer de pene.

En ocasiones los síntomas urológicos pueden ser la primera manifestación de otro tipo de patologías. Por ejemplo, la presencia de hematuria macroscópica, junto a alteraciones en el flujo vaginal, puede ser debida a un cáncer de endometrio, mientras que la urgencia o aumento de la frecuencia miccional de forma persistente en mujeres, especialmente en mayores de 50 años, puede ser uno de los primeros síntomas del cáncer de ovario.

3.5. Síntomas ginecológicos

Ante la aparición de **metrorragias en una paciente postmenopáusica** debe descartarse en primer lugar un cáncer de endometrio, ya que aproximadamente el 90% de estos tumores debutan con esta clínica.

También el **sangrado vaginal anormal**, bien espontáneo o en forma de coitorragia, requiere valoración médica para descartar un cáncer de cérvix, que en ocasiones provoca además aumento de flujo vaginal serosanguinolento y maloliente. No obstante, en la mayor parte de los casos el cáncer de cérvix cursa sin síntomas en sus etapas tempranas, lo que subraya la relevancia de los programas de cribado en esta patología.

Por último, la aparición de **lesiones en los labios mayores o menores**, en forma de placa, úlcera o nódulo, constituye un síntoma de alarma ante un posible cáncer de vulva, que puede acompañarse de prurito y ocasionalmente de sangrado o disuria.

3.6. Síntomas relacionados con tumores de cabeza y cuello

Existen diferentes síntomas relacionados con la presentación de los tumores de cabeza y cuello, variables en función de la localización del tumor primario. Al realizar un diagnóstico de sospecha, debe tenerse en cuenta la presencia de factores de riesgo, principalmente el consumo de tabaco y alcohol.

Entre los síntomas de alarma de los tumores de cavidad oral se encuentra la aparición de **lesiones exofíticas o úlceras en mucosa oral que no cicatrizan** (duración mayor de 3 semanas), en ocasiones acompañadas de sangrado o dolor.

La **disfagia**, como se ha referido anteriormente, puede ser debida a la presencia de tumores de orofaringe o de hipofaringe. En estos casos puede aparecer acompañada de otalgia refleja, odinofagia, sangrado o adenopatías cervicales clínicamente evidentes.

La **disfonía** es el síntoma más frecuente en el cáncer de laringe y aparece en aquellos tumores que afectan a la glotis, por lo que es recomendable que todo paciente fumador con disfonía de más de 15 días de evolución sea valorado por un especialista. La presencia de **estridor o disnea** puede revelar un tumor subglótico que obstruye la vía aérea.

En cuanto a los tumores de senos paranasales, pueden manifestarse con **epistaxis y obstrucción nasal** unilateral. La obstrucción nasal también puede aparecer en tumores de nasofaringe, acompañada de hipoacusia, cefalea y con frecuencia aparición de **adenopatías cervicales palpables**, presentes en casi el 90% de los pacientes.

3.7. Síntomas cutáneos

Ante una **lesión cutánea que presenta cambios recientes** debe considerarse la posibilidad de un melanoma. A la hora de evaluar una lesión cutánea, el uso de listas de criterios clínicos, como el ABCDE¹⁴ o los 7 puntos de Glasgow revisados¹⁵, pueden ayudar a los profesionales sanitarios y al público en general a identificar una lesión como sospechosa.

- ABCDE¹⁴:

A: *Asymmetry*: asimetría.

B: *Border irregularities*: bordes irregulares.

C: *Colour variegation*: cambios en la coloración.

D: *Diameter > 6 mm*: diámetro mayor de 6 mm.

E: *Evolving*: lesión que cambia de forma, tamaño o color o es de nueva aparición.

- 7 puntos de Glasgow¹⁵:

Criterios mayores:

- Cambios en el tamaño o aparición de nuevas lesiones
- Cambios en el color
- Cambios en la forma

- Criterios menores:

- Diámetro > 7 mm
- Inflamación
- Sangrado
- Cambios en la sensibilidad (picor, dolor)

A cada uno de los criterios mayores presentes se les asignan 2 puntos y a cada uno de los menores 1 punto. Se considera que una lesión es sospechosa de melanoma si suma 3 o más puntos.

Los **cambios en la piel de la mama** también precisan valoración médica, puesto que es posible que se deban a manifestaciones locales de un tumor, como ocurre por ejemplo con la retracción cutánea, el eritema, la inflamación o la aparición de “piel de naranja”. La aparición de una placa eritemato-escamosa que afecta al pezón, acompañada en ocasiones de ulceración o secreción serosa o sanguinolenta a la presión, debe hacer sospechar una enfermedad de Paget de la mama, sobre todo en pacientes mayores de 55 años.

3.8. Aparición de nódulos o masas

La aparición de nódulos o masas constituye uno de los síntomas de alarma más extendidos, ya que puede formar parte de la clínica inicial en diferentes tipos de neoplasias. En función de su localización, debe descartarse:

- cáncer de mama, ante un nódulo mamario, doloroso o no, o adenopatías axilares, especialmente en mujeres mayores de 30 años.
- cáncer de labio o cavidad oral, cuyo síntoma inicial puede ser una tumoración, por ejemplo, en la lengua o en el suelo de la boca.
- cáncer de cabeza y cuello, en pacientes con masas cervicales.
- linfoma, en adultos con adenopatías y especialmente si presentan otros síntomas acompañantes, como fiebre, sudores nocturnos, prurito o pérdida de peso.
- cáncer de pulmón, a considerar en pacientes mayores de 40 años con adenopatías supraclaviculares o cervicales.

4. CONCLUSIÓN

Entre las estrategias de prevención del cáncer se incluye la detección precoz sintomática, cuyo objetivo es detectar la enfermedad en estadios tempranos, cuando es tratable y potencialmente curable. Con ello se intenta conseguir una supervivencia más prolongada y evitar secuelas graves, como consecuencia del avance de la enfermedad o del tratamiento.

Es importante la sensibilización de la población acerca de los síntomas de alarma de cáncer y de la necesidad de consultar a un profesional sanitario ante su aparición. El éxito de la detección precoz sintomática va a depender no sólo de la educación sanitaria de la población, sino también de un correcto engranaje entre los diferentes equipos médicos implicados, tanto desde Atención Primaria como desde Atención Especializada, para asegurar la máxima difusión de la información pública, evitar demoras en el diagnóstico y asegurar a los pacientes la mejor estrategia terapéutica.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Brawley OW, Parnes HL. Cancer Screening. En: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles & Practice of oncology. 10th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015. p. 370-88.
2. von Karsa L, Dean PB, Arrossi S, et al. Screening – principles. En: Stewart BW, Wild CP (eds.), International Agency for Research on Cancer, WHO. World Cancer Report 2014 [internet]. Lyon; 2014 [consultado el 26/04/17]. Disponible en: <http://www.thehealthwell.info/node/725845>
3. OMS. Control del cáncer: Aplicación de los conocimientos. Guía de la OMS para desarrollar programas eficaces. Módulo 3: Detección temprana [internet]. Génova; 2007 [consultado el 27/04/17]. Disponible en: http://www.who.int/cancer/publications/cancer_control_detection/en/
4. Recomendaciones de prevención del cáncer. Marzo-Castillejo M, Bellas-Beceiro B, Vela-Vallespín C, et al. Aten Primaria. 2012; 44 Supl 1: 23-35.
5. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud [internet]. Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010 [consultado el 25/04/17]. Disponible en: www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf.
6. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction algorithms to estimate future risk of common cancers in men and women: prospective cohort study. BMJ Open. 2015; 5(3):e007825.doi:10.1136/bmjopen-2015-007825
7. Schüz J, Espina C, Villain P, et al. European Code against Cancer 4th Edition: 12 ways to reduce your cancer risk. Cancer Epidemiology. 2015; 39 Suppl 1: S1-S10.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Suspected cancer: recognition and referral. NICE guideline [NG12]. Londres: NICE; 2015.
9. Hirschmann JV. Fever of unknown origin in adults. Clin Infect Dis. 1997; 24(3):291-300.
10. Wong CJ. Involuntary weight loss. Med Clin North Am. 2014; 98(3):625-43.
11. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, et al. Longitudinal analysis of 293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. Lung Cancer. 2015; 87(2):193-200.
12. Porta M, Fabregat X, Malats N, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. Clin Transl Oncol. 2005; 7(5):189-97.
13. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, et al. Ovarian carcinoma diagnosis. Cancer. 2000; 89 (10):2068-75.
14. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. JAMA. 2004; 292 (22): 2771-6.
15. MacKie RM. Clinical recognition of early invasive malignant melanoma. BMJ. 1990; 301 (6759): 1005-6.

Capítulo 18.

CÁNCER HEREDITARIO Y CONSEJO GENÉTICO. SEGUIMIENTO DE LOS PRINCIPALES SÍNDROMES

ANA BEATRIZ SÁNCHEZ HERAS

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Unidad de Consejo Genético en Cáncer. H. General U. de Elche.

1. INTRODUCCIÓN

Se estima que el ADN de cada una de nuestras células sufre > 70.000 lesiones al día, por causas endógenas o exógenas, que son reparados para mantener la estabilidad genómica. *The Cancer Genome Atlas Project* ha identificado perfiles de mutaciones somáticas, así como firmas específicas de daños en el ADN y errores de su reparación en los tumores más frecuentes. Según la hipótesis mutacional clásica el proceso de transformación y proliferación tumoral se produce por una sucesión de mutaciones en genes participantes en los procesos de multiplicación y muerte celular e inactivación de genes de reparación de daños del ADN, lo que incrementa las tasas de mutaciones en otros genes^{1,2}. Confirman esta hipótesis los cánceres hereditarios, caracterizados por elevadas tasas de mutaciones. Los síndromes de susceptibilidad o predisposición hereditaria a cánceres son poco frecuentes (5-10% de todos los casos). Se caracterizan por la aparición de tumores a edad más tempranas que sus equivalentes esporádicos, en ocasiones múltiples, que afectan a varios miembros de la familia, por tumores raros y a veces asocian otras patologías benignas.

2. CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER. UNIDADES DE CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER O DE CÁNCER FAMILIAR

El consejo o asesoramiento genético es un proceso durante el que se informa y ayuda a entender una enfermedad o síndrome, la influencia de la herencia, sus posibles consecuencias, las alternativas de prevención, y si hay estudio genético disponible, se realiza. Sin embargo, la prevención solo está claramente establecida en algunos síndromes. Debe ser realizado por profesionales cualificados con formación en patología oncológica, genética, prevención, psicología, ética, y legalidad vigente. Tienen una importante labor informativa y educativa, antes y después del estudio genético, y procuran apoyo psicológico a los pacientes y familiares.

En las Unidades de Consejo Genético en Cáncer (UCGC) o de Cáncer Familiar se valora la posibilidad de que familias que presentan varios casos de cánceres tengan una causa genética hereditaria. Para ello se necesita información precisa de la historia familiar: casos con tipo de tumor, edad y fecha del diagnóstico y otras enfermedades presentes. Los informes médicos son la mejor fuente de información, y se precisan para la confirmación de los datos. Tras la valoración inicial, si se cumplen las características que hacen sospechar un síndrome hereditario y el paciente lo desea, se hace el estudio genético.

En el estudio se deben realizar, a veces, sucesivos análisis. Por ejemplo, el cáncer de colon aparece en el Síndrome de Lynch, pero también en la Poliposis Adenomatosa Familiar, en el Síndrome de Cowden, o el Síndrome de Peutz-Jeghers, entre otros. Las técnicas de secuenciación masiva en paralelo con paneles de múltiples genes disminuyen tiempos y costes de estudio, pero aumenta la complejidad del asesoramiento: la información debe ser más amplia, es difícil pormenorizar cada gen y sus riesgos asociados³.

Una vez identificada una mutación en un sujeto se puede ofrecer el estudio genético directo a familiares de 1º grado (padres, hermanos, hijos), asesorándoles sobre los riesgos de desarrollar tumores, las recomendaciones de cribado, la prevención primaria, el riesgo de transmisión y opciones de prevenirla. Sin embargo, los estudios genéticos tienen limitaciones y consecuencias no deseadas. No siempre se puede identificar una mutación responsable. La información de riesgos puede ser incierta: da probabilidades, no certezas. Las medidas de vigilancia y cirugías profilácticas no garantizan el control de la enfermedad al 100%. El conocimiento de que hay transmisión hereditaria a hijos y nietos puede originar trastornos emocionales y dificultades de comunicación entre los miembros de la familia.

Actualmente hay UCGC en la mayoría de las comunidades autónomas españolas. Su listado y localización se puede consultar en la web de la SEOM. En el diagnóstico y tratamiento de las familias con predisposición genética a cáncer es fundamental la participación y colaboración de diferentes especialistas y profesionales sanitarios.

3. METODOS DE ESTUDIO GENÉTICO

Hay dos tipos de análisis o estudio genético según su finalidad: 1) **Diagnóstico**, confirma o excluye el diagnóstico clínico. Se realiza análisis completo del gen o genes asociados con el síndrome de sospecha en el caso índice; 2) **Predictivo**, estudio en familiar directo, para estimar y concretar el riesgo de desarrollar la enfermedad en el futuro. Solo se puede hacer si se conoce la alteración genética responsable del síndrome y se analiza exclusivamente su presencia/ausencia.

Para el diagnóstico de mutaciones en línea germinal se necesita una muestra de sangre periférica (en tubo con EDTA) o una muestra de saliva, de las que se obtiene ADN genómico. Las mutaciones pueden ser **puntuales** y menos frecuentemente **grandes reordenamientos**. La metodología *gold standar* para el estudio de cambios puntuales es la secuenciación directa tipo *Sanger*. Los grandes reordenamientos se estudian habitualmente por *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*. La secuenciación masiva reduce el tiempo de estudio y abarata costes. Se recomienda utilizar la nomenclatura de la *Human Genome Variation* y del Colegio Americano de Genética Médica para describir los hallazgos (variantes clases 1 a 5). Las variantes 4 y 5 son consideradas patogénicas (= mutación). Existen diferentes bases de datos de acceso libre en las que se pueden consultar las variantes y su clasificación⁴.

Se conocen más de 200 genes cuyas mutaciones predisponen a desarrollar uno o varios tipos de cáncer siguiendo el modelo monogénico. Por su penetrancia (probabilidad de desarrollar cáncer) se clasifican como de **alta penetrancia** (riesgo relativo [RR]>5), de **moderada penetrancia** (RR 2-5) y de **baja penetrancia** (RR< 2). Además, en estudios poblacionales se han identificado polimorfismos genéticos que confieren leves aumentos de riesgo, que pueden modificar la penetrancia de estos genes o por sí mismos explicar algunos casos de agregación familiar de cánceres. Es el modelo poligénico⁵.

A continuación, se describen los síndromes de susceptibilidad a cáncer de alta penetrancia más frecuentes en adultos y las medidas de prevención disponibles actualmente.

4. SÍNDROMES PREDISPOSICIÓN A CÁNCER DE COLON

4.1. Síndrome de Lynch

4.1.1. Descripción

El Síndrome de Lynch (SL) es la causa más frecuente de cáncer colorrectal (CCR) y de cáncer de endometrio hereditarios (1-3% y 3-5%, respectivamente). Su prevalencia estimada es 1:440 y su herencia autosómica dominante. Se debe a mutaciones germinales en heterocigosis en *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* (reparadores de los errores de tipo apareamiento del ADN *mismatch repair*, MMR), y a deleciones del gen *EPCAM* (se localiza previo al promotor del gen *MSH2*, silenciando su expresión). Los tumores presentan inestabilidad de microsatélites (IMS) que son secuencias repetitivas de bases en el ADN. El riesgo de CCR varía según sexo y gen mutado. En hombres con mutaciones en *MLH1* y *MSH2* es 27-74% y en mujeres es 22-53%. En mutaciones en *MSH6* para hombres es 22% y para mujeres 10%. En mutaciones en *PMS2* para hombres es 20% y para mujeres 15%. La lesión precursora es un adenoma con alto grado de displasia que evoluciona a carcinoma en menos tiempo que los casos esporádicos (3 vs 10-15 años), de localización preferente en colon derecho (60-80% frente al 30% en los tumores esporádicos) y son frecuentes tumores sincrónicos y metacrónicos. Presentan además elevado riesgo de otros tumores: cáncer de endometrio (14-54% para *MLH1* y *MSH2*, 17-71% para *MSH6*, y 15% para *PMS2*), de urotelio (0,2-25%, especialmente en mutación en *MSH2*), de ovario (4-20%), de estómago (0,2-13%), de intestino delgado (0,4-12%), de vías biliares (0,02-4%), glioblastomas (1-4%), de adenomas y carcinomas sebáceos de la piel (1-9%), y de páncreas (0,4-4%). Los individuos con mutaciones bialélicas, en homocigosis o en heterocigosis, desarrollan el Síndrome de Deficiencia Constitucional MMR, caracterizado por la presencia de manchas café con leche, CCR y otros cánceres del SL en infancia y adolescencia, junto con oligopoliposis intestinal (delgado, colon), tumores SNC y neoplasias hematológicas⁶.

4.1.2. Diagnóstico

Hay unos criterios clínicos de sospecha, Criterios de Ámsterdam y Criterios de Bethesda.

Criterios de Ámsterdam II (se deben cumplir todos).

1. Al menos tres familiares afectados de CCR o con un cáncer asociado al SL: CE, gástrico, ovario, SNC, intestino delgado, uréter o pelvis renal. Uno de los afectados deberá ser familiar de primer grado de los otros dos.
2. Al menos dos generaciones sucesivas deben estar afectadas.
3. Al menos un tumor deberá ser diagnosticado antes de los 50 años de edad.
4. La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) debe de ser excluida.

Sensibilidad del 22% y especificidad del 98% para el diagnóstico de SL

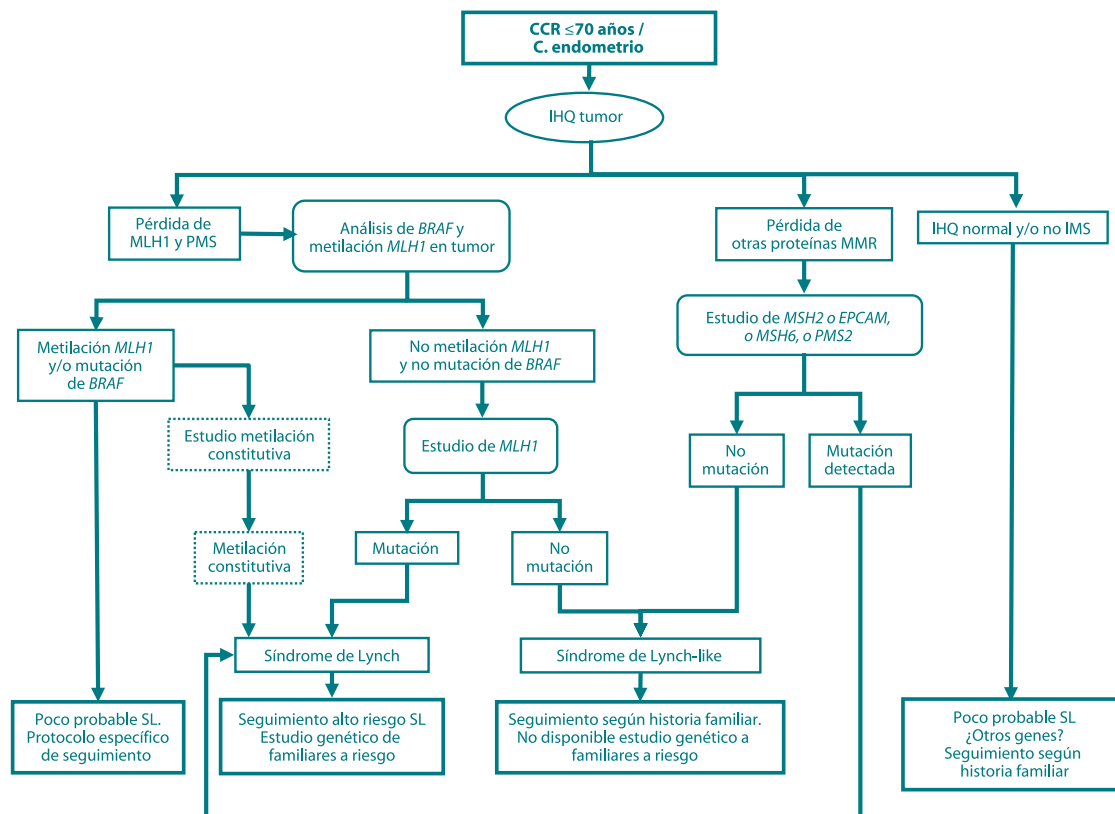
Criterios de Bethesda revisados (un solo criterio es suficiente)

1. CCR diagnosticado en un paciente de < 50 años de edad.
2. Presencia de CCR sincrónico o metacrónico, o de otros tumores relacionados con el SL, independientemente de la edad.
3. CCR con característica histológica sugestiva de IMS alta en un paciente de < 60 años de edad.
4. Paciente con CCR y un familiar de primer grado con un tumor relacionado con el SL, uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años.
5. Paciente con CCR con dos o más familiares de primer o segundo grado con un tumor relacionado con el SL, independientemente de la edad.

Sensibilidad del 82% y especificidad del 77% para el diagnóstico de SL

Por otro lado, hay modelos matemáticos que calculan la probabilidad de encontrar una mutación como MMRpredict, MMRpro, y PREMM_{1,2,6'}, pero el análisis del tumor es el método diagnóstico fundamental^{6,7}. El estudio en el tumor por inmunohistoquímica (IHQ) de las proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 puede detectar su pérdida de expresión y dirigir el estudio genético (sensibilidad 83%, especificidad 89%). También se puede estudiar la IMS (sensibilidad 85%, especificidad 90%). Los tumores colorrectales o de endometrio que presentan IMS o pérdida de expresión de MLH1 pueden tener un origen esporádico (hasta el 12% de todos los CCR presentan IMS), debido a hipermetilación epigenética del promotor de *MLH1*, o por mutación en el gen *BRAF*. Excepcionalmente puede deberse a metilación constitutiva, que se debe descartar. También puede ocurrir por mutaciones bialélicas somáticas de los genes MMR⁷. Numerosos estudios han realizado análisis comparativo de coste eficacia del cribado universal de los tumores del SL vs el cribado con criterios clínicos⁸. Se recomienda el cribado universal de todos los CCR < 70 años y de todos los cánceres de endometrio mediante IHQ de las proteínas MMR y/o IMS^{6,7,9,10} (OCEBM 2b/B). El diagnóstico genético se establece por detección de una mutación germinal en heterocigosis en alguno de los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM* (deleción).

Algoritmo diagnóstico del Síndrome de Lynch:



4.1.3. Recomendaciones de cribado de tumores

- Colon: colonoscopia cada 1-2 años, desde los 25 años†, y anual partir de los 40 años. En portadores de mutación en *MSH6* colonoscopia cada 2-3 años desde los 30-35 años*. En portadores de mutación en *PMS2* colonoscopia cada 2-3 años desde los 35-40 años*^{6,7,9,10} (OCEBM 2b/B).

† o 5 años antes del caso más joven de la familia

* o 10 años antes del caso más joven en la familia

- Endometrio y ovario, mujeres: ecografía transvaginal y aspirado endometrial, con determinación de CA-125 opcional, anual desde los 30-35 años^{6,7,9,10} (OCEBM 3a/B).
- Cáncer estómago, si hay agregación familiar: gastroduodenoscopia cada 3-5 años desde los 30-35 años. Tratamiento de infección *H. Pylori* si se detecta^{6,7,9,10} (OCEBM 4/C).
- Tracto urinario, si hay agregación familiar: citologías de orina y ecografía renal cada 1-2 años desde los 25-30 años^{6,7,9,10} (OCEBM 4/C).

No existe suficiente evidencia para recomendar cribado de otros cánceres.

4.1.4. Cirugías reductoras de riesgo

Se debe ofrecer la posibilidad de histerectomía y salpingooforectomía bilateral profiláctica a mujeres que han completado su deseo de descendencia, a los 40 años, especialmente en casos de mutación en *MSH6*, *MLH1*, y *MSH2*^{76,7,9,10} (OCEBM 4/C).

En caso de CCR o pólipo no extirpable por colonoscopia se puede ofrecer colectomía total con anastomosis ileorrectal. Cirugía menos extensa puede considerarse en pacientes mayores de 60-65 años^{6,7,9,10} (OCEBM 3/C).

4.1.5. Quimioprevención

El estudio aleatorizado CAPP2 mostró reducción de incidencia de CCR y otros tumores en pacientes que tomaron aspirina (600 mg/día) vs placebo durante al menos dos años. Puede discutirse con el paciente la opción de tomar aspirina a dosis baja, con sus riesgos y beneficios^{6,7,9,10} (OCEBM 2b/B).

4.1.6. Hábitos de vida

El tabaco, la obesidad y un IMC alto aumentan el riesgo de desarrollo de adenomas y CCR en pacientes con SL, por lo que se debe advertir e insistir a los pacientes en abandonar el hábito tabáquico y controlar el peso^{6,7} (OCEBM 3b/C).

4.2. Poliposis adenomatosa familiar

4.2.1. Descripción

La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) ocasiona el 1% de los CCR. Es la segunda causa de predisposición hereditaria a CCR, con incidencia 1:10.000-20.000, herencia autosómica dominante y penetrancia >95%. Está causado por mutaciones en *APC*. Un 30% son mutaciones *de novo*. Se produce hiperproliferación de la mucosa gastrointestinal, con creciente número de pólipos adenomatosos en colon y algo menos en el resto. Se ha observado en pólipos sobreexpresión de cicloxigenasa 2 y que su inhibición mediante AINEs reduce la incidencia y recurrencia. Suelen aparecer al final de la 1ª o inicios de la 2ª década de la vida, son sintomáticos en la 3ª y degeneran en CCR a partir de 4ª década en casi el 100% de los sujetos no tratados (edad media 39 años). En función del nº de pólipos en colon existen dos variedades: forma clásica (>100), y forma atenuada (entre 20-100) que es de aparición más tardía (edad media 20 años) y desarrollo de CCR a edad media de 55 años. Otras manifestaciones: osteomas (mandíbula y cráneo), dientes supernumerarios, quistes epidérmicos y fibromas, tumores desmoides, adenomas de intestino delgado (se malignizan el 4-12%, especialmente en la región periampular, siendo la segunda causa de muerte en pacientes colectomizados), pólipos gástricos de glándulas fúndicas, cáncer gástrico (0.5%), cáncer pancreático (2%), tumores embrionarios (hepatoblastoma infantil 1.6%, meduloblastoma <1%), tumores de tiroides, carcinoma papilar de tiroides (2%), adenoma corticoadrenal, carcinoides, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (HCEPR). El Síndrome de Gardner es la PAF con osteomas, desmoides, quistes epidérmicos y anomalías dentales. El Síndrome de Turcot es la PAF con meduloblastoma, aunque también se denomina así a casos de SL con tumor cerebral (glioblastoma). Se ha descrito correlación genotipo-fenotipo^{11,12}.

4.2.2. Diagnóstico

La presencia de > 10 pólipos adenomatosos de colon con/sin historia familiar de pólipos adenomatosos, o con alguna de las manifestaciones extracolónicas, debe hacer sospechar este cuadro. El diagnóstico se establece mediante la identificación de una mutación germinal en heterocigosis en *APC*. Si no se detecta se debe valorar estudio de *MUTYH*^{9,10} (IDSA B).

4.2.3. Recomendaciones de cribado de tumores

- Colon:

PAF clásica: En sujetos con historia familiar sin mutación identificada sigmoidoscopia flexible bianual desde los 10-15 años hasta los 40 años, y cada 3-5 años hasta los 50 años si no hay pólipos. Si presentan pólipos, colonoscopia completa anual y actuar según número y características^{7,9,10} (OCBM 3b/B) (IDSA B).

PAF clásica: En sujetos con mutación identificada, sigmoidoscopia flexible cada 2 años desde los 10-15 años y se identifican pólipos realizar colonoscopia anual hasta cirugía^{7,9,10} (OCBM 3b/B).

PAF atenuada: Colonoscopia bianual empezando a los 18-20 años, y posteriormente según nº de pólipos^{7,9,10} (OCBM 3b/B) (IDSA B).

- Tracto digestivo superior: Gastroduodenoscopia y endoscopia de ampolla de Vater desde los 25-30 años, y seguimiento según Estadio de Spigelman (estadio 0 cada 4 años, estadio I cada 2-3 años, estadio II cada 1-3 años, estadio III cada 6-12 meses, estadio IV valoración quirúrgica)^{7,9,10} (OCBM 4/C) (IDSA C).
- Tumores Desmoides: exploración física anual, TC/RM abdominal cuando hay sospecha, o en los 1-3 años siguientes a colectomía, y después cada 5-10 años (NCCN 2A)¹⁰.
- Tiroides: ecografía anual desde de los 18 años^{9,10} (IDSA C).
- Hepatoblastoma: ecografía y determinación de alfa-fetoproteína cada 3-6 meses, hasta los 5 años de edad^{9,10} (IDSA C).

4.2.4. Cirugía reductora de riesgo

Colectomía total y anastomosis ileorrectal o proctocolectomía total y reservorio ileoanal, cuando no se puede hacer un control adecuado de los pólipos mediante endoscopia^{7,9,10} (OCBM 4/C) (IDSA C).

4.2.5. Quimioprevención

Mediante Sulindac o Celecoxib en pacientes sin enfermedad cardiovascular, y siempre siguiendo controles endoscópicos de los pólipos. No sustituye a la cirugía^{8,10,11} (OCBM 4/C) (IDSA C).

4.3. Poliposis adenomatosa ligada a MUTYH

4.3.1. Descripción y diagnóstico

La Poliposis Adenomatosa asociada a MUTYH (PAM) se debe a mutaciones bialélicas, homocigotas o heterocigotas, en *MUTYH*, y tiene herencia autosómica recesiva. Suele ser de forma atenuada, excepcionalmente forma clásica, y hasta un tercio de los pacientes presentan CCR, pero no poliposis. La edad media del diagnóstico es 45 años, y de CCR 50 años. Puede haber manifestaciones extracolónicas como en la PAF. Los portadores monoalélicos heterocigotos tienen 2-3 veces más riesgo de desarrollar CCR a edad similar que los casos esporádicos. Los pólipos pueden ser adenomatosos pero también hiperplásicos. El 64% de los CCR presentan una mutación somática característica en *KRAS*: c.34G>T en el codon 12. Se localizan preferentemente en colon proximal. Algunos pueden tener IMS. No se ha descrito correlación genotipo-fenotipo. En algunos individuos puede manifestarse como Síndrome de Pólipos Serrados¹².

Se sospecha en poliposis adenomatosa de colon con estudio de *APC* negativo. El diagnóstico se establece mediante la identificación de mutaciones germinales bialélicas en *MUTYH*. Hay dos mutaciones recurrentes presentes en el 1-2% de la población general: p.Tyr179Cys y p.Gly396Asp (en el 90% de los pacientes del mundo occidental y el 70% de origen caucásico con PAM). Tras su confirmación se debe ofrecer estudio a hermanos. Los hijos son portadores heterocigotos obligados (IDSA A)^{9,10}.

4.3.2. Recomendaciones de cribado de tumores

- Colon: Colonoscopia bianual empezando a los 18-20 años^{7,9,10} (OCBM 3b/B).
- Tracto digestivo superior: Gastroduodenoscopia y endoscopia de ampolla de Vater a partir de los 25-30 años, y seguimiento según Estadio de Spigelman (estadio 0 cada 4 años, estadio I cada 2-3 años, estadio II cada 1-3 años, estadio III cada 6-12 meses, estadio IV valoración quirúrgica)^{7,9,10} (OCBM 4/C).
- Tiroides: exploración anual con ecografía a partir de los 18 años^{7,9,10} (IDSA C).

4.2.3. Cirugía reductora de riesgo

Colectomía total con anastomosis ileorrectal o proctocolectomía total con reservorio ileoanal, cuando no se puede hacer un control adecuado de los pólipos mediante endoscopia^{7,9,10} (IDSA C) (OCBM 4/C).

4.2.5. Portadores heterocigotos

Se recomienda colonoscopia cada 5 años empezando a los 40 años, o 10 años antes del caso más joven en la familia^{7,9,10} (IDSA C) (OCBM 4/C).

4.4. Síndrome de Cowden

Junto con el Síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley y los Síndromes de Proteus y Proteus-like constituyen el Síndrome de Hamartomatosis Tumores PTEN. Se caracteriza por hamartomas múltiples y alto riesgo de tumores. Su prevalencia es 1:200.000, penetrancia cercana al 100%, y su herencia es autosómica dominante. Es causado por mutaciones en *PTEN*, pero también por hipermetilación del promotor de *KLLN* y mutaciones en *SDH*, *PIK3CA*, o *AKT1*. Las manifestaciones incluyen pólipos de colon (hamartomatosos, adenomas, hiperplásicos), macrocefalia, retraso mental, múltiples cánceres, queratosis palmo-plantar, tricoleomomas, fibromas, lipomas, tumores tiroideos, hemangiomas, y gangliocitoma displásico de cerebelo. Los riesgos de cánceres descritos son: 85% de mama, 35% de tiroides, 34% renal, 28% de endometrio, 9% CCR, 6% melanoma. Los pólipos intestinales son sintomáticos^{7,13}. Hay dos categorías de criterios diagnósticos de Síndrome de Cowden. Se considera indicativo de estudio en un paciente si cumple ≥ 3 criterios mayores (al menos uno debe ser macrocefalia, o Enfermedad de Lhermitte-Duclos, o hamartomas gastrointestinales), o bien 2 criterios mayores + 3 criterios menores^{7,33,14}. El diagnóstico se establece por identificación de una mutación germinal en heterocigosis en *PTEN*.

Criterios de estudio genético de Síndrome de Tumores Hamartomas PTEN (consenso NCCN):

- Individuo de familia con mutación en *PTEN* conocida.
- Individuo son S. Bannayan-Riley-Ruvalcaba.
- Enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto (LDD) o gangliocitoma cerebeloso displásico.

Criterios mayores:

- Cáncer de mama.
- Cáncer de endometrio.
- Cáncer de tiroides folicular.
- Hamartomas gastrointestinales (≥ 3).
- Enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto (LDD) o gangliocitoma cerebeloso displásico.
- Macrocefalia (circunferencia occipito-frontal $\geq$ percentil 97: 58 cm en mujer, 60 cm en hombre).
- Pigmentación macular en glándula peneana.
- Lesiones mucocutáneas múltiples: tricoleomomas (≥ 3 , al menos una biopsiada), queratosis acral (≥ 3 palmoplantares o pápulas acrales), neuromas mucocutáneos, papilomatosis oral múltiple (lengua, encías).

Criterios menores:

- Autismo.
- Cáncer de colon.
- Acantosis glucogénica de esófago (≥ 3).
- Lipomas (≥ 3).
- Retraso mental.
- Cáncer renal.
- Lipomatosis testicular.
- Cáncer de tiroides papilar.
- Patología tiroidea benigna (adenoma, bocio multinodular, tiroiditis).
- Retraso mental (CI < 75%)
- Malformaciones vasculares.

Las recomendaciones de cribado para los diferentes tumores son:

- Mama, en mujeres: RM mamaria y mamografía anual a partir de los 30-35 años* ^{7,14,16,17} (OCBM 2b/B).
* o 10 años antes del caso más joven en la familia
- Endometrio: ecografía transvaginal y aspirado endometrial a partir de los 30-35 años ^{7,14,17} (OCEBM 2b/B).
- Tiroides: ecografía tiroidea anual desde los 18 años ^{7,14} (OCBM 2b/B).
- Colon: colonoscopia desde los 35 años, o 5-10 años antes del caso más joven en la familia, cada 5 años o más frecuente según número y tipo de pólipos detectados ^{7,14} (OCBM 2b/B).
- Riñón: ecografía renal empezando a los 40 años, cada 1-2 años ^{7,14} (OCBM 2b/B).

Cirugías profilácticas: discutir las opciones de histerectomía tras completar deseos reproductivos ¹⁴ (NCCN 2A), y de mastectomía bilateral ^{14,16} (NCCN 2A).

4.5. Síndrome de Peutz-Jeghers

Se caracteriza por la presencia de pólipos gastrointestinales hamartomatosos de tipo Peutz-Jeghers y adenomas, con hiperpigmentación mucocutánea en máculas, y alto riesgo de desarrollar cánceres (18 veces más que la población general). Tiene prevalencia de 1:120.000, y penetrancia cercana al 100%. Su herencia es autosómica dominante, debido a mutaciones germinales en *STK11*. Los pólipos pueden causar obstrucción y sangrado con anemia secundaria, más numerosos en yeyuno, seguido de íleon y de duodeno, y también pueden aparecer en estómago e intestino grueso. La edad mediana de diagnóstico es 10 años. Las máculas se localizan peri-orificios, en mucosas y dedos, aparecen en la infancia y pueden palidecer con la pubertad o edad adulta. Los riesgos de cánceres descritos son: 32-54% mama, 39% colon, 29% estómago, 13% intestino delgado, 11-36% páncreas, 21% ovario, 10% cérvix, 9% útero, 9% testículo y 7-17% pulmón. Son característicos tumores de los cordones sexuales con túbulos anulares, mucinosos de ovarios y de trompas de Falopio en mujeres, y tumores testiculares de las células de Sertoli en hombres. No hay correlación genotipo-fenotipo ^{7,15}. Se sospecha ante ≥ 2 de las siguientes características: **1.** Presencia de ≥ 2 pólipos hamartomatosos tipo Peutz-Jeghers en intestino delgado. **2.** Máculas de hiperpigmentación en la boca, labios, nariz, ojos, genitales o dedos. **3.** Historia familiar de SPJ ^{7,15}. El diagnóstico se establece mediante identificación de una mutación germinal en heterocigosis en *STK11*.

Se recomienda cribado de tumores:

- Mama en mujeres: RM mamaria anual desde los 25 años, y mamografía anual desde los 30 años ^{7,9,10,17} (OCEBM 4/C).
- Colon: colonoscopia basal a los 8 años, y si hay pólipos repetir cada 3 años; si no hay pólipos iniciar cribado a los 18 años y repetir cada 2-3 años. Desde los 50 años repetir cada 1-2 años ^{7,9,10,17} (OCEBM 3/B).
- Estómago: gastroduodenoscopia basal a los 8 años, y si hay pólipos repetir cada 3 años; si no hay pólipos iniciar cribado a los 18 años y repetir cada 2-3 años. A partir de los 50 años repetir cada 1-2 años ^{7,9,10,17} (OCEBM 3/B).
- Intestino delgado: video por cápsula endoscópica a los 8, si hay pólipos repetir cada 3 años, si no hay pólipos iniciar cribado a partir de los 18 años ^{7,9} (OCEBM 3/B).
- Páncreas: RM o ecografía endoscópica cada 1-2 años desde los 30-35 años ^{8,10,17} (OCEBM 4/C).
- Ovario, cérvix, útero: ecografía transvaginal, examen pélvico y citología anual desde los 18-20 años ^{7,9,10,17} (OCEBM 4/C).
- Testículos: examen testicular, y ecografía si anormalidad, anual desde los 10 años ^{7,9,10,17} (OCEBM 4/C).

4.6. Otros genes de predisposición a cáncer de colon

- Mutaciones en los dominios exonucleasa de las polimerasas ϵ , *POLE* (pólipos adenomatosos y CCR a edades tempranas) y δ , *POLD1* (CCR y cáncer endometrial) producen el Síndrome de Poliposis Adenomatosa asociada a Defectos de Polimerasas, de herencia autosómica dominante. Las recomendaciones de cribado son similares a SL ^{7,9}.
- Mutaciones en los genes *SMAD4* y *BMPR1A* producen el Síndrome de Poliposis Juvenil Familiar (pólipos gastrointestinales de tipo "juvenil" y hamartomatosos, CCR), de herencia autosómica dominante. Puede asociar anomalías congénitas como malrotación intestinal, alteraciones genitourinarias, y defectos cardíacos. El cribado es mediante colonoscopia anual desde la adolescencia y si no hay pólipos, cada 2-3 años ^{7,9}.

5. SÍNDROMES PREDISPOSICIÓN A CÁNCER DE MAMA

5.1. Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario

5.1.1. Descripción

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer. El 15-20% presentan agregación familiar, el 5-10% son hereditarios. El 7% de todos los cánceres de mama y el 11-15% de todos los cánceres epiteliales de ovario de alto grado son debidos a mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*, responsables del Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario, de herencia autosómica dominante y prevalencia 1:300 y 1:800 respectivamente. Como consecuencia se produce déficit de funcionamiento del sistema de reparación por recombinación homóloga del ADN. Se han descrito mutaciones en otros genes que participan en este sistema (*PALB2*, *CHEK2*, *BRIP1*, *ATM*, *RAD51C*, *RAD51D*), con manifestaciones clínicas similares, aunque menor penetrancia. En mujeres el riesgo de cáncer de mama es entre 45-85%, mayor frecuencia del tipo triple negativo, y de cáncer de ovario entre 11-63% (más en *BRCA1* que en *BRCA2*), con mayor riesgo de segundos primarios (a los 70 años hasta el 83% para *BRCA1*, y el 62% para *BRCA2*). Los hombres tienen riesgo aumentado de cáncer de mama (1,2% para *BRCA1* y 6-8% para *BRCA2*). Los datos varían según estudios y poblaciones, explicable por la presencia concurrente de factores modificadores de riesgo: mutaciones en genes de baja penetrancia, polimorfismos, estilos de vida o factores ambientales. También hay mayor riesgo de otros cánceres: próstata (8,6% para *BRCA1*, 20% para *BRCA2*), páncreas (1-3% para *BRCA1*, 2-7% para *BRCA2*), melanoma (*BRCA2*). Se han descrito otros, con riesgos absolutos pequeños: útero y cérvix, vías biliares, estómago o colon^{7,14,16,17}.

5.1.2. Diagnóstico

Se han establecido unos criterios clínicos que dan una probabilidad $\geq 10\%$ de detectar una mutación en estos genes, y que sientan la indicación de su estudio. El diagnóstico genético se establece por detección de una mutación germinal en heterocigosis en *BRCA1* o *BRCA2*^{7,16}.

Mutación conocida <i>BRCA1/2</i> en línea germinal en un familiar*
Familias con un caso
• Cáncer de mama ≤ 35 años (o ≤ 40 años en caso de familia no informativa)
• Cáncer de mama bilateral ≤ 40 años (al menos uno de los tumores)
• Cáncer de mama y cáncer epitelial de ovario en la misma paciente
• Cáncer de mama triple negativo ≤ 50 años, con o sin historia familiar
• Cáncer epitelial no mucinoso de ovario de alto grado (o trompa o primario peritoneal)
Familias con dos casos en familiares de primer grado**
• Dos casos de cáncer de mama ≤ 50 años
• Un caso con cáncer de mama bilateral y otro caso de cáncer de mama < 50 años
• Un caso de cáncer de mama y un caso de cáncer epitelial de ovario
• Un caso de cáncer de mama en hombre y un caso con cáncer de mama o cáncer epitelial de ovario.
Familias con tres o más casos, al menos dos familiares de primer grado, de cáncer de mama y/u ovario, o cáncer de páncreas o cáncer de próstata (Gleason > 7), diagnosticados a cualquier edad.

No considerar a los hombres al contabilizar el grado de parentesco.

*: En el caso que en una paciente se haya detectado una mutación *BRCA* a nivel somático, se investigará la mutación en línea germinal.

**: Familiares de primer grado son madres, hijas o hermanas

5.1.3. Recomendaciones de cribado de tumores

- Mamas mujer: Autoexploración mamaria mensual postmenstrual desde los 18-20 años^{7,14,16,17} (OCBM 5/D). Exploración mamaria por médico experto cada 6-12 meses desde los 25 años^{‡ 7,14,16,17} (OCBM 4/C). RM mamaria anual desde los 25 años, entre el día 7-15 del ciclo menstrual en mujer premenopáusica^{‡ 7,14,15,17} (OCBM 2a/B). Mamografías anuales desde los 30 años^{7,14,16,17} (OCBM 3b/B). Estas dos técnicas se pueden hacer sincrónicas o alternas cada 6 meses⁷ (OCBM 2a/B).
‡ o 5-10 años antes del caso más joven en la familia
- Ovarios: Hasta cirugía profiláctica, exploración ginecológica con ecografía transvaginal (preferiblemente en días 1-10 del ciclo en premenopausia) y CA 125 sérico (preferiblemente después del día 5 del ciclo en premenopausia) cada 6-12 meses desde los 30 años^{7,14,16,17} (OCBM 4/C).
- Próstata: mutación en BRCA2, examen prostático rectal y PSA sérico anual desde los 40 años^{7,14,16,17} (OCBM 4/C).
- Mamas hombre: autoexploración mensual y exploración por médico anual desde los 35 años, valorar mamografía basal a los 40 años si ginecomastia^{7,16} (OCBM 5/D).
- En otros tumores, según historia familiar: Melanoma (*BRCA2*) mediante examen de piel y de fondo de ojo. Páncreas (*BRCA2*) mediante ecografía endoscópica o RM pancreática anual desde los 50 años (o 10 años antes del caso más joven en la familia). Colon (*BRCA1*) con test SOH anual o colonoscopia cada 5 años desde los 40 años*^{7,14,16,17} (OCBM 5/D).
* o 10 años antes del caso más joven en la familia

5.1.4. Cirugías reductoras de riesgo

- Mamas: en mujeres sanas opción de mastectomía bilateral profiláctica reduce el riesgo en un 90%. Preferiblemente mediante técnica de mastectomía ahorradora de piel con o sin preservación del complejo areola-pezones con reconstrucción inmediata. En mujeres que ya han sido diagnosticadas de cáncer de mama opción de mastectomía contralateral profiláctica, o mastectomía bilateral en recién diagnosticadas. En mujeres con diagnóstico previo de cáncer de ovario la decisión de mastectomía dependerá del pronóstico de esta enfermedad^{7,14,16,17} (OCBM 2a/B). Opción de seguimiento posterior a la cirugía: con cáncer de mama previo RM anual. Si no lo ha habido, pero se ha preservado el pezón, RM o ecografía anual^{7,17} (OCBM 5/D).
- Ovarios: la salpingooforectomía bilateral reduce el riesgo de cáncer de ovario en un 80-90%, de cáncer de mama en un 50%, y reduce un 77% la mortalidad por todas las causas. Tras la cirugía persiste un riesgo residual entre 1-4,3% de carcinoma peritoneal primario. Se debe considerar la salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo entre los 35-40 años, una vez completados los deseos de reproducción. En portadoras de mutación en *BRCA2* que se hayan sometido a cirugía reductora de riesgo de mamas se puede retrasar hasta los 40-45 años^{7,14,16,17} (NE 1a/A).

5.1.5. Quimioprevención

- Cáncer de mama: no se ha demostrado beneficio de quimioprevención primaria. Se puede valorar y discutir con la paciente el uso de tamoxifeno^{7,14,16,17} (OCEBM 4/C).
- Cáncer de ovario: los anticonceptivos orales han demostrado un efecto protector reduciendo el riesgo en un 40-60%, aunque hay datos de que podrían aumentar el riesgo de cáncer de mama. Se puede considerar su uso durante los años reproductivos hasta realización de cirugía reductora de riesgo^{7,14,16,17} (OCEBM 2b/B).

5.1.6. Hábitos de vida

La lactancia materna, evitar la obesidad, limitar el consumo de alcohol y realizar ejercicio físico de forma habitual tienen efecto protector contra el cáncer de mama. Se recomienda evitar tratamiento hormonal sustitutivo para la menopausia^{7,17} (OCEBM 4/C).

5.2. Otros genes de predisposición a cáncer de mama

- Mutaciones en *TP53* producen el **Síndrome de Li-Fraumeni**, de herencia autosómica dominante, que predisponen a cáncer de mama en premenopausia, sarcomas de partes blandas, osteosarcoma, cáncer de colon, tumores de SNC, carcinoma adrenocortical, leucemias, melanomas, ya en la infancia y adolescencia. Los supervivientes tienen alto riesgo de desarrollar múltiples tumores. Se debe evitar las radiaciones terapéuticas y reducir las exploraciones radiológicas. Se recomienda cribado de tumores: RM mamaria anual desde los 20 años, mamografías anuales desde los 30 años, y discutir la opción de la mastectomía bilateral profiláctica^{14,16,17} (OCEBM 2b/B). Colonoscopia cada 5 años desde los 25 años (o 5 años antes del caso más joven en la familia). Examen neurológico y dermatológico anual, y considerar RM de cuerpo entero anual y hemograma cada 6 meses^{14,17} (OCEBM 2b/B).

- Mutaciones en *CDH1* causan el **Síndrome de Cáncer Gástrico Difuso Hereditario**, de herencia autosómica dominante. Hay alto riesgo de cáncer gástrico difuso (40-67% en hombre, 63-83% en mujer) y alto riesgo en mujer de cáncer lobulillar de mama (23-68%). Se recomienda gastroscopia cada 6-12 meses desde los 30 años, o 5 años antes que el caso más joven en la familia, hasta la realización de gastrectomía profiláctica, y en mujeres además mamografías y RM mamaria anual desde los 30 años^{14,17} (OCEBM 4/D).

6. SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU

Se caracteriza por hemangioblastomas en SNC, médula espinal y retina, quistes y cáncer células claras renales, feocromocitoma, quistes y tumores neuroendocrinos pancreáticos, tumor del saco endolinfático, y quistes de ligamento ancho o de epidídimo. Su incidencia estimada es 1:36.000, y está causado por mutaciones en *VHL*. Hay cuatro fenotipos: Tipo 1 con bajo riesgo de feocromocitoma (angioma de retina, hemangioblastoma de SNC, cáncer renal, quistes y tumor neuroendocrino pancreáticos). Tipo 2 con alto riesgo de feocromocitoma, subclasificado en 2A (feocromocitoma, angioma retina y hemangioblastoma de SNC, y bajo riesgo de cáncer renal), 2B (feocromocitoma, angioma retina y hemangioblastoma de SNC, quistes y tumor neuroendocrino pancreático, y alto riesgo de cáncer renal), y 2C (feocromocitoma). El diagnóstico se establece con la identificación de una mutación en heterocigosis en *VHL*.

Se recomienda desde el 1^{er} año de edad: examen neurológico, control de tensión arterial, examen oftalmológico, anual^{7,18} (OCEBM 5/D). De 4 a 14 años se añade: catecolaminas en plasma y orina anual, audiometría anual. Entre los 8 y 14 años una RM de SNC y una RM abdomen basales^{7,18} (OCEBM 5/D). Desde los 15 años se añade: RM cerebral, oído interno y medular cada 2 años, y ecografía/RM abdomen anual^{7,18} (OCEBM 5/D).

7. SÍNDROME DE NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES TIPO 2, MEN2

De patrón autosómico dominante y elevada penetrancia, se debe a mutaciones en el oncogen *RET*^{8,20}. Hay tres fenotipos: MEN2A (carcinoma medular de tiroides 90%, feocromocitoma 10-50%, hiperparatiroidismo 10-20% con/sin liquen cutáneo amiloide, enfermedad de Hirschsprung), MEN2B (carcinoma medular tiroides 100%, feocromocitoma 50%, neuromas mucosos e intestinales) y Carcinoma Medular de Tiroides Familiar (CMTF) (cáncer medular de tiroides 100%). El diagnóstico se establece por la identificación de una mutación en heterocigosis en el *RET*. Hay cuatro niveles de riesgo (muy alto, alto, moderado, bajo) según la localización de la mutación.

Se recomienda cribado: de tiroides mediante determinación de calcitonina anual, desde los 6 meses en MEN2B, entre los 3-5 años en MEN2A o CMTF, hasta tiroidectomía^{7,19} (OCEBM 4/C). De glándulas suprarrenales mediante determinación de catecolaminas en plasma y en orina de 24 horas, desde los 8 años en niveles muy alto, alto y codón 630, desde los 20 años en niveles bajo y moderado. Pruebas de imagen (RM, TC, PET, MIBG) si resultados elevados^{7,19} (OCEBM 4/C). De paratiroides mediante determinación de calcio y PTH anual en nivel alto y codón 630 desde los 8 años, en nivel moderado y bajo desde los 20 años^{7,19} (OCEBM 4/C).

Cirugía profiláctica mediante tiroidectomía. En nivel de riesgo bajo se puede retrasar después de los 5 años^{7,19} (OCEBM 1c/A). En nivel de riesgo moderado considerar a los 5 años^{7,19} (OCEBM 2b/B). En nivel riesgo alto realizar antes de los 5 años^{7,19} (OCEBM 4/C). En nivel de riesgo muy alto en 1^{er} año de vida^{7,19} (OCEBM 5/D).

8. SÍNDROME DE NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES TIPO 1, MEN1

8.1. Descripción

El síndrome MEN1, de herencia autosómica dominante, se debe a mutaciones en *MEN1*. La prevalencia es 2:100.000. El 10% son mutaciones *de novo*. Hay tres manifestaciones principales: tumores de paratiroides (hiperparatiroidismo 95% de los casos, por hiperplasia, adenomas múltiples o carcinoma), de páncreas (gastrinomas, insulinomas, glucagonomas, VIPomas y también tumores neuroendocrinos no funcionantes, 40-70%), y de hipófisis anterior (prolactinomas, tumores productores de GHRH, o adenomas no funcionantes, 30-40%), además de tumores carcinoides, tumores adrenocorticales, lipomas, meningiomas, y angiofibromas faciales. La penetrancia es prácticamente del 100% a los 50 años. Sin vigilancia ni tratamiento el 50% de los pacientes fallecen antes de los 50 años. En el 5-10% de los pacientes no se detecta mutación. No hay correlación genotipo-fenotipo. El diagnóstico genético directo a familiares se debe ofrecer a los 5 años de edad^{7,20,21} (OCEBM 4/C).

El diagnóstico es clínico en paciente con ≥ 2 de los 3 tumores principales (adenoma paratiroides, tumor endocrino pancreático o adenoma de la hipófisis), o paciente con uno de los tumores y un familiar de primer grado con Síndrome MEN1^{8,21}. Se establece mediante la identificación de una mutación germinal en heterocigosis en *MEN1*.

Se recomienda: Determinación de niveles séricos anuales de insulina, glucosa, prolactina y IGF-I desde los 5 años, de calcio y PTH desde los 8 años, de glucagón, péptido intestinal vasoactivo, polipéptido pancreático y cromogranina A antes de los 10 años, de gastrina desde los 20 años^{7,20,21} (OCEBM 4/C). RM craneal cada 3-5 años desde los 5 años^{7,20,21} (OCEBM 4/C). TAC o RM abdominal cada 1-3 años antes los 10 años^{7,20,21} (OCEBM 4/C). TAC o RM torácico cada 1-2 años desde los 15 años^{7,22,21} (OCEBM 4/C). Cirugía profiláctica: se recomienda paratiroidectomía subtotal, al menos 3,5 glándulas, o paratiroidectomía total. Se debe considerar la posibilidad de autotransplante. No existe un consenso sobre el momento más adecuado a realizarlo^{7,20,21} (OCEBM 4/C). Se recomienda realizar timectomía transcervical en el momento de la paratiroidectomía^{7,20,21} (OCEBM 4/C).

9. CONCLUSIONES FINALES

- El 5-10% de los cánceres son de causa hereditaria, debidos a mutaciones en genes de alta penetrancia de herencia habitualmente autosómica dominante. Mutaciones en genes de moderada y baja penetrancia podrían explicar la agregación familiar observada hasta en el 20-30% de los casos.
- El asesoramiento o consejo genético en cáncer tiene como objetivos informar al sujeto de una enfermedad que puede ser hereditaria, los estudios genéticos disponibles, su posible prevención y diagnóstico precoz, y ayudar en la toma de decisiones.
- Conocer las características clínicas del sujeto afecto y de sus familiares es fundamental para la identificación sindrómica y facilitar la estrategia del diagnóstico genético.
- En el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de las familias con predisposición genética a cáncer es fundamental la participación y colaboración de diferentes especialistas y profesionales sanitarios.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Tubbs A, Nussenzweig A. Endogenous DNA Damage as a Source of Genomic Instability in Cancer. *Cell*. 2017 Feb 9;168(4):644-656.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74.
3. Slavin TP, Niell-Swiler M, Solomon I, Nehoray B, Rybak C, Blazer KR, Weitzel JN. Clinical Application of Multigene Panels: Challenges of Next-Generation Counseling and Cancer Risk Management. *Front Oncol*. 2015 Sep 29;5:208.
4. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May;17(5):405-24.
5. Fletcher O, Houlston RS. Architecture of inherited susceptibility to common cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010 May;10(5):353-61.
6. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2014;147:502-526.
7. Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario de la Comunitat Valenciana. Tercera edición (en imprenta). Servicio de Promoción de la Salud y Prevención en el Entorno Sanitario. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Generalitat, 2017.
8. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality for Lynch syndrome in relatives. *Genet Med* 2009;11:35-41.
9. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. NCCN Guidelines Versión 2.2016. www.nccn.org/professionals/physician_gls/genetics_colon.pdf.
10. Guillén-Ponce C, Serrano R, Sánchez-Heras AB, Teulé A, Chirivella I, Martín T, et al. Clinical guideline SEOM: hereditary colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015; 17:962-71.
11. Jaspersion KW, Patel SG, Ahnen DJ. APC-Associated Polyposis Conditions. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. December 18, 1998; last updated February 2, 2017.
12. Nielsen M, Lynch H, Infante E, Brand R. MUTYH-associated polyposis *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. October 4, 2012; Last Update: September 24, 2015.
13. Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. November 29, 2001; Last Update: June 2, 2016.
14. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. NCCN Guidelines Versión 2.2017. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdg/genetics_screening.pdf
15. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. February 23, 2001; Last Update: July 14, 2016.
16. Llorca G, Chirivella I, Morales R, Serrano R, Sanchez AB, Teulé A, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015; 17:956-61.
17. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmaña J, Cardoso MJ, Gilbert F, Senkus E, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 27:v103-v110, 2016
18. Frantzen C, Klasson TD, Links TP, Giles RH. Von Hippel-Lindau Syndrome. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. May 17, 2000; Last Update: August 6, 2015.
19. Marquard J, Eng C. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. September 27, 1999; Last Update: June 25, 2015.
20. Giusti F, Marini F, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 2005 Aug 31 [updated 2015 Feb 12].
21. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR et al. Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2990-3011.

Escalas de Niveles de evidencia y grados de recomendación que aparecen:

GRADE

Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford (OCEBM)

NCCN

Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines (IDSA)

Capítulo 19.

ESTRATEGIAS EN PREVENCIÓN TERCIARIA Y CUATERNARIA

JUANA MARÍA CANO CANO

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica, H. General de Ciudad Real

1. INTRODUCCIÓN

La prevención terciaria va orientada a la prevención, diagnóstico precoz y resolución de la enfermedad, morbilidad o discapacidad como consecuencia del diagnóstico y tratamiento de un cáncer. Incluye no solo el mejor tratamiento en sí del cáncer sino también la rehabilitación integral del paciente, física y mental, con el fin de conseguir que el individuo, esté curado o no de su cáncer, tenga la mejor calidad de vida posible, sea útil y plenamente autosuficiente en la sociedad. La prevención cuaternaria es un concepto reciente que se refiere a la prevención del sobre-tratamiento, sobre-diagnóstico o iatrogenia ocasionada por los médicos, aun inintencionadamente, sobre los pacientes, al respeto por su autonomía y a obtener, en definitiva, una mayor humanización y ética en la relación médico-paciente, en su tratamiento y seguimiento¹. En la Figura 1 se describen la distintas opciones de prevención y la relación médico-paciente como base de las mismas; se puede observar cómo la prevención cuaternaria tendría impacto en todas las actividades de prevención, ya sea primaria, secundaria o terciaria.

2. ESTRATEGIAS EN PREVENCIÓN TERCIARIA

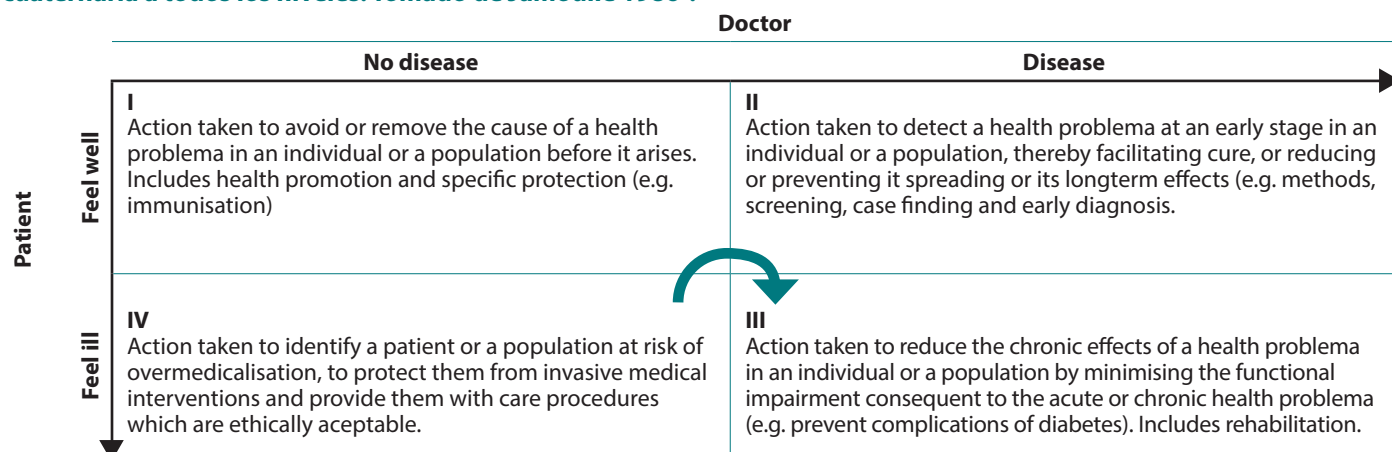
2.1. Tratamiento del cáncer

La prevención terciaria incluye el mejor tratamiento una vez diagnosticado un cáncer en sus distintos estadios, ya sea un tratamiento oncológico activo o solo el mejor tratamiento de soporte. El mejor tratamiento oncológico activo podrá consistir en cirugía, quimioterapia, radioterapia, tratamiento biológico o dirigido, inmunoterapia, hormonoterapia o radionúclidos. No es objeto de este manual la revisión del tratamiento de todos los tumores. El objetivo es conseguir la curación de la enfermedad, aumentar su supervivencia libre de recidiva o su progresión, y con el menor impacto posible en la calidad de vida del paciente, que incluso se puede mejorar. En cuanto al tratamiento de soporte en las distintas fases del cáncer incluye el tratamiento del dolor, emesis, anemia, enfermedad tromboembólica, mucositis y toxicidad digestiva, cardiotoxicidad, posible extravasación de fármacos, cuidados de los accesos venosos centrales, o neutropenia febril, entre otros^{3,4}.

2.2. Seguimiento del paciente con cáncer

Asimismo, forma parte de la prevención terciaria el seguimiento de los pacientes tratados por cáncer una vez finalizado el tratamiento, para detectar una recidiva o progresión tumoral, una secuela del tratamiento o incluso una segunda neoplasia primaria.

Figura 1. La relación médico-paciente como base de los cuatro tipos de prevención y el impacto de la prevención cuaternaria a todos los niveles. Tomado de Jamouille 1986².



Existen recomendaciones de seguimiento para los diferentes tumores según las guías clínicas de las distintas sociedades médicas, como ASCO, ESMO o SEOM. En general se recomienda, en los dos o tres primeros años tras el diagnóstico tumoral, visitas médicas para realizar una anamnesis y exploración física, diferentes estudios de imagen, mediante TC, RM o ecografía, y de laboratorio, cada tres o seis meses, y que a continuación se espaciarán hasta los cinco años, pudiéndose derivar en ese momento el seguimiento, realizado hasta entonces generalmente por el oncólogo, al médico de atención primaria y considerándose el paciente como curado de su cáncer. Según el tipo de cáncer tratado, el seguimiento podrá finalizar a los cinco años o incluso mantenerse más allá de los diez años, como es el caso de los sarcomas. En el seguimiento del paciente con cáncer tiene papel también la quimioprevención, sobre todo en cáncer de mama, próstata y colon, que pretende mediante agentes naturales, sintéticos o biológicos revertir, suprimir o prevenir las fases iniciales del proceso de carcinogénesis⁵. La quimioprevención puede ser no solo primaria (en individuos sanos o con determinados factores de riesgo) o secundaria (en pacientes con lesiones premalignas, como el uso de AINES en adenomas colorrectales), sino también terciaria para personas tratadas de cáncer y para prevenir recidivas o segundos tumores primarios.

2.3. Seguimiento del largo superviviente de cáncer

En los últimos años dado el aumento de la supervivencia de los pacientes tratados por cáncer, se ha dado y da cada vez más importancia al seguimiento de lo que se conoce como paciente largo superviviente, generalmente curado de su cáncer, y a la implicación de los médicos de atención primaria, una vez finalizado el seguimiento habitual⁶. Se estima que una de cada cinco personas de más de 65 años es superviviente de cáncer, siendo menores de 40 años solo el 5%. Se trata sobre todo de individuos con antecedente de cáncer de mama, próstata, colorrectal o melanoma.

Son objetivos generales del cuidado de los supervivientes de cáncer los siguientes^{7,8}:

- Prevención de la recurrencia o un nuevo cáncer y de otros efectos secundarios tardíos.
- Vigilancia y diagnóstico de la diseminación tumoral, recidiva o de una segunda neoplasia (2-30% de incidencia).
- Seguimiento de posibles alteraciones psicosociales o físicas tardías (38-50% de los casos).
- Actuación sobre consecuencias del cáncer o su tratamiento (problemas médicos, síntomas físicos, distrés psicológico, dificultades económicas o sociales).
- Coordinación entre la Atención Primaria y Especializada para garantizar una cobertura total de las necesidades de los supervivientes.
- Establecimiento de un plan de seguimiento individualizado para cada paciente, que incluya un resumen del tratamiento oncológico recibido, recomendaciones de seguimiento y vigilancia, información sobre las posibles necesidades relacionadas con los tratamientos recibidos y efectos secundarios tardíos, papel del oncólogo especialista y médico de atención primaria y vías de contacto o transferencia de pacientes si es preciso, y finalmente recomendaciones de estilos de vida saludables.

Tanto el médico de atención primaria como el oncólogo responsable del paciente deberán realizar un seguimiento, entre otros: a) del riesgo de segundas neoplasias (8.5% en pacientes curados de un primer cáncer, por predisposición genética o familiar, exposición ambiental, efectos mutagénicos de un tratamiento oncológico previo, y a tener presente sobre todo en pacientes con cáncer infantil o jóvenes), y b) de forma periódica, al menos una vez al año, del estado de salud general del paciente, su peso, estilos de vida de riesgo modificables (consumo de tabaco, alcohol), medicación, comorbilidades, historia familiar (que permita la detección de un riesgo familiar incrementado de cáncer o síndrome de predisposición hereditaria al cáncer), y factores psicosociales.

A modo de guión, se puede seguir el siguiente orden de detección y tratamiento de trastornos psicosociales o físicos en pacientes con cáncer en distintos momentos de su seguimiento:

- 1) Toxicidad cardíaca: a tener presente sobre todo en pacientes tratados previamente con antraciclinas (dosis mayor de 250 mg/m² o equivalente, variando la incidencia de un 9-50% si solo se tiene en cuenta una disminución asintomática de FEVI, a un 4-5% si se trata de aparición de insuficiencia cardíaca congestiva), terapia anti-Her2 (con necesidad de control periódico de la función cardíaca, hasta dos años o más tras la finalización del tratamiento), radioterapia, y que pueden tener factores de riesgo asociados como cardiopatía previa, hipertensión, dislipemia, diabetes, obesidad, tabaquismo, > 65 años, una FEVI basal en el límite bajo de la normalidad (en un 50-54% de pacientes)⁹. El 98% de los casos de cardiotoxicidad se presentan en el primer año tras el tratamiento y el manejo puede ser llevado a cabo por el propio médico de atención primaria o requerir el apoyo del cardiólogo, según el estadio o grado de gravedad de la insuficiencia cardíaca. Se están investigando el papel protector de los IECAs y beta-bloqueantes y diagnóstico de una serie de biomarcadores como troponina I, el péptido natriurético cerebral o neuregulina β.

- 2) Ansiedad, depresión: por distintos factores, por miedo a la recidiva, patología psiquiátrica de base, pueden influir factores sociales (más frecuente en personas solas, con conflictos familiares, con antecedentes de abuso de sustancias) y económicos (bajo nivel de ingresos, sin cobertura sanitaria, en desempleo), en los que un diagnóstico precoz (en ocasiones difícil y para el que no se disponen de herramientas específicas establecidas) y un tratamiento psicológico o psiquiátrico adecuados pueden ser de gran ayuda. Se estima que puede afectar al 30% de los supervivientes de cáncer, con un síndrome de estrés post-traumático hasta en un 38% de los casos. El tratamiento puede consistir en un abordaje no farmacológico (ejercicio físico de forma regular, que puede ser tan eficaz como los antidepresivos, psicoterapia, terapia cognitivo-conductual, y otras terapias alternativas como yoga, taichí, o mindfulness, con menor nivel de evidencia), o farmacológico (con ansiolíticos, benzodiacepinas, o antidepresivos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina). La tasa de suicidios en pacientes con cáncer es aproximadamente el doble de la población general (sobre todo en pacientes con cáncer de próstata, pulmón, páncreas, y cabeza y cuello)¹⁰. Existe un mayor riesgo si previamente hay historial de antecedentes de intento de autolisis, historia familiar, en varones, adolescentes tardíos o mayores de 55 años, con una pérdida reciente, con antecedente de depresión, y solteros. En su prevención no solo es importante el diagnóstico precoz del médico de atención primaria y especialista, sino también del entorno familiar y social del paciente.
- 3) Deterioro cognitivo: difícil de diagnosticar y multifactorial (por la propia enfermedad o el tratamiento, quimioterapia, hormonoterapia), más prevalente en pacientes tratados por tumores o metástasis cerebrales, que han recibido radioterapia craneal, y de mayor edad. Su incidencia varía entre un 19% y un 78% según los estudios, el tipo de cáncer de base, y afecta sobre todo los dominios de función ejecutiva, memoria y aprendizaje, atención y velocidad de procesamiento. Es necesario descartar y tratar problemas concomitantes que pueden contribuir, como efectos secundarios de la medicación habitual del paciente, problemas emocionales como la ansiedad o depresión, el dolor, la fatiga, trastornos del sueño, comorbilidades, o abuso de sustancias. Pueden ser útiles en su manejo la terapia ocupacional, la logopedia o neuropsicología, así como realizar ejercicio físico de forma regular. Se pueden emplear fármacos como el metilfenidato o modafinilo con poca evidencia sobre su eficacia.
- 4) Cansancio, astenia: la fatiga relacionada con el cáncer se define como una sensación persistente, discapacitante y subjetiva de cansancio físico, emocional y/o cognitivo en relación con el cáncer o su tratamiento, que no es proporcional al esfuerzo de la actividad física realizada y que interfiere con la función habitual de la persona. Es uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes en tratamiento activo (80% de los que reciben quimioterapia y/o radioterapia), que puede persistir durante meses o años a continuación (hasta en un 17-29% de los supervivientes de cáncer). Habrá que descartar otras causas favorecedoras como la anemia, los trastornos del sueño, nutricionales o emocionales. En su manejo se pueden emplear consejos dietéticos (control personal de los momentos de mayor astenia a lo largo del día de forma que se aprovechen aquéllos de mayor energía, establecer prioridades en las actividades, mantener un nivel de ejercicio físico, control del sueño), psicoestimulantes como el metilfenidato con precauciones, así como la acupuntura.
- 5) Menopausia precoz: y los síntomas relacionados con la misma, como pérdida de densidad ósea, riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, o ganancia de peso, entre otros. Se ha estudiado sobre todo en pacientes con cáncer de mama (grupo en que un 50-70% de las mujeres menores de 40 años experimentan algún síntoma como bochornos, sequedad vaginal o dispareunia). Es más frecuente cuando se emplean agentes alquilantes a dosis altas, platinos o etopósido en el tratamiento y en mujeres pre o perimenopáusicas. También es necesario considerar su prevalencia en varones que reciben o han recibido terapias antiandrógenas (50-80%). En su tratamiento se pueden emplear agentes hormonales (contraindicados en pacientes con antecedente de tumor hormonosensible y a emplear con precaución en aquéllas con un riesgo genético familiar incrementado), la combinación de estrógenos +/- progestágenos, y en varones, andrógenos, acetato de medroxiprogesterona o ciproterona; antidepresivos como venlafaxina, desvenlafaxina, paroxetina, escitalopram, anticomociales como gabapentina, pregabalina, o hipertensivos alfa-agonistas como la clonidina. Los tratamientos no farmacológicos incluyen ejercicio físico, acupuntura, cambios en el estilo de vida, regímenes para perder peso, yoga, hipnosis, o terapia cognitiva. Aunque será abordado en un siguiente apartado, diferentes estudios muestran que el 30-70% de las mujeres premenopáusicas tratadas por un cáncer de mama se convierten en peri o postmenopáusicas tras el tratamiento, por lo que si lo desean y es apropiado se pueden adoptar medidas de preservación de la fertilidad antes del tratamiento, no solo abordar el problema de la menopausia precoz.
- 6) Dolor: de distinto origen (por el mismo cáncer o como efecto secundario del tratamiento médico, radioterápico o quirúrgico recibido) y tipo (agudo, crónico, nociceptivo, somático, visceral, o neuropático). Casi la mitad de los pacientes con cáncer experimentan dolor en algún momento de su evolución, y más de un tercio de los largos supervivientes sufren dolor crónico, lo cual interfiere en su actividad, estado emocional, relaciones sociales y en definitiva empeora su calidad de vida. Su manejo puede ser complejo, según el origen multifactorial, y multidisciplinar, e incluir fármacos antidepresivos, anticomociales, analgésicos opioides y no opioides, anti-inflamatorios, miorrelajantes, bifosfonatos, terapia cognitivo-conductual y apoyo psicológico, hipnosis, técnicas intervencionistas por la Unidad del dolor, rehabilitación (por ejemplo, para tratamiento del linfedema), o neurocirugía.



- 7) Función sexual: se puede producir una alteración de la sexualidad en distintas esferas y por distintos motivos, tanto en varones como en mujeres, y a la que generalmente se da poca importancia en la consulta de oncología y atención primaria¹¹. El origen es multifactorial, estético por cirugía previa (como en el caso de la mastectomía), traumático como en la cirugía pélvica, por tratamientos hormonales recibidos, astenia, estrés emocional, depresión. En el tratamiento se pueden ver implicados múltiples especialistas como ginecólogos, urólogos, oncólogos, psicólogos, sexólogos, rehabilitadores o médicos de atención primaria. El abordaje es por tanto multidisciplinar e incluye fármacos como ansiolíticos, antidepresivos, lubricantes vaginales, estimulantes del deseo sexual o libido (andrógenos, bupropion, bupiriona), inhibidores de la fosfodiesterasa-5 para la disfunción eréctil, terapia física pélvica, o vibradores. Asimismo, se recomiendan cambios de estilo de vida en varones como dejar de fumar, perder peso, realizar ejercicio físico y evitar el excesivo consumo de alcohol.
- 8) Trastornos del sueño: insomnio o hipersomnia. Afecta al 30-50% de los pacientes con cáncer y supervivientes. Puede estar en relación con trastornos emocionales como la depresión o ansiedad, y es necesario descartar y tratar situaciones concomitantes favorecedoras como el abuso de alcohol u otras sustancias, la obesidad, disfunción cardíaca, trastornos respiratorios, endocrinos, anemia, alteración del ritmo circadiano del sueño, el síndrome de piernas inquietas. En su manejo puede ser necesaria la ayuda de un especialista del sueño (en síntomas refractarios, de más de tres meses, o crónicos), medidas de higiene del sueño, terapia cognitivo-conductual, o tratamiento farmacológico (zolpidem, temazepam, doxepina, suvorexant).
- 9) Hábitos de vida saludables: recomendables a lo largo de todo el tratamiento y seguimiento de los pacientes con cáncer. Se sabe que un alto porcentaje (60-70%) de pacientes en seguimiento o supervivientes de cáncer persisten con estilos de vida tóxicos después del diagnóstico tumoral en lo que se refiere a tabaquismo, sobrepeso u obesidad, y falta de ejercicio físico entre otros¹². También es conocido que un estilo de vida saludable se relaciona con mejores resultados en salud y calidad de vida, así como en determinados tipos de cáncer con un riesgo reducido de recidiva y muerte (cáncer de colon, mama, ovario, próstata, cerebral y no microcítico de pulmón). Se pueden seguir las recomendaciones del Código Europeo contra el Cáncer ya comentadas. Es necesario insistir en evitar el sobrepeso y la obesidad, realizar ejercicio físico de forma diaria idealmente (o 150 minutos de ejercicio moderado o 75 minutos de ejercicio intenso a la semana, siempre adaptado a las características, comorbilidades o secuelas de los pacientes), evitar el sedentarismo, comer una dieta rica en verduras, frutas y fibra y pobre en azúcares y grasas, limitar el consumo de carne roja y evitar las carnes procesadas, restringir el consumo de alcohol (a una bebida al día en las mujeres y a dos bebidas en los varones, y en algunos tumores como el de hígado, riñón, cabeza y cuello, o esófago, incluso abstenerse totalmente), no fumar, protegerse adecuadamente del sol (con factor de protección solar mínimo de 30), y seguir las medidas de diagnóstico precoz de cáncer de mama, cérvix, colon, próstata o pulmón implantadas por la administración correspondiente¹³.
- 10) Vacunación, Inmunización: es importante recordar a nuestros pacientes en tratamiento activo, paliativo o en seguimiento la recomendación de la vacuna anual para la gripe estacional¹⁴. Si es posible se realizará la vacunación al menos dos semanas antes del inicio de la quimioterapia, y si el paciente ya está recibiendo tratamiento, la vacuna debe administrarse cuando el recuento leucocitario se haya recuperado (al menos 1000/mm³) y en el momento más alejado de la última dosis de quimioterapia (antes de la siguiente), no recomendándose la administración simultánea. Tras finalizar la quimioterapia se recomienda demorar la vacunación entre uno y dos meses y en todo caso hasta que el recuento leucocitario se haya recuperado. Asimismo, es obvio que también se recomienda la vacuna al personal sanitario que trata a pacientes oncológicos y a su entorno social y familiar. Se consideran factores de riesgo para una mayor incidencia de infecciones, además de haber recibido quimioterapia, estar esplenectomizado, recibir anticuerpos monoclonales como rituximab o alemtuzumab, radioterapia previa, corticoterapia, trasplante de células hematopoyéticas, o historial de transfusiones sanguíneas. Se recomiendan asimismo la vacuna anti-neumocócica (con VCN13 y VNP23) y la vacuna del papiloma humano en aquellos que no hayan sido vacunados previamente entre los 11 y 26 años de edad¹⁵. En general, se recomienda la vacunación al menos 10-14 días antes de iniciar el tratamiento (preferible 4-6 semanas) o 3 meses tras completar el tratamiento quimioterápico o radioterápico, o 6 meses tras un trasplante de células hematopoyéticas.

2.4. Estrategias en preservación de la fertilidad

Una de las estrategias de prevención terciaria consiste en pacientes jóvenes en la preservación de fertilidad que puede ser mermada por el tratamiento oncológico recibido¹⁶. Como consecuencia de los avances en el tratamiento del cáncer, la supervivencia global de los adolescentes y pacientes jóvenes a los 5 años es actualmente del 80-87%; serán sobre todo supervivientes de leucemias, linfomas, tumores cerebrales y del sistema nervioso central, embrionarios, sarcomas de partes blandas y hueso, o tumores testiculares. La infertilidad es un efecto secundario importante a largo plazo que se ha asociado a mayores niveles de estrés y al doble de depresión que en jóvenes de la población normal. La aparición de infertilidad es imprevisible y variable, por lo que es necesario discutir con los pacientes al inicio del tratamiento de la posibilidad de este efecto secundario y de las opciones de prevención¹⁷. Es necesario evaluar una serie de factores intrínsecos (consentimiento informado y deseo del paciente o sus familiares, evaluación del estadio puberal en varones o reserva ovárica en mujeres, el tipo de tumor, estadio y localización, el estado general del paciente y capacidad para adoptar medidas de preservación de fertilidad) y extrínsecos (opciones de tratamiento, radioterapia, cirugía, quimioterapia, dosis y localización, tiempo disponible

para el inicio del tratamiento y acceso a centros o unidades de reproducción asistida) para asignar un determinado nivel de riesgo de infertilidad. En las **Tablas 1 y 2** se clasifica el riesgo de infertilidad provocado por quimioterapia en mujeres y varones.

Tabla 1. Clasificación del riesgo de infertilidad producido por quimioterapia en mujeres.

Tratamiento quimioterápico	Nivel de riesgo
Trasplante de células hematopoiéticas Irradiación corporal total Irradiación de ovarios	Alto > 80
CAF, CMF, CEF x 6 ciclos 30-39 años AC x 4 > 40 años	Intermedio
ABVD, CHOP, CVP, AML, ALL, CAF, CMF, CEF x 6 ciclos < 30 años AC x 4 < 40 años	Bajo < 20%
Vincristina, Metotrexate, Fluorouracilo	Muy bajo o nulo
Tratamiento quimioterápico	Nivel de riesgo
Taxanos, Irinotecan, Oxaliplatino, anticuerpos monoclonales, TKIs	Desconocido

Abreviaturas: C, ciclofosfamida 600-1200 mg/m²; A, adriamicina 25-60 mg/m²; F, fluorouracilo 600 mg/m²; E, epirubicina 60 mg/m²; M, metotrexate 40 mg/m²; B, bleomicina 10 U/m²; V, vinblastina 6 mg/m²; D, dacarbacina 375 mg/m²; V(O), vincristina 1.2 mg/m²-2 mg; P, prednisolona 40 mg/m²; H, hidroxidaunorubicina 50 mg/m²; TKI inhibidores de tirosín quinasa. Tomado de Zavras 2016¹⁷.

Tabla 2. Clasificación del riesgo de infertilidad por quimioterapia en varones.

Tratamiento quimioterápico	Efecto sobre el espermatozoides
Clorambucilo 1.4 g/m ² Ciclofosfamida 19 g/m ² Procarbina 4 g/m ² Melfalán 140 mg/m ² Cisplatino 500 mg/m ²	Azoospermia prolongada o definitiva
BCNU 1 g/m ² CCNU 500 mg/m ²	Azoospermia en la adultez si tratado antes de la pubertad
Busulfán 600 mg/m ² Ifosfamida 42 g/m ² BCNU 300 mg/m ² Mostaza nitrogenada	Probable azoospermia, habitualmente administrados junto con otros fármacos de alto riesgo y efecto aditivo
Doxorubicina 770 mg/m ² Tiotepa 400 mg/m ² Citarabina 1 g/m ² Vinblastina 50 g/m ² Vincristina 8 g/m ²	Cuando se emplean solos causan oligospermia temporal. Cuando se emplean con los anteriores pueden tener un efecto aditivo en producir azoospermia
Amsacrina, Bleomicina, Dacarbacina, Daunorubicina, Epirubicina, etopósido, fludarabina, fluorouracilo, 6-mercaptopurina, metotrexate, mitoxantrona, tioguanina	Cuando se emplean en regímenes convencionales producen solo oligospermia temporal. En combinación con agentes anteriores pueden tener efecto aditivo.

Los métodos establecidos de preservación de fertilidad en varones son criopreservación de semen, protección de testículos, transposición gonadal, y en mujeres, criopreservación de ovocitos o embriones, cirugía ginecológica conservadora y ooforopexia. En cuanto a los métodos aún en investigación, están en desarrollo la criopreservación de tejido testicular en varones y el empleo de análogos de GnRH, la criopreservación de tejido ovárico y el trasplante ortotópico, en mujeres. No obstante, un gran porcentaje de pacientes recuperan su fertilidad tras la finalización del tratamiento, recomendándose en general esperar entre 2-6-12 ó 24 meses para quedarse embarazada o procrear, según el tipo de cáncer y tratamiento recibido.

2.5. Estrategias específicas según tipo de cáncer

2.5.1. Cáncer de mama

Representan el colectivo más frecuente de supervivientes de cáncer (22%), sobre todo mayores de 65 años. Su seguimiento consiste en anamnesis y exploración física cada 3-12 meses durante los cinco primeros años y a continuación de forma anual, interrogar de forma periódica por la aparición de cáncer en la familia para descartar un síndrome de cáncer familiar, manejo del linfedema, mamografía cada 12 meses, en ausencia de signos clínicos o síntomas de sospecha de recidiva no se recomiendan de rutina análisis de laboratorio o pruebas de imagen, en mujeres en tratamiento con tamoxifeno y con útero se recomienda revisión ginecológica anual, en mujeres en tratamiento con inhibidores de la aromatasa o que hayan presentado una menopausia precoz se debe vigilar de forma anual o bianual su densidad mineral ósea y emplear bifosfonatos como denosumab (con examen odontológico previo) cada 6 meses y con suplementación de calcio y vitamina D, es necesario también fomentar la adherencia terapéutica en la toma de hormonoterapia adyuvante (quimioprevención), y los hábitos de vida saludables como mantener un peso ideal (IMC 20-25). En aquellas pacientes que han recibido tratamiento con antraciclinas (doxorubicina > 240 mg/m² y epirubicina > 360 mg/m²) según las guías europeas se recomienda vigilar la función cardíaca a los 4 y 10 años tras la finalización del tratamiento.

2.5.2. Cáncer de colon

El cáncer colorrectal fue el cáncer más diagnosticado en conjunto en España en el año 2015 (41.441 casos), siendo el segundo en varones tras el cáncer de próstata y en mujeres tras el cáncer de mama. Su supervivencia es mayor del 60% a los 5 años. En el seguimiento es primordial la realización de colonoscopia, a los 3-6 meses tras la cirugía si no fue completa previamente, al año de la cirugía, y a continuación cada 3-5 años según los hallazgos de pólipos. Se realizará anamnesis, exploración física y determinación del marcador tumoral CEA cada 3-6 meses durante 5 años, y una tomografía computarizada cada 3-6-12 meses en aquellos tumores de mayor riesgo de recidiva. Los pacientes supervivientes de cáncer colorrectal presentan peculiaridades como requerir cuidados de colostomía o ileostomía con sus posibles complicaciones (deterioro en la calidad de vida, impacto emocional, incontinencia, irritación cutánea, hernias, o hemorragia, hasta en un 50% de los pacientes), diarrea crónica, incontinencia de esfínteres (anal sobre todo), neuropatía por oxaliplatino (a considerar empleo de duloxetina si dolor), impotencia sexual (30% de los pacientes tratados por cáncer de recto), y osteoporosis y fracturas pélvicas (por radioterapia previa y relacionadas con déficit de vitamina D). En estos pacientes, al igual que en otros, hay que fomentar los estilos de vida saludables que se han demostrado relacionados con un menor riesgo de recidiva y mortalidad. En cuanto a la quimioprevención terciaria existen estudios sobre el posible beneficio de las estatinas en el aumento de la supervivencia global tras un diagnóstico de cáncer colorrectal, aunque en la práctica clínica habitual no se recomiendan¹⁸. Por lo que respecta al uso de aspirina la evidencia parece mayor¹⁹. El tratamiento con dosis bajas tras el diagnóstico parece disminuir el riesgo de recaída y aumentar la supervivencia, sobre todo, en tumores con mutación en *PIK3CA*, sin embargo, no está claro qué dosis es necesaria (75-160 mg/día) y por cuánto tiempo (5-10 años). En Estados Unidos el USPSTF recomienda la toma de aspirina a dosis bajas durante al menos 10 años en individuos de más de 50 años y con un riesgo $\geq$ 10% de enfermedad cardiovascular a los 10 años, si bien como prevención primaria.

2.5.3. Cáncer de próstata

Los supervivientes de cáncer de próstata representan el 20% de los largos supervivientes, sobre todo mayores de 70 años. El seguimiento consiste fundamentalmente en la determinación del marcador tumoral PSA cada 3-6-12 meses según el estadio tumoral. Son particularidades de estos pacientes el riesgo de disfunción eréctil, incontinencia de esfínteres y alteraciones intestinales como consecuencia de los tratamientos quirúrgico y radioterápico, y los derivados de la terapia de deprivación androgénica (osteoporosis, obesidad, diabetes, dislipemia, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, depresión, bochornos). Las recomendaciones europeas para la prevención de las complicaciones de la osteoporosis consisten, para los pacientes en tratamiento hormonal, en una determinación basal de la densidad mineral ósea: si el T-score es > -2.0 y no existen otros factores de riesgo como edad > 65 años, tabaquismo, IMC < 24, historial de fracturas o corticoterapia de más de 6 meses, se recomienda ejercicio físico y toma de calcio (1500 mg/día) y vitamina D (1000-2000 UI/día), con monitorización de la densidad mineral ósea cada 1-2 años; si el T-score es < -2.0 o se asocian dos o más factores de riesgo, además de ejercicio físico y suplementos de calcio y vitamina D, se recomienda el empleo de bifosfonatos (denosumab 60 mg sc cada 6 meses, ácido zoledrónico 5 mg iv anual o alendronato 70 mg oral semanal) con monitorización de la densidad mineral ósea cada dos años. El tratamiento del resto de efectos secundarios de la deprivación androgénica no varía de la población general.

3. ESTRATEGIAS EN PREVENCIÓN CUATERNARIA

Son distintas las estrategias de prevención cuaternaria en cáncer, como el seguimiento de las recomendaciones de tratamiento y seguimiento de las guías clínicas de las diferentes sociedades científicas, como SEOM, ESMO o ASCO, las revisiones Cochrane, o la formación médica continuada, con el fin de proporcionar a los pacientes los mejores cuidados en todo momento con el mejor conocimiento y, sobre todo, con el fin de intentar no producir daño. Se debe llevar a cabo tanto en Atención Especializada como en Atención Primaria. Conlleva, aún de forma involuntaria, un importante componente subjetivo, de ansiedad, desconcierto, y proyección de los propios valores por parte del sanitario. El acceso a información en internet, cada vez más frecuente por parte de los pacientes, muchas veces errónea o incompleta, también hace complicado ejercer la prevención cuaternaria en cáncer, ya que a menudo se crean expectativas falsas y se enrarece la relación de confianza médico-paciente. Por tanto, se requiere un respeto por la autonomía del paciente, por ejemplo, cuando rechaza un tratamiento que nosotros creemos el más adecuado en base a nuestros conocimientos. Forman parte de la prevención cuaternaria los Comités de Ética Asistencial (órgano de deliberación sobre conflictos éticos en el ámbito sanitario que está al servicio de profesionales sanitarios y usuarios), a los que se recurre poco lamentablemente en general, y los Comités Éticos de Investigación Clínica.

Otro enfoque de la prevención cuaternaria es la prevención del sobre-diagnóstico y sobre-tratamiento. Malas prácticas serían por ejemplo ofrecer una determinación de PSA como diagnóstico precoz del cáncer de próstata a todos los varones de más de 75 años y con un intervalo siempre anual, con independencia de los niveles obtenidos (<1 ng/mL ó > 3 ng/mL)²⁰. Otra controversia es la suscitada por el screening de cáncer de mama, la edad de su comienzo e intervalo, y en definitiva el sobre-screening y el sobre-diagnóstico, máxime cuando se imponen criterios económicos o políticos y no sanitarios²¹. Mucho se discute del sobre-tratamiento de los pacientes oncológicos en sus últimos 30-15 días de vida, que generalmente no aumenta la supervivencia y sí empeora su calidad de vida²². Se ha observado que esta práctica es más habitual cuando se trata de pacientes jóvenes, con tumores en principio más quimiosensibles, y, de forma preocupante, en hospitales grandes y universitarios, que influye sobre todo el oncólogo tratante, y que no se benefician de un ingreso en unidades de cuidados paliativos, entre otros cuidados de soporte. En cuanto a dichos cuidados paliativos, diferentes estudios demuestran que aquellos pacientes que se benefician de los mismos en una fase temprana de su enfermedad avanzada presentan una mejor calidad de vida y supervivencia global^{23,24}. Asimismo, forma parte de la prevención cuaternaria administrar a los pacientes tratamientos que realmente sean eficaces desde un punto de vista de coste-efectividad, sobre todo en el entorno en que nos movemos, y que no obedezcan solo a intereses comerciales. En este orden, la Sociedad Europea de Oncología Médica ha publicado una escala de beneficio clínico (ESMO-MCBS) como herramienta para ayudar a los profesionales sanitarios o autoridades administrativas a elegir entre aquellos tratamientos que más utilidad clínica pueden aportar a sus pacientes²⁵. Distingue dos contextos, el curativo y el paliativo, y no solo tiene en cuenta la magnitud del beneficio que se aporta en supervivencia libre de recidiva, progresión o global, sino también la calidad de vida medida, la toxicidad de grados 3 y 4, y el coste del fármaco.

4. CONCLUSIONES

Los conceptos y contenidos de las prevenciones terciaria y cuaternaria en cáncer no son tan conocidos como tales, como los de primaria y secundaria. Sin embargo, como hemos podido comprobar, los aplicamos siempre en nuestra práctica clínica diaria. En cualquier caso, son medidas muy variables y que permiten un abordaje integral del paciente con cáncer como las de prevención terciaria, y con un componente más subjetivo y de compromiso personal y ético como las de prevención cuaternaria, la cual se podría resumir como: "cuidados para el paciente y con el paciente".

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Kuehlein T, Sghedoni D, Visentin G, Gervas J, Jamouille M. Quaternary prevention: a task of the general practitioner. Prim Care [internet]. 2010. Available from: http://www.primary-care.ch/pdf_f/2010/2010-18/2010-18-368_ELPS_engl.pdf.
2. Jamouille M. The four duties of family doctors. Quaternary prevention: First, do no harm. The Hong Kong Practitioner 2014; 36: 46-49.
3. N. I. Cherny on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. Ann Oncol (2014) 25 (suppl_3): iii143-iii152.
4. D. Schrijvers, N. I. Cherny on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines on palliative care: advanced care planning. Ann Oncol (2014) 25 (suppl_3): iii138-iii142.
5. Steward WP, Brown K. Cancer chemoprevention: a rapidly evolving field. Br J Cancer. 2013 Jul 9; 109(1): 1-7.
6. Plan Integral de Atención a los Largos Supervivientes de Cáncer. Editado por Sociedad Española de Oncología Médica. ISBN: 978-84-695-8843-7.
7. Mayer DK, Nekhlyudov L, Snyder CF, et al. American society of clinical oncology clinical expert statement on cancer survivorship care planning. J Oncol Pract 2014; 10: 345-351.
8. National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Guidelines Version 1.2017. Survivorship.
9. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. N Eng J Med 2016; 375: 1457-1467.
10. Anquiano L, Mayer DK, Piven ML, Rosenstein D. A literature review of suicide in cancer patients. Cancer Nurs 2012 Jul-Aug; 35(4): E14-26.
11. Hatzichristou D, Rosen RC, Derogatis LR, et al. Recommendations for the clinical evaluation of men and women with sexual dysfunction. J Sex Med 2010; 7: 337-348.
12. Cano JM, Murcia M, Pineda MD, et al. Changes in lifestyle in patients with previous diagnosis of colorectal or breast cancer. Eur J Can 2013; 49(S2): S321.
13. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. CA Cancer J Clin 2012; 62: 242-274.
14. Consenso de vacunación de los grupos de riesgo frente al virus de la gripe, Documento de consenso 2012 de las Sociedades Científicas Españolas, Consejo General de Enfermería y Grupo de Estudio de la Gripe.
15. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017. Rev Esp Quimioter 2017; 30(2): 142-168.
16. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013; 31: 2500-2510.
17. Zavras N, Siristatidis C, Siatelis A, Koumariou A. Fertility risk assessment and preservation in male and female prepuberal and adolescent cancer patients. Clin Med Insights Oncol 2016; 10: 49-57.
18. Cai H, Zhang G, Wang Z, et al. Relationship between the use of statins and patient survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015; 10: e0126944.
19. Elwood PC, Morgan G, Pickering JE, et al. Aspirin in the treatment of cancer: reductions in metastatic spread and in mortality: a systematic review and meta-analyses of published studies. PLoS One 2016; 11: e0152402.
20. Walter LC, Bertenthal D, Lindquist K, Konety BR. PSA Screening among elderly men with limited life expectancies. JAMA 2006; 296(19): 2336-2342.
21. Jorgensen KJ, Kalager M, Barratt A, et al. Overview of guidelines on breast screening: Why recommendations differ and what to do about it. The Breast 2017; 31: 261-269.
22. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, et al. Chemotherapy use, performance status, and quality of life at the end of life. JAMA Oncol. **2015 Sep; 1(6): 778-84.**
23. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2010; 363:733-742.
24. Salins N, Ramanjulu R, Patra L, et al. Integration of Early Specialist Palliative Care in Cancer Care and Patient Related Outcomes: A Critical Review of Evidence. Indian J Palliat Care 2016; 22(3): 252-257.
25. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol (2015) 26 (8): 1547-1573.

Capítulo 20.

IMPORTANCIA DEL SEGUIMIENTO EN SUPERVIVIENTES DE CÁNCER: PREVENCIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS

BEATRIZ PELÁEZ LORENZO

Médico Adjunto. Servicio de Oncología. H. Clínico U. de Valladolid.

SALVADOR SAURA GRAUMédico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. U. de Gran Canaria Dr. Negrín.
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.**QUIONIA PÉREZ ARNILLAS**

Médico Adjunto. Servicio de Oncología. H. Clínico U. de Valladolid.

1. RESUMEN

La población superviviente de cáncer está en continuo crecimiento y una de las complicaciones más graves y que mayor mortalidad provoca es el diagnóstico de una segunda neoplasia (SN). Su etiología es múltiple, si bien el mayor peso se atribuye a factores del huésped, ambientales y de estilo de vida, así como a los efectos a medio-largo plazo de los tratamientos empleados en el tratamiento de la primera neoplasia. Las medidas de prevención en este grupo no están claramente establecidas y la evidencia al respecto es escasa o ausente en muchos casos, basada en recomendaciones de expertos. Es fundamental derivar mayor atención hacia este colectivo, además de promover estudios que nos permitan establecer grupos de pacientes con mayor riesgo de SN y desarrollar estrategias específicas de prevención. De este modo podremos contribuir a una mayor supervivencia global del cáncer, una mejor calidad de vida de los pacientes que lo han afrontado y a una mejor gestión de los recursos disponibles.

2. INTRODUCCIÓN

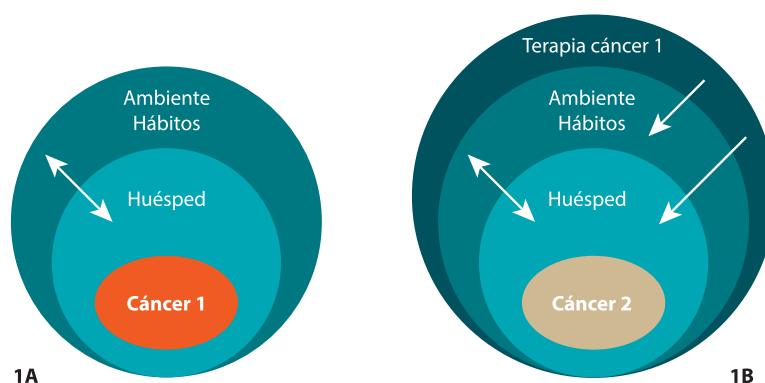
Una persona se considera superviviente de cáncer desde el momento del diagnóstico y a lo largo de su vida¹, es decir, en cualquiera de las etapas o estaciones que fueron descritas en 1985: aguda, extendida y permanente². La implantación progresiva de medidas preventivas y de diagnóstico precoz junto al avance en los tratamientos favorecen el aumento de la tasa de supervivencia global del cáncer, sobre todo a expensas de algunas neoplasias como las de mama, colon y próstata³. Una de las prioridades en el seguimiento y atención de este grupo de pacientes es la prevención de segundas o sucesivas neoplasias.

Definimos segunda neoplasia (SN) como la aparición de un nuevo tumor maligno cuyo origen es biológicamente independiente del primero⁴. En la actualidad las SN suponen alrededor del 17-19% de los nuevos diagnósticos de cáncer y se ha detectado un incremento progresivo en los últimos años^{5,6}. Constituyen un importante problema de salud pública, al tratarse de una de las causas más frecuente de muerte en la población de supervivientes⁵.

3. FACTORES DE RIESGO IMPLICADOS EN LAS SEGUNDAS NEOPLASIAS

Se han descrito múltiples factores implicados en el desarrollo de las SN y a su vez una compleja interacción entre ellos (**fig.1**), aunque el conocimiento actual aún es escaso⁷.

Figura 1. Etiología del cáncer primario (1A) y de las segundas neoplasias (1B). En la figura 1B se refleja la posible influencia de los tratamientos oncológicos previos, que a su vez interaccionan con el resto de factores del huésped y del entorno.



3.1. Factores del huésped

3.1.1. Factores genéticos

Solo alrededor de un 10% de neoplasias muestran agregación familiar o un marcado carácter hereditario⁸. La contribución de la genética al desarrollo de las SN es un tema muy complejo y no es el objetivo de esta revisión. Aquellos supervivientes portadores de alteraciones genéticas conocidas en línea germinal se agrupan en diversos síndromes hereditarios y tienen un riesgo adicional de cáncer (en el mismo órgano o en otra localización) que el resto de la población. Un ejemplo serían los síndromes de cáncer de mama y ovario hereditario o el síndrome de Lynch.

Además, los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han permitido establecer vinculación entre variantes de susceptibilidad genética de baja penetrancia y neoplasias asociadas a tratamiento. Un ejemplo serían algunas leucemias en pacientes con linfoma de Hodgkin tratados con radioterapia^{9,10}.

3.1.2. Edad

Más de un 60% de supervivientes en Estados Unidos son mayores de 65 años¹¹, cifra aún más elevada en Europa, al tratarse de sociedades más envejecidas. La mayoría de las SN se deben, en gran medida, al envejecimiento del individuo. Sin embargo, el grupo que presenta un mayor riesgo relativo de SN son los adolescentes y adultos jóvenes (<40 años) que sobreviven al cáncer más de allá de 5 años¹². En términos de exceso absoluto de riesgo (EAR), concepto que luego aclararemos, éste es el mayor de todos los grupos de edad.

3.1.3. Otros

Las alteraciones inmunitarias o la situación hormonal, son otros de los elementos que posiblemente tengan influencia en su desarrollo⁷.

- **Factores ambientales.** Las radiaciones ionizantes, los virus, ciertos contaminantes y algunos factores relacionados con exposición laboral o ambiental pueden estar también implicados en los segundos tumores primarios⁷. Sin embargo, no hay tanta evidencia como en el caso de los cánceres primarios¹³.
- **Estilo de vida y hábitos.** Se conoce que tanto el tabaco como el alcohol son los responsables del mayor número de casos de segundos tumores malignos, con un exceso absoluto de riesgo de más del 35%⁴. Los datos más sólidos y maduros son los relacionados con el consumo de tabaco y el diagnóstico posterior de SN tras cáncer de cabeza y cuello, de mama y linfoma de Hodgkin^{10,14,15}.

También la exposición solar, el sedentarismo, la dieta y la obesidad se han relacionado con su desarrollo, aunque la evidencia sobre su contribución a las SN en supervivientes es escasa y se extrapola del conocimiento en la población general¹³. Se necesitan, por tanto, más estudios metodológicamente bien diseñados que lo demuestren^{10,16}. Existen ejemplos de éstos, como los que relacionan el exceso de peso previo al diagnóstico de neoplasias de colon con un mayor número de segundos cánceres¹⁷.

3.4. Terapias para el tratamiento del cáncer

En general, la contribución de los tratamientos para el cáncer primario en el desarrollo de las SN es baja, con algunas excepciones. El conocimiento actual sobre su potencial carcinogénico se relaciona con las modalidades terapéuticas empleadas décadas atrás, pero son necesarios más datos sobre la contribución de las terapias más modernas. Es necesaria una investigación sólida en los supervivientes, que registre datos exhaustivos de dosis y campos de radiación, combinaciones de terapias, el empleo de múltiples fármacos, etc.⁹. Algunos factores anteriormente expuestos (edad, genética, tóxicos, etc.) actúan como modificadores del riesgo. Sobre esto es también prioritario realizar estudios que nos permitan establecer qué pacientes están más predispuestos a desarrollar un nuevo tumor primario y, de este modo, individualizar la prevención⁹.

3.4.1. Quimioterapia y tratamiento hormonal

Existen abundantes publicaciones que relacionan el uso de fármacos alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa II y platinos con las SN¹⁰. Es clásica la relación entre su empleo y el diagnóstico posterior de leucemias agudas, generalmente con un período de latencia de 5 a 8 años. También se han descrito tumores sólidos como los pulmonares, sarcomas, neoplasias digestivas o de vejiga en relación con los agentes alquilantes, en este caso más de 10 años después de la exposición. Es reconocida la asociación entre el uso de tamoxifeno en cáncer de mama y el diagnóstico posterior de cáncer de endometrio¹⁸.

3.4.2. Radioterapia

A pesar de ser la modalidad de tratamiento más directamente relacionada con las SN, solamente alrededor de un 8% de ellas se atribuyen específicamente a la radioterapia¹⁹. Los segundos tumores primarios que surgen tras este tratamiento lo hacen frecuentemente sobre las áreas irradiadas o vecinas, con periodos de latencia de al menos 5-10 años²⁰. Hay evidencia suficiente para establecer un riesgo elevado de SN tras radioterapia en linfoma de Hodgkin, cáncer de testículo, mama, neoplasias ginecológicas y pediátricas^{19,21,22}. La asociación clásica entre esta terapia y los segundos tumores primarios se estableció tras el uso de las antiguas técnicas que empleaban cobalto-60 sobre amplios campos. Desde los años 80, el uso progresivo de aceleradores lineales y de radioterapia tridimensional conformada ha permitido reducir el volumen de tejido sano expuesto a la radiación, por lo que previsiblemente el potencial carcinogénico sea menor. Sin embargo, los efectos a largo plazo de las nuevas modalidades como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o los protones, aún se desconocen. En el caso de la IMRT, la principal preocupación sobre el riesgo de SN es el posible incremento de la dosis global de radiación a los tejidos periféricos^{9,10,20}.

4. ESTRATEGIAS PREVENTIVAS EN SUPERVIVIENTES

La mayoría de recomendaciones preventivas en este colectivo no se basan en evidencias sólidas, sino en recomendaciones de expertos y representan una extensión de las recomendaciones poblacionales de prevención primaria del cáncer¹⁰. A pesar de la escasez de guías clínicas, es necesario individualizar el seguimiento de los supervivientes. La edad avanzada, la situación socio-familiar, las secuelas de la primera neoplasia, la comorbilidad, etc. son aspectos que deben modelar tanto el seguimiento como el abordaje preventivo. Además, se ha documentado riesgo de cáncer, aunque de pequeña magnitud, con algunas técnicas radiológicas, sobre todo los TC abdomino-pélvicos, realizados a edades medias (35-54 años) y, sobre todo, a mujeres²³. Debemos ser capaces de emplear las técnicas de imagen con criterio, evitando un uso excesivo no justificado.

4.1. Aproximación al asesoramiento del riesgo

Sería deseable identificar subgrupos de pacientes con mayor probabilidad de desarrollar SN en función de los factores descritos para poder establecer asesoramiento específico (seguimientos más precoces y/o exhaustivos, cirugías profilácticas, etc.). Una posibilidad sería desarrollar modelos de predicción de riesgo absoluto, similares a los existentes para individuos predispuestos a desarrollar una primera neoplasia, como el modelo de Gail para el cáncer de mama⁵.

Un grupo de pacientes que tiene mayor probabilidad de desarrollar una SN son los pertenecientes a los distintos síndromes hereditarios¹⁰. El seguimiento de los supervivientes es una oportunidad para el asesoramiento del riesgo genético. Debemos revisar periódicamente los criterios de derivación a las unidades de consejo genético. Tanto las actualizaciones de los propios criterios como el empleo de nuevos test genéticos o el diagnóstico de nuevos casos de cáncer en la familia, hemos de conocerlos para considerar remitir al superviviente a la unidad²⁴.

4.2. Medidas generales de prevención primaria

Debemos promover la deshabituación tabáquica y recomendar un consumo mínimo de alcohol entre los supervivientes. Sabemos que aquellos que continúan fumando tras el primer cáncer están más predispuestos a desarrollar una SN⁵. Del mismo modo, es conveniente promocionar hábitos de alimentación saludable e insistir en la importancia de mantener un peso adecuado, así como promover la realización de actividad física regular y mantenida¹⁰.

4.3. Medidas generales de prevención secundaria o cribado

Una medida a implementar en supervivientes es la adhesión a las guías de cribado de cáncer poblacionales¹⁰, aunque esta recomendación es motivo de controversia⁹. Lo cierto es que para algunas SN frecuentes (gástrico, pulmón, etc.) no se ha demostrado que exista un método de cribado útil. Se requiere más investigación que aclare la edad de inicio y fin de la prevención secundaria, la frecuencia y, sobre todo, si la adopción de esta medida entre los individuos que sobreviven a una neoplasia es capaz de reducir la mortalidad^{9,10}.

4.4. Quimioprevención

Esta práctica no se ha demostrado útil en líneas generales, salvo para situaciones concretas de prevención primaria del cáncer de mama en población general, pero no así para las SN, donde su uso se ha limitado a pacientes de muy alto riesgo⁵.

En los siguientes apartados analizaremos las SN derivadas de algunos cánceres y las posibles herramientas preventivas. En la **tabla 1** se propone un breve resumen de dicho análisis. Dado que abordar todas las patologías sería demasiado extenso, hemos seleccionado algunas de las que aportan un mayor número de supervivientes (mama, ginecológicas, colorrectales)²⁵, así como aquellas con elevada incidencia de segundos tumores primarios (cabeza y cuello, testiculares y linfoma de Hodgkin)⁴. No desarrollaremos la prevención de las SN que surgen en el mismo órgano, a pesar de que suponen el porcentaje más amplio en algún caso (mama, cabeza y cuello), debido a que comparten factores de riesgo con el primer cáncer y su cribado se solapa con el propio seguimiento para la detección de recurrencias.

Para describir la magnitud de riesgo de SN en supervivientes, empleamos los datos del SEER publicados por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos (NCI)⁴. Las herramientas de medida habitualmente empleadas son:

- Ratio observada/esperado (O/E), riesgo relativo (RR) o razón de incidencia estandarizada (SIR). Compara la tasa de incidencia de un evento con la tasa de incidencia basal en la población general de características comparables.
- Diferencia o exceso absoluto de riesgo (EAR). Expresa el exceso de neoplasias en la cohorte evaluada respecto a la población general por cada 10.000 personas en un año y se calcula: [casos observados-casos esperados] x 10.000/persona-año a riesgo. Se utiliza para medir la carga global de segundas y sucesivas neoplasias.

Tabla 1. SN tras diversos tipos de cáncer primario y propuesta de prevención.

Neoplasia primaria	AER ⁴	Factores de riesgo	SN asociadas	Prevención primaria	Cribado	Recordar
Mama	23 (71 en <40 años)	<40 años Genéticos (SH) Exceso de peso Estilo de vida Tabaco Radioterapia Tamoxifeno	Mama Pulmón Útero Colorrectal Ovario	Peso Ejercicio Dieta	Colorrectal Cérvix Pulmón*	Criterios CG
Cérvix	24	Tabaco VPH Radioterapia	Pulmón Orofaringe Ano-genitales Colorrectal	Eliminar tabaco	Colorrectal Mama	Seguimiento largo
Útero Ovario	- 1,18	Genéticos (SH) Hormonales Radioterapia	Mama Colorrectal Vejiga	Peso Ejercicio Dieta	Mama Colorrectal	Criterios CG
Colorrectal	13	Genéticos (SH) Estilo de vida	Colorrectal Otras digestivas Ginecológicas Mama	Peso Ejercicio Dieta	Mama Cérvix Próstata	Criterios CG
Cabeza y cuello	47-231**	Tabaco Alcohol VPH	Cabeza y cuello Pulmón Esófago	Eliminar tabaco/ alcohol	Pulmón*	
Testículo	21	≤20 años Radioterapia Radio-quimioterapia Quimioterapia	Pulmón Colon Vejiga Páncreas Gástrico	Eliminar tabaco Ejercicio Dieta	Colorrectal Próstata Pulmón*	Seguimiento largo
Linfoma de Hodgkin	49	<20 años (mama) Radioterapia Tabaco	Pulmón Mama Linfoma no Hodgkin	Eliminar tabaco Ejercicio Dieta	Mama Pulmón Colorrectal Cérvix Próstata	Seguimiento largo

En negrita aparecen los principales factores de riesgo. SN, segundas neoplasias. SH, síndromes hereditarios. CG, consejo genético. VPH, virus del papiloma humano. AER, exceso de riesgo absoluto o riesgo absoluto ([casos observados-casos esperados] x 10.000/persona-año a riesgo). *valorar individualizadamente **AER variable según localización del cáncer primario.

4.4. Prevención de SN tras cáncer de mama

La neoplasia de mama es la que aporta un mayor número de supervivientes y de ellos, cerca de la mitad son mayores de 65 años, un dato clave en la planificación del seguimiento²⁶. Hemos de tener en cuenta, a la hora de analizar los datos epidemiológicos, que el segundo tumor primario más frecuente tras un cáncer de mama es otro cáncer de mama (40%)⁴.

El exceso de riesgo de desarrollar una SN no mamaria es del 30% (O/E, 1,30) y del 18% si se incluyen los segundos primarios de mama (O/E, 1,18) según un estudio prospectivo de cohortes europeo con más de 10.000 pacientes con cáncer de mama seguidas durante 11 años²⁷. De acuerdo con lo analizado, los tumores sólidos más frecuentes son colorrectales, linfomas, melanomas, endometriales y renales. La edad, el índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo y los estadios avanzados constituyen los principales factores de riesgo.

El NCI informa que el riesgo global de SN es del 18% (AER, 23, O/E, 1,18), dato coincidente con el del estudio previo, y es máximo en mujeres con <40 años al diagnóstico del primario (AER, 71, O/E, 1,18). Excluyendo los segundos tumores primarios de mama (40% de casos), la máxima incidencia es para cáncer colorrectal, uterino y ovárico⁴. Según otra publicación, la radioterapia parece ser responsable únicamente de un 5-6% de los casos, fundamentalmente pulmonares, esofágicos, de tiroides y de partes blandas²¹. Por tanto, podemos concluir que el exceso de SN no mamarias en supervivientes de tumores malignos de mama ocurre con más frecuencia en mujeres jóvenes, se debe al estilo de vida/hábitos, a factores genéticos (considerar posibles síndromes hereditarios) y una pequeña proporción de casos a las terapias previas.

Prevención primaria. A continuación, se citan las principales recomendaciones de la Sociedad Americana del Cáncer (ACS), junto con los niveles de evidencia²⁶:

- En mujeres obesas o con sobrepeso, limitar el consumo de alimentos y/o bebidas muy calóricas (IA), incrementar la actividad física y promover un peso adecuado (III).
- Evitar el sedentarismo (III). Realizar al menos 150 minutos semanales de ejercicio aeróbico moderado o 75 minutos si es intenso (IA) y ejercicios de entrenamiento de fuerza y resistencia 2 veces por semana (IA).
- Consumir frutas y verduras de forma abundante (IA), reducir las grasas saturadas (III) y limitar el consumo de alcohol (0).
- Evitar el tabaco y remitir a las pacientes a los programas de deshabituación (I).

Cribado. Hemos de revisar periódicamente los criterios de derivación a la unidad de consejo genético. Aunque el riesgo de leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos es bajo, debemos vigilar posibles citopenias²⁸. Las guías anteriormente citadas proponen como prevención secundaria²⁶:

- Cribado poblacional. Además, en mujeres menopáusicas advertir de los signos y síntomas del cáncer de endometrio y realizar exploraciones ginecológicas periódicas en aquellas que estén o hayan estado recibiendo tamoxifeno.
- Cribado de neoplasia de pulmón. De forma individualizada se valorará en mujeres fumadoras o exfumadoras de 55 a 74 años, con un consumo ≥ 30 paquetes/año.

4.5. Prevención de SN tras cáncer de cérvix

Existe un incremento significativo de riesgo de SN en mujeres tratadas por cáncer de cérvix (AER, 24, O/E, 1,32)⁴. En su desarrollo influyen los hábitos, factores ambientales y tratamientos previos. Los principales factores implicados son la infección por VPH, con mayor frecuencia en estas mujeres de neoplasias de orofaringe y área ano-genital, y la adicción al tabaco²⁹. El 24% de segundos tumores malignos primarios tras una neoplasia de cérvix son pulmonares⁴.

En relación con la radioterapia empleada en el tratamiento, se ha observado una mayor incidencia de neoplasias colorrectales, vesicales y ginecológicas. El riesgo es mayor en pacientes jóvenes, <50 años y se mantiene durante varias décadas^{29,30}.

Prevención primaria. No hay recomendaciones al respecto. Es importante promover la deshabituación tabáquica.

Cribado. Poblacional, de mama y colorrectal. Exploraciones ginecológicas periódicas.

4.6. Prevención de SN tras cáncer de ovario y útero

El riesgo de segundos tumores primarios está significativamente incrementado tras el cáncer de ovario (AER, 15, O/E, 1,18)⁴. Tanto en supervivientes de cáncer de ovario como de útero, se han registrado con más frecuencia neoplasias de mama, colorrectales y de vejiga. Los factores relacionados con ellas son genéticos (síndromes como los de mama y ovario o el síndrome de Lynch), del estilo de vida (dieta y exceso de peso) y hormonales. Un 11% de casos de SN de útero se deben a la radioterapia³¹. El riesgo, aunque bajo, de leucemias observado en el cáncer de ovario parece relacionarse con el empleo de platino³².

Prevención primaria. Estilo de vida (control de peso y ejercicio físico).

Cribado. Poblacional de neoplasias de mama y colorrectales. Revisar periódicamente los criterios de derivación a la unidad de consejo genético.

4.7. Prevención de SN tras cáncer colorrectal

Como ocurre con el cáncer de mama, éste es un grupo cada vez más numeroso por los avances en diagnóstico precoz y tratamiento³³. La evidencia disponible apoya el seguimiento intensivo de estos supervivientes, aunque hemos de tener en cuenta la edad y la comorbilidad, al tratarse de un grupo en general añoso³⁴.

El incremento de riesgo de SN es significativo entre los individuos tratados por un cáncer de colon (AER, 13, O/E, 1,07), no así entre los de recto (O/E, 1)⁴. Tras un tumor maligno primario de colon, las neoplasias más frecuentes son digestivas (gástricas, de intestino delgado, de vías biliares, páncreas), de vías urinarias y ginecológicas, incluidas las de mama. Globalmente, el principal factor asociado es el estilo de vida (peso, sedentarismo, dieta). La obesidad en el momento del diagnóstico de esta patología incrementa el riesgo de SN relacionadas (mama postmenopáusica, renal, páncreas y esófago), así como la mortalidad derivada de ellas, según un reciente estudio¹⁷. También la influencia genética, sobre todo en pacientes jóvenes, es importante (síndromes hereditarios como el síndrome de Lynch, de Turcot o la poliposis adenomatosa familiar)⁵.

Prevención primaria. Consejos de control de peso, alimentación y ejercicio físico.

Cribado. Debemos revisar periódicamente los criterios de derivación a la unidad de consejo genético. Las principales recomendaciones de la ACS, junto con los niveles de evidencia, son³³:

- Cribado poblacional apropiado para género y edad (cérvix, mama y próstata) (2A).
- Cribado para cáncer endometrial en mujeres con síndrome de Lynch (2A).

4.8. Prevención de SN tras cáncer de cabeza y cuello

Las SN son muy frecuentes en este grupo (23%) y constituyen la principal causa de muerte no relacionada con el tumor primario. Las más frecuentes, después de las de cabeza y cuello, son las de pulmón y esófago³⁵. El riesgo es continuado en el tiempo y está relacionado con la exposición al tabaco tras la primera neoplasia y también al consumo de alcohol^{4,14}. El cáncer de pulmón es más frecuente en pacientes con tumores primarios de laringe o hipofaringe, mientras que las SN de cabeza y cuello son más habituales si el primario está en orofaringe o cavidad oral. En los supervivientes de neoplasias asociadas a VPH el riesgo no es tan elevado³⁶.

Prevención primaria. Abandono de tabaco y alcohol^{14,35}. En 2006 fue publicado un estudio de fase III de quimioprevención con isotretinoína que resultó negativo³⁷. Por tanto, esta práctica no se recomienda^{5,14}.

Cribado. Las guías de la ACS sobre seguimiento de estos supervivientes aconseja³⁵:

- Cribado poblacional (0).
- Cribado anual de cáncer de pulmón con TC a pacientes fumadores o exfumadores de ≥ 20 paquetes/año (2A, según las guías para cribado de cáncer de pulmón de NCCN³⁸).
- No existe indicación de cribado de neoplasia esofágica con TC ni con otras técnicas de imagen. Se educará al paciente en posibles síntomas relacionados.

4.9. Prevención de SN tras cáncer de testículo

El riesgo de desarrollar una SN es estadísticamente significativo en estos pacientes (AER, 21, O/E, 1,62)⁴ y se mantiene elevado hasta los 35 años de seguimiento, siendo ésta una de las principales causas de muerte en estos pacientes³⁹. Cuanto menor es la edad al diagnóstico (≤ 20 años), mayor es la probabilidad de desarrollar un segundo tumor primario. El riesgo es ligeramente mayor en seminomas. Lo más habitual es diagnosticar un tumor sólido, siendo los más frecuentes los de pulmón, colon, vejiga, páncreas y gástrico, aunque también se ha observado un exceso de neoplasias de esófago y mesoteliomas³⁹.

La radioterapia es el principal factor implicado, siendo éste el grupo de neoplasias en las que dicho tratamiento aporta el máximo exceso de riesgo de SN¹⁹. La combinación de radio y quimioterapia incrementan todavía más dicho riesgo³⁹.

Prevención primaria. No existen recomendaciones específicas, pero debemos prolongar los seguimientos e insistir en el abandono del tabaco.

Cribado. Poblacional, al menos para neoplasia colorrectal y de próstata.

4.10. Prevención de SN tras linfoma de Hodgkin

El exceso de riesgo de SN en supervivientes de linfoma de Hodgkin es uno de los más elevados, sobre todo en los pacientes que han recibido tratamiento combinado de radio-quimioterapia (AER, 65,3, O/E, 3,9)⁴⁰. Las SN suponen una de las complicaciones más graves y que más mortalidad provocan, con supervivencias a 5 años por debajo del 40%⁴¹. El cáncer de pulmón y el de mama son los más frecuentemente diagnosticados, y en gran medida están relacionados con los tratamientos previos, especialmente con la radioterapia²². También se observa un exceso de cáncer de colon, linfomas no-Hodgkin y leucemias. El riesgo se incrementa progresivamente a partir de los 5 años de seguimiento y permanece elevado más allá de los 35⁴². Por este motivo, el seguimiento en estos pacientes debe contemplarse a muy largo plazo. En la **tabla 2** se representan las principales segundas o sucesivas neoplasias asociadas y se resumen algunas medidas preventivas.

Tabla 2. Principales SN tras linfoma de Hodgkin y propuesta de prevención

SN	Factores de riesgo	Prevención primaria	Cribado
Linfoma no Hodgkin	*Tratamiento RT + QT *Tratamiento de rescate en las recidivas *Edad al diagnóstico: >30 años y varones	Estilo de vida	Poblacional Control de citopenias
Pulmón	Tratamiento RT + QT RT en tórax + tabaco tras la RT⁵ Tabaco	Eliminar tabaco (prioridad si RT)	Poblacional Si RT en tórax y fumador >30 paquetes-año: CT anual desde el 5º año de seguimiento
Mama	RT en tórax (>40 Gy)⁴² Edad al diagnóstico: <30 años (<20 años)	**Individualizadamente quimioprevención con tamoxifeno ⁴³	Poblacional Si RT tórax con <30 años: mamografía + RMN mamaria (o eco mamaria) anuales desde el 8º-10º año de seguimiento o a los 40 años (lo que antes ocurra) ^{44,45}

En negrita se describen los factores de máximo riesgo. RT, radioterapia. QT, quimioterapia. *Datos conflictivos **Controversia.

5. CONCLUSIONES

La creciente población de supervivientes de cáncer presenta un riesgo elevado de SN, hecho que debe hacernos reflexionar sobre:

- El origen multifactorial de las segundas y sucesivas neoplasias, con gran influencia de hábitos y estilo de vida y una pequeña contribución de las terapias previas.
- La necesidad de estrategias preventivas eficaces basadas en evidencia sólida. Es una prioridad identificar grupos de pacientes con riesgo elevado.
- La oportunidad que supone el seguimiento de los supervivientes para promover un estilo y entorno de vida sano, libre de tabaco y otros tóxicos.
- La importancia de revisar periódicamente los criterios de derivación a las unidades de consejo genético.
- La prioridad de invertir más recursos en investigación en este grupo de pacientes, tanto para conocer más acerca de la etiopatogenia y el manejo óptimo de las SN, como para detectar otras complicaciones que impactan en su calidad y expectativas de vida.

6. LECTURAS RECOMENDADAS

- Dr. Javier Espinosa y cols. Segundas neoplasias en el largo superviviente. En: Monográfico SEOM de Largos Supervivientes en Cáncer, 1ª parte. Madrid, 2012. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Pág. 71-82.
- Travis LB, Demark Wahnefried W, Allan JM, Wood ME, Ng AK. Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adult cancer survivors. Nat Rev Clin Oncol. 2013;10(5):289-301.
- Wood ME, Vogel V, Ng A, Foxhall L, Goodwin P, Travis LB. Second malignant neoplasms: assessment and strategies for risk reduction. J Clin Oncol. 2012;30(30):3734-3745.
- Morton LM, Swerdlow AJ, Schaapveld M, Ramadan S, Hodgson DC, Radford J, et al. Current knowledge and future research directions in treatment-related second primary malignancies. EJC Suppl. 2014;12(1):5-17.

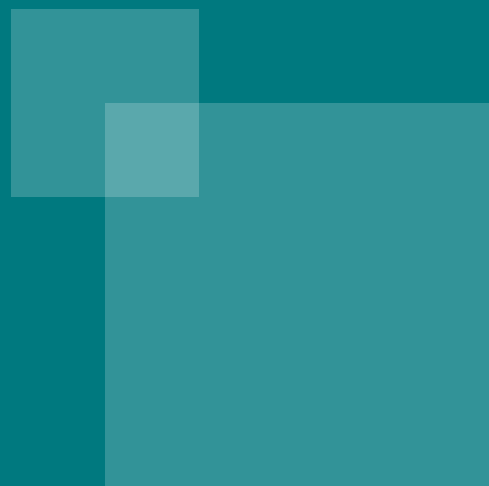
7. BIBLIOGRAFÍA

1. Hewitt M GS, Stovall E et al. From cancer patient to cancer survivor: Lost in transition. Washington DC: National Academies Press; 2006.
2. Mullan F. Seasons of survival: reflections of a physician with cancer. *N Engl J Med*. 1985;313(4):270-273.
3. Las cifras del Cáncer en España 2017: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2017.
4. Curtis RE FD, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, Tucker MA, Fraumeni JF, Jr. New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2001. Bethesda: National Cancer Institute, NIH Publ. No. 05-5302; 2006.
5. Wood ME, Vogel V, Ng A, Foxhall L, Goodwin P, Travis LB. Second malignant neoplasms: assessment and strategies for risk reduction. *J Clin Oncol*. 2012;30(30):3734-3745.
6. Morton L. The rising incidence of second cancers: patterns of occurrence and identification of risk factors for children and adults. In: (ASCO) ASCO. 2014 ASCO Educational Book 2014.
7. Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, et al. Cancer survivorship-genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(1):15-25.
8. Cáncer hereditario. Segunda ed. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2011.
9. Morton LM, Swerdlow AJ, Schaapveld M, et al. Current knowledge and future research directions in treatment-related second primary malignancies. *EJC Suppl*. 2014;12(1):5-17.
10. Travis LB, Demark Wahnefried W, Allan JM, Wood ME, Ng AK. Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adult cancer survivors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(5):289-301.
11. Valdivieso M, Kujawa AM, Jones T, Baker LH. Cancer survivors in the United States: a review of the literature and a call to action. *Int J Med Sci*. 2012;9(2):163-173.
12. Lee JS, DuBois SG, Coccia PF, Bleyer A, Olin RL, Goldsby RE. Increased risk of second malignant neoplasms in adolescents and young adults with cancer. *Cancer*. 2016;122(1):116-123.
13. WHO. The World Cancer Report 2014. Lyon (France) 2014.
14. Second primary malignancies in patients with head and neck cancers. <http://www.uptodate.com/contents/second-primary-malignancies-in-patients-with-head-and-neck-cancers>. Accessed April 2017.
15. Hill DA, Gilbert E, Dores GM, et al. Breast cancer risk following radiotherapy for Hodgkin lymphoma: modification by other risk factors. *Blood*. 2005;106(10):3358-3365.
16. Vrieling A, Kampman E. The role of body mass index, physical activity, and diet in colorectal cancer recurrence and survival: a review of the literature. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(3):471-490.
17. Gibson TM, Park Y, Robien K, et al. Body mass index and risk of second obesity-associated cancers after colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *J Clin Oncol*. 2014;32(35):4004-4011.
18. Swerdlow AJ, Jones ME. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(5):375-384.
19. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Kry SF, et al. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol*. 2011;12(4):353-360.
20. Travis LB, Ng AK, Allan JM, et al. Second malignant neoplasms and cardiovascular disease following radiotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(5):357-370.
21. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Gilbert E, et al. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br J Cancer*. 2010;102(1):220-226.
22. Ng AK, van Leeuwen FE. Hodgkin lymphoma: Late effects of treatment and guidelines for surveillance. *Semin Hematol*. 2016;53(3):209-215.
23. Berrington de Gonzalez A, Mahesh M, Kim KP, et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2071-2077.
24. Ruddy KJ, Risendal BC, Garber JE, Partridge AH. Cancer Survivorship Care: An Opportunity to Revisit Cancer Genetics. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):539-541.
25. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(4):252-271.
26. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):43-73.
27. Ricceri F, Fasanelli F, Giraudo MT, et al. Risk of second primary malignancies in women with breast cancer: Results from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2015;137(4):940-948.
28. Wolff AC, Blackford AL, Visvanathan K, et al. Risk of marrow neoplasms after adjuvant breast cancer therapy: the national comprehensive cancer network experience. *J Clin Oncol*. 2015;33(4):340-348.
29. Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, et al. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(21):1634-1643.

30. Rodriguez AM, Kuo YF, Goodwin JS. Risk of colorectal cancer among long-term cervical cancer survivors. *Med Oncol*. 2014;31(5):943.
31. Lonn S, Gilbert ES, Ron E, Smith SA, Stovall M, Curtis RE. Comparison of second cancer risks from brachytherapy and external beam therapy after uterine corpus cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(2):464-474.
32. Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(5):351-357.
33. El-Shami K, Oeffinger KC, Erb NL, et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Survivorship Care Guidelines. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(6):428-455.
34. Approach to the long-term survivor of colorectal cancer. UpToDate; 2017. <http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-long-term-survivor-of-colorectal-cancer>. Accessed April 2017.
35. Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(3):240.
36. Morris LG, Sikora AG, Patel SG, Hayes RB, Ganly I. Second primary cancers after an index head and neck cancer: subsite-specific trends in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):739-746.
37. Khuri FR, Lee JJ, Lippman SM, et al. Randomized phase III trial of low-dose isotretinoin for prevention of second primary tumors in stage I and II head and neck cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(7):441-450.
38. NCCN. Lung Cancer Screening. (Versión 1.2017). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/lung_screening.pdf. Accessed May 2017.
39. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(18):1354-1365.
40. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4096-4104.
41. Ng AK, Bernardo MV, Weller E, et al. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood*. 2002;100(6):1989-1996.
42. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2499-2511.
43. Travis LB, Hill DA, Doros GM, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *Jama*. 2003;290(4):465-475.
44. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(2):75-89.
45. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol*. 2010;7(1):18-27.



PREVENCIÓN DE LOS TUMORES MÁS FRECUENTES



Capítulo 21.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

JOAN BRUNET VIDAL

Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica y Programa de Cáncer Hereditario, Instituto Catalán de Oncología

GEMMA BINEFA RODRÍGUEZ

Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Programa de Prevención y Control del Cáncer, Instituto Catalán de Oncología

MIREIA OBÓN SANTACANA

Nutricionista Epidemióloga. Programa de Prevención y Control del Cáncer, Instituto Catalán de Oncología

1. EPIDEMIOLOGÍA

1.1. Incidencia

El cáncer colorrectal (CCR) en España es el cáncer más frecuente teniendo en cuenta los casos en ambos sexos, con 32.240 casos nuevos/año. En hombres ocupa el tercer lugar (19.261 casos nuevos/año), después del cáncer de próstata (27.853 casos nuevos) y el de pulmón (26.715 casos nuevos). En las mujeres se posiciona en segundo lugar, después del cáncer de mama, con 12.979 y 25.215 casos nuevos/año, respectivamente¹. La tasa de incidencia en España (33,1 casos por 100.000) se sitúa un poco por encima de la media europea (29,5/100.000) siendo Cataluña la comunidad que registra la mayor incidencia de CCR².

1.2. Mortalidad y supervivencia

Además, el CCR es uno de los cánceres que más fallecimientos produce después del de pulmón, con 14.700 muertes al año (8.742 en hombres y 5.958 en mujeres)¹. Sin embargo, y pese a que las cifras de mortalidad son muy elevadas, se ha experimentado una mejora en la supervivencia relativa del CCR a los 5 años en ambos sexos, pudiéndose explicar por una mejora en los procesos diagnósticos y terapéuticos y también a una disminución en la mortalidad postoperatoria. La supervivencia media a los 5 años de los pacientes diagnosticados de CCR en España se encuentra justo por encima de la europea.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), basándose en las tasas de incidencia y mortalidad actuales, y en los cambios demográficos proyectados en la población mundial para las próximas décadas, estima que para el año 2030 se podría llegar a un aumento del 77% en el número de nuevos diagnósticos de CCR y del 80% en las muertes por CCR³. Teniendo en cuenta estos resultados, es primordial poder diagnosticar el mayor número posible de CCR en estadios iniciales, y más importante aún, poder detectar lesiones precancerosas. De ahí la importancia de la implementación de programas poblacionales de cribado de CCR.

2. FACTORES DE RIESGO

2.1. Edad y sexo

La edad es un factor de riesgo de CCR con >90% de los casos incidentes diagnosticados por encima de los 50 años. La edad media al diagnóstico es menor en los hombres (69 años) que en las mujeres (73 años). Globalmente, la incidencia es más alta en hombres que en mujeres con una tendencia a una mayor frecuencia de afectación de colon derecho en estas últimas, lo que podría estar reflejando diferente susceptibilidad a factores de riesgo¹.

2.2. Factores personales y antecedentes familiares

Algunas condiciones médicas del propio individuo por sí solas se comportan como factor de riesgo: historia personal de adenomas, historia personal de CCR, enfermedad inflamatoria intestinal (ver apartado 2.4), colitis radiógena y ureterosigmoidectomía⁴. La presencia de antecedentes familiares es uno de los factores de riesgo de CCR más potentes. El riesgo de desarrollar CCR aumenta con el número de familiares de primer grado (FPG) afectados de CCR. El riesgo se duplica con un FPG, y se triplica con dos FPG o bien con un FPG diagnosticado por debajo de los 50 años. También la presencia de FPG diagnosticados de adenomas confiere un riesgo relativo entre 1.8-2.6⁵. Ante la presencia de antecedentes familiares de CCR y/o adenomas se debe evaluar correctamente la historia familiar para descartar alguno de los síndromes hereditarios (véase Capítulo 18 y siguiente apartado).

2.3. Factores genéticos y formas hereditarias

Aproximadamente una cuarta parte de los casos esporádicos de CCR con agregación familiar no relacionada con alguna de las formas hereditarias podría ser explicada por la interacción entre factores genéticos de bajo riesgo, otros genes y factores ambientales. Se han llevado a cabo grandes estudios de GWAS que han permitido identificar alrededor de 20 SNP que podrían incrementar el riesgo de CCR entre 7-25%. En su conjunto explican como mucho un 5% de los casos de agregación familiar. Actualmente no es factible predecir un riesgo individual y menos adaptar la recomendación de prevención en base al estudio de dichos SNPs⁶. Aunque la dieta y estilo de vida explica mayoritariamente las diferencias en la incidencia de CCR entre áreas del mundo, algunos factores genéticos podrían ser más específicos de determinadas etnias como la mutación I1307K en el gen *APC* que se ha relacionado con más riesgo de CCR entre los judíos Askenazi.

Alrededor del 5-10% de todos los casos de CCR pueden ser explicados por una predisposición hereditaria como principal factor de riesgo (véase Capítulo 18). En un estudio reciente, se identificaron mutaciones en línea germinal en un 10% de los pacientes con CCR utilizando un panel de 25 genes y sin una selección previa por edad ni historia familiar⁷. La mayoría de las mutaciones (7%) en este estudio se identificaron en genes no relacionados con el Síndrome de Lynch, incluyendo un 1% en los genes *BRCA1/2*. Las formas hereditarias de CCR se agrupan en: Cáncer Colorectal Hereditario no polipósico (Síndrome de Lynch, Síndrome Lynch-like y Síndrome de CCR-X), Síndromes de Poliposis Adenomatosa y Síndromes de Poliposis Hamartomatosa.

El riesgo acumulado de CCR asociado a mutaciones en los genes relacionados con las formas hereditarias varía según el tipo de síndrome y gen. En el Síndrome de Lynch el riesgo es más alto en mutaciones en los genes *MLH1* y *MSH2* (40-48%) que en los genes *MSH6* y *PMS2* (10-22%)⁸. En las poliposis adenomatosas el riesgo más alto lo confieren mutaciones en el gen *APC* en la forma clásica (hasta el 100%) y oscila entre el 30-70% en las poliposis atenuadas relacionadas con el gen *APC* y *MUTYH*. En las poliposis hamartomatosas el riesgo de CCR puede llegar al 40-50%. En base al riesgo se han establecido guías clínicas de recomendaciones de seguimiento^{9,10}. En algunos pacientes y síndromes se pueden plantear medidas de prevención primaria como la colectomía subtotal con anastomosis iliorrectal o la colectomía total con reservorio ileal. Para más detalles sobre las formas hereditarias y las medidas de prevención véase el capítulo 18.

2.4. Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un factor de riesgo para el desarrollo de CCR, está relacionada con la inflamación crónica y es más significativa en EII de más de diez años de evolución. Aunque representa < 1% de todos los CCR, el aumento de riesgo se establece entre 10-25 veces, siendo más alta en la población joven, con una incidencia aproximada de 53,3/100.000 pacientes año. Recientes meta-análisis y estudios de base poblacional concluyen que el CCR observado en los pacientes con EII es más frecuente en hombres, en edades más jóvenes, tiene mayor afectación de colon proximal y mayor frecuencia de tumores sincrónicos e histología de pobre diferenciación. El control de la aparición de displasia mediante la FCS (fibrocolonoscopia) periódica con biopsia es clave para la prevención primaria (colectomía) y/o secundaria del CCR¹¹.

2.5. Tabaco y alcohol

El tabaco se asocia claramente con un incremento del riesgo y de la mortalidad por CCR¹². Una amplia gama de carcinógenos provenientes del tabaco llega fácilmente a la mucosa colónica induciendo mutaciones genéticas y alteraciones epigenéticas. El consumo de alcohol es una de las causas más importantes y establecidas del desarrollo del cáncer, después del tabaco, las infecciones crónicas y la obesidad. La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) clasifica las bebidas alcohólicas en el Grupo 1 como un elemento "carcinogénico para los humanos"¹³. Existen múltiples evidencias epidemiológicas que relacionan el consumo de alcohol y el riesgo de CCR¹⁴. Un análisis combinado con más de 4.500 casos de CCR obtuvo un RR de 1,42 (independientemente del tipo de bebida alcohólica) para aquellos individuos que consumían más de 45 g de alcohol al día respecto a los no bebedores¹⁵.

2.6. Carne rojas y derivados

Cuando se usa el término "carne roja" se incluye la carne de res, ternera, cerdo, cordero, caballo o cabra. El término "carne procesada" se refiere a aquella carne que ha sufrido un proceso de transformación (salazón, curado, fermentación, ahumado, entre otros) como las salchichas, el jamón y la carne en conserva. Dos de las organizaciones mundiales más importantes sobre la investigación del cáncer, la *World Cancer Research Fund* (WCRF) y la *American Institute Cancer Research* (AICR) concluyen que existe una evidencia científica convincente y siguiendo un patrón de dosis-respuesta entre la ingesta de carne roja y procesada y el riesgo de CCR¹⁵. Además, la IARC y la OMS evaluaron en 2015 su carcinogenicidad, y clasificaron el consumo de carne procesada como "carcinógena para los humanos" (Grupo 1), y la carne roja como "probablemente carcinógena para los humanos" (Grupo 2A)¹⁶. Uno de los meta-análisis publicados más recientemente constató que por cada porción de 100g/carne roja y 50g/de carne procesada consumida, el riesgo de desarrollar CCR era aproximadamente un 20% superior¹⁵.

2.7. Síndrome metabólico: obesidad y diabetes

El exceso de peso corporal, típicamente definido mediante los valores del índice de masa corporal (IMC), está considerado claramente como un factor de riesgo para muchas enfermedades, incluido el CCR, tanto en hombres como en mujeres¹⁷. Se han sugerido varios posibles mecanismos biológicos por los cuales el sobrepeso (IMC ≥ 25 -29.9 kg/m²) y la obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) se relacionan con un incremento del riesgo de desarrollar CCR, tales como la resistencia a la insulina, la inflamación crónica y el incremento de los niveles de glucosa y ácidos grasos en plasma, entre otros¹⁸. La evidencia epidemiológica obtenida de los estudios de cohortes prospectivos indica que existe un riesgo elevado de desarrollar CCR cuando hay un exceso de adiposidad, y esta asociación es más fuerte para el cáncer de colon que el cáncer de recto. Sin embargo, la magnitud de la asociación es mayor en hombres que en mujeres. Generalmente, los hombres con sobrepeso u obesidad tienen un exceso de riesgo de cáncer de colon entre 1.5-2 veces superior, comparado con aquellos hombres con un IMC normal¹⁹. El efecto negativo del incremento de la adiposidad se ha observado de forma más consistente cuando existe obesidad abdominal, medida a través de la circunferencia de la cintura o la ratio cintura/cadera. Este hecho sugiere que la grasa abdominal o visceral tiene una particular relevancia en el riesgo del cáncer de colon¹⁵.

La relación entre la diabetes tipo 2, asociada a una resistencia insulínica y a una secreción de insulina pancreática insuficiente o deteriorada, y el riesgo de CCR ha sido controvertida por la presencia de otros factores, como el tabaco y la obesidad²⁰. Finalmente, dos meta-análisis concluyen que se trata de un factor independiente de aumento de riesgo tanto para el cáncer de colon (RR=1,38) como para el cáncer de recto (RR=1,2)²¹. En uno de los estudios, el riesgo es más alto entre los pacientes que reciben tratamiento con insulina (RR=1,61)²².

2.8. Grasas

Se ha observado en diferentes estudios observacionales que las tasas de incidencia de CCR son mayores en aquellas poblaciones que tienen un consumo elevado de grasas totales (especialmente las grasas saturadas y monoinsaturadas de origen animal). En cambio, la incidencia disminuye en aquellas que su consumo es menor²³. Una dieta alta en grasas puede modificar la flora bacteriana y aumentar la excreción de ácidos biliares, los cuales pueden ser metabolizados a elementos pro-cancerígenos por las bacterias intestinales²⁴. Sin embargo, no todos los estudios epidemiológicos han encontrado una asociación positiva estadísticamente significativa entre el riesgo de CCR y el consumo elevado de grasas totales¹⁵. Así pues, la evidencia de la posible relación entre la ingesta de grasa y el CCR aún es limitada, y se necesitan más estudios para llegar a una conclusión firme.

3. FACTORES PROTECTORES

3.1. Fibra

La fibra se puede clasificar en soluble e insoluble según su capacidad de reacción con el agua, o también según su capacidad de ser fermentada. Tanto si se trata de una fibra soluble o insoluble, el volumen del bolo intestinal aumenta y facilita su tránsito, disminuyendo así el tiempo de contacto de compuestos carcinógenos con la superficie luminal. La fibra que, es fermentada por la microbiota intestinal, propicia la proliferación de microorganismos. En esta reacción de fermentación se generan ácidos grasos de cadena corta, mayoritariamente acetato, propionato y butirato, siendo este último uno de los más importantes. Existen numerosas publicaciones cuya principal conclusión es que la modificación de la microflora colónica está involucrada en la etiología del CCR²⁵. Varios estudios han comparado la microbiota de voluntarios sanos con pacientes diagnosticados de CCR, y pudieron observar que los pacientes con cáncer tenían menos concentración de butirato y más concentración de acetato que los individuos sanos²⁶. En general, los estudios observacionales, la WCRF, la IARC, la AICR y la *UK Medical Research Council*, sugieren que existe una asociación inversa entre la ingesta elevada de fibra y el CCR. Recientemente, un meta-análisis que englobaba 18 estudios prospectivos concluyó que había un efecto protector sobre el CCR del 10% por cada aumento de 10 g de ingesta de fibra dietética al día¹⁵. El efecto protector de la fibra en el CCR parece ser similar en hombres y en mujeres, y por tanto, se recomienda seguir una dieta alta en fibra, incrementando el consumo de cereales enteros, frutas y verduras²³.

3.2. Actividad física

La actividad física se considera un factor el cual tiene una adecuada evidencia científica para la reducción del riesgo de CCR. De la misma manera, algunos estudios epidemiológicos han observado que un estilo de vida sedentario se asocia con un incremento del riesgo de CCR²⁷. Resultados de diferentes estudios prospectivos muestran una asociación inversa estadísticamente significativa entre riesgo de CCR y niveles elevados de actividad física total (recreacional y ocupacional). Un meta-análisis que incluyó 10 estudios prospectivos concluyó que por cada incremento de 5 MET (Equivalente Metabólico) hora/día, el riesgo de CCR era un 3% inferior y alcanzaba el 8% en el grupo sólo de cáncer de colon. El efecto fue más notable en hombres que en mujeres¹⁵. En relación a la supervivencia, algunos ensayos clínicos también han reportado una asociación inversa en que aquellos participantes que desarrollaron cáncer de colon pero que eran físicamente activos en comparación con aquellos que eran más inactivos²⁸.

3.3. Vitamina d y calcio

El potencial efecto anti-carcinogénico de la vitamina D se ha evaluado en numerosos cánceres, incluyendo el CCR. El Estudio Prospectivo Europeo sobre Cáncer y Nutrición (EPIC), con el objetivo de evaluar la relación entre los niveles de vitamina D en sangre y el riesgo de CCR, publicó uno de los estudios anidados de casos y controles más grandes. Los autores concluyeron que los participantes que tenían los niveles más elevados de 25(OH)-vitamina D en sangre tenían un 40% menos de riesgo de CCR, comparado con los participantes que tenían los niveles más bajos. Además, obtuvieron una asociación de dosis-respuesta significativa²⁹. Existe una evidencia convincente de ensayos clínicos que la ingesta de vitamina D incrementa los niveles de 25(OH)-vitamina D en sangre. No obstante, aún se desconocen los posibles niveles óptimos necesarios para reducir la incidencia de CCR. Aun cuando, individualmente diferentes estudios prospectivos y de caso-control han reportado una asociación inversa entre la ingesta de vitamina D y el riesgo de CCR, los estudios de meta-análisis publicados por la WCRF/AICR no son estadísticamente significativos y, por tanto, la evidencia científica no es concluyente¹⁵.

El calcio está considerado como un probable elemento protector frente al CCR¹⁵. Este mineral tiene la capacidad de formar agregados en el lumen intestinal con los ácidos biliares y los ácidos grasos libres, reduciendo así su posible interacción con los colonocitos. Además, al igual que la vitamina D, el calcio podría influenciar la incidencia del CCR mediante la inhibición de la proliferación y promoción de la apoptosis²³. Los estudios que evaluaron la ingesta dietética de calcio, la suplementación y la ingesta total (dietética+suplementación) en relación al CCR, obtuvieron resultados similares. Parece ser que el efecto es mayor para el cáncer de colon distal y de recto¹⁵. A pesar de que los resultados del efecto protector del calcio frente al CCR son prometedores, aún se desconoce la dosis de ingesta óptima.

3.4. Folato

Los principales mecanismos por los cuales se cree que una ingesta insuficiente de folato puede promover el cáncer son a través de la afectación en la síntesis del ADN y la inducción de la hipometilación del ADN³⁰. En diferentes estudios observacionales, pero no en todos, se ha encontrado una asociación inversa entre el riesgo de CCR y la ingesta de folato y los niveles de folato circulantes en sangre^{19,23}. No obstante, en un análisis combinado de 13 estudios prospectivos con períodos de seguimiento de entre 7 y 20 años se observó que una ingesta de folato elevada (categoría más alta vs más baja) reducía no-significativamente el riesgo de CCR en un 8%³¹. La WCRF y AICR llevaron a cabo un meta-análisis de dosis-respuesta sobre la ingesta total de folato y el riesgo de CCR, pero no encontraron ninguna asociación (RR=0,98 por cada incremento de 100mcg/día IC95% = 0,94-1,03)¹⁵. A pesar de los numerosos estudios que se han ido desarrollando a lo largo de los años, la evidencia de que una deficiencia de folato induzca el CCR aún es limitada.

4. CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

En su fase precoz el CCR puede no producir ninguna sintomatología, de ahí la necesidad de un cribado. Cuando aparecen síntomas, éstos están relacionados con el sangrado y/o la obstrucción del intestino grueso. Los síntomas más comunes son: rectorragia, hematoquecia, melenas, cambios en la forma de las heces (más estrechas), tenesmo rectal, cambio en el ritmo deposicional con aparición de estreñimiento o diarreas, pérdida de apetito y pérdida de peso. En algunos pacientes el sangrado crónico produce una anemia de tipo ferropénica y por tanto en un paciente adulto es muy importante descartar el CCR en ausencia de otros factores que puedan explicar dicha anemia. Aunque la presencia de muchos de estos síntomas se relaciona con fases más avanzadas del CCR, es importante para una buena prevención secundaria su identificación y actuación clínica correspondiente. Esta actitud es todavía más relevante en los individuos menores de 50 años, dado que no siguen programas de cribado poblacional. En este sentido, en algunas comunidades se han desarrollado Circuitos de Diagnóstico Rápido de CCR, con el objetivo de reducir al máximo el tiempo entre aparición de síntomas y el tratamiento³². Para la orientación diagnóstica se debe realizar una exploración física y tacto rectal. El test de sangre oculta en heces (TSOH) puede ser útil para la confirmación ante la sospecha de sangrado, pero la prueba principal para el diagnóstico es la FCS. En algunos pacientes en los que ésta esté contraindicada se puede plantear un TC-Colonoscopía (o colonoscopia virtual).

5 . PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

5.1. Prevención primaria

El CCR, a pesar de ser uno de los cánceres más frecuentes en nuestro medio, es también uno de los que más se puede beneficiar de la prevención, a través de estrategias aplicables en diferentes momentos de la historia natural de la enfermedad.

La prevención primaria se definiría como el conjunto de estrategias dirigidas a disminuir la incidencia de la enfermedad reduciendo el riesgo de aparición de nuevos casos. Se trata de una prevención etiológica, que en el caso del CCR consistiría en modificar la exposición a los principales factores de riesgo (revisados en los apartados precedentes) para evitar la aparición de la enfermedad. Dado que, como ya hemos dicho previamente, más del 70% de los casos de CCR son esporádicos, se calcula que modificando los principales factores de riesgo, se podrían evitar entre el 66% y el 75% de los casos de CCR³³.

La prevención primaria es la mejor estrategia para evitar el CCR pero los programas de promoción de la salud encaminados a cambiar hábitos higiénico-dietéticos dan resultados a largo plazo. Por eso, a menudo, la prevención primaria debe complementarse con otras estrategias de impacto más inmediato, como las medidas de prevención secundaria.

5.2 Prevención secundaria

La prevención secundaria es la estrategia que permite detectar la enfermedad en estadios precoces, cuando el tratamiento es más eficaz. A través de la prevención secundaria, cribado o detección precoz del CCR podemos detectar lesiones precursoras de cáncer (disminuyendo así la incidencia y mortalidad) y también la enfermedad en fases iniciales cuando el tratamiento es más efectivo (disminuyendo de esta manera también la mortalidad)³⁴.

La detección precoz o prevención secundaria se puede efectuar en el marco de programas definidos de cribado, o bien mediante una actividad oportunista. El cribado oportunista es una actividad no sistemática que se suele realizar dentro de los servicios de salud a petición del interesado o aprovechando una consulta por otro motivo médico. En este tipo de cribado no hay una especificación de los beneficios de salud esperados en términos de prevención de la carga de enfermedad y hay poca o ninguna capacidad de monitorización o evaluación.

Por otro lado, los programas de cribado poblacionales son un proceso organizado e integrado en el sistema de salud en el que todas las actividades del proceso de cribado están planificadas, coordinadas, monitorizadas y evaluadas dentro de un marco de mejora continua de la calidad, garantizando los principios de eficiencia y equidad. Para que todos estos conjuntos de actividades puedan derivar en el objetivo final, lograr un beneficio neto en salud, es esencial que las funciones y responsabilidades de cada actor estén claramente definidas y que haya una estructura de coordinación firmemente implicada en cada etapa del proceso^{35,36}.

Existen diferentes pruebas o tests para poder detectar el CCR de manera precoz o incluso las lesiones adenomatosas, cada una con un grado de validez determinada por parámetros como la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos entre otros. Las tres pruebas actualmente más aceptadas son el TSOH, la colonoscopia y la sigmoidoscopia, aunque las únicas que han demostrado reducción de la mortalidad a través de ensayos clínicos controlados y aleatorizados son el TSOH y la sigmoidoscopia³⁷.

5.2.1. Programas de Cribado de CCR en España

En 2005, la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud adoptó la recomendación europea para llevar a cabo estudios piloto en España. Esta recomendación fue ratificada en 2009, incluyendo los objetivos de iniciar y continuar los programas establecidos, con miras a lograr el 50% de cobertura en 2015³⁸. En 2014, el Ministerio de Salud incluyó el cribado como servicio básico de salud en el Catálogo Nacional de Salud³⁹.

En España, actualmente todas las comunidades autónomas han iniciado programas de cribado de CCR, algunos localmente y otros en todo el territorio. La cobertura global del programa de cribado de CCR en España está en torno al 31%, aunque hay comunidades que ya han alcanzado el 100%⁴⁰. Cataluña fue la primera comunidad autónoma en implementar un programa de cribado de CCR, fue en el año 2000 en el municipio de l'Hospitalet de Llobregat⁴¹.

La población diana es aquella a quien se dirige el programa de cribado, y por tanto la que más se puede beneficiar de participar. En España hay bastante consenso y la población diana, para la mayoría de programas, son los hombres y mujeres entre 50 a 69 años sin antecedentes personales de EII, cáncer o adenomas ni antecedentes familiares con criterios de alto riesgo para CCR. El test que se utiliza de manera generalizada es el TSOH inmunológico bienalmente. Es un test muy sencillo que consiste en la recogida de una única muestra de heces a través de un colector. Los participantes con un TSOH negativo vuelven a ser invitados a la siguiente ronda (pasados dos años), siempre que se cumplan los criterios de inclusión. Y a los TSOH positivos se les deriva a realizarse una colonoscopia para confirmar o descartar la existencia de neoplasia (adenomas o cáncer).

El resultado de la colonoscopia condicionará el seguimiento posterior del individuo, el cual puede continuar en el programa de cribado o quedar excluido según las lesiones que se encuentren. Si no presenta ninguna lesión adenomatosa ni cáncer, a los 10 años y dependiendo de la edad que tengan pasado este tiempo, se le vuelve a invitar al Programa para realizar de nuevo el TSOH o se debe controlar mediante una colonoscopia. Las personas con lesiones adenomatosas no avanzadas vuelven a ser invitadas al Programa, siempre que cumplan con los criterios de inclusión; en caso contrario deben realizarse un control con colonoscopia a los 5-10 años. El resto de lesiones adenomatosas requieren un control al año o a los 3 años, según sus características anatomopatológicas y quedan excluidas del Programa. Todos los cánceres se derivan al comité multidisciplinar de CCR para decidir el tratamiento oncológico más adecuado.

La participación es uno de los principales indicadores para medir la efectividad del programa. Aunque con los años este indicador ha ido mejorando alcanzando el valor aceptable en la mayoría de programas (45%), se deben realizar mayores esfuerzos para incrementarlo. La participación media en España se sitúa en el 52% (año 2013) siendo mayor entre las mujeres y entre las personas de mayor edad (60-69 años). La positividad al test se sitúa alrededor del 7%, siendo más alta entre los hombres que en las mujeres y entre las personas mayores. Las tasas de detección de adenomas avanzados y de CCR son de 20,7‰ y 2,8‰, respectivamente, más elevadas entre los hombres, entre el grupo de 60 a 69 años de edad y entre las personas cribadas por primera vez. El 70% de los cánceres detectados a través de los programas, se diagnostican en estadios iniciales^{40,42}.

Aunque los resultados de los programas de cribado son satisfactorios pues demuestran que se están diagnosticando cánceres en estadios iniciales y sobre todo lesiones adenomatosas que podrían llegar a ser cáncer en un futuro, aún queda camino para mejorar muchos otros aspectos.

6. RESUMEN FINAL

- El CCR es uno de los cánceres más incidentes en nuestro país y uno de los que causan más muertes cada año.
- El antecedente de uno o varios familiares de primer grado con CCR es uno de los factores de riesgo más importantes y su identificación permite ofrecer medidas de prevención.
- El consumo de alimentos ricos en fibra y practicar actividad física habitualmente se asocia a una disminución del riesgo a desarrollar CCR.
- El tabaco, el consumo de alcohol, la ingesta de carnes rojas y procesadas, y el exceso de peso corporal se asocia a un incremento del riesgo a desarrollar CCR.
- Los programas de cribado de CCR en España se dirigen a hombres y mujeres entre 50 y 69 años y se basan en la realización del TSOH bienalmente.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 [Internet]. Available from: <http://globocan.iarc.fr> accessed on 03/05/2017.
2. Ribes J, Esteban L, Clèries R, Galceran J, Marcos-Gragera R, Gispert R, et al. Cancer incidence and mortality projections up to 2020 in Catalonia by means of Bayesian models. *Clin Transl Oncol*. 2014;16(8):714–24.
3. Karsa L V, Lignini TA, Patnick J, Lambert R, Sauvaget C. The dimensions of the CRC problem. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(4):381–96.
4. Libutti SK, Saltz LB, Willet CG, Levine RA. Cancer of the Colon. En: *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Cap, 57. pp.768-713. Wolters Kluwer Ed, 10ª Ed, 2015.
5. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1996;334(2):82-7.
6. Tenesa A, Dunlop MG. New insights into the aetiology of colorectal cancer from genome-wide association studies. *Nat Genet*. 2010;42(6):520-4
7. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, Allen BA, Uno H, Hornick JL, et al. Cancer susceptibility gene mutations in individuals with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1086-1095.
8. Moller P, Seppala T, Bernstein I, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017;66:464-472.
9. Guillén-Ponce C, Serrano R, Sánchez-Heras AB, Teulé A, Chirivella I, Martín T, et al. Clinical guideline seom: hereditary colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):962-71.
10. NCCN.Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal (Version2.2016). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf. Acceso Abril 29, 2017.
11. Reynolds IS, O'Toole A, Deasy J, McNamara DA, Burke JP. A meta-analysis of the clinicopathological characteristics and survival outcomes of inflammatory bowel disease associated colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32(4):443-451.
12. Liang PS, Chen T-Y, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(10):2406-15.
13. Cancer IA for R on. Alcohol consumption and ethyl carbamate. Vol. 96. IARC Press, International Agency for Research on Cancer; 2010.
14. Connor J. Alcohol consumption as a cause of cancer. *Addict Abingdon Engl*. 2017;112(2):222-8.
15. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer [Internet]. 2011 [citado 4 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.wcrf.org/sites/default/files/Colorectal-Cancer-2011-Report.pdf>
16. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*. 16(16):1599-600.
17. Dixon JB. The effect of obesity on health outcomes. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):104-8.
18. Martinez-Useros J, Garcia-Foncillas J. Obesity and colorectal cancer: molecular features of adipose tissue. *J Transl Med*. 2016;14:21.
19. Loda M, Mucci LA, Mittelstadt ML, Van Hemelrijck M, Cotter MB. *Pathology and Epidemiology of Cancer*. Springer International Publishing, 2017.
20. Yang J, Nishihara R, Zhang X, Ogino S, Qian ZR. Energy sensing pathways: Bridging type 2 diabetes and colorectal cancer? *J Diabetes Complications*. 2017;S1056-8727(17)30141-1.
21. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):1911-1921; quiz 1922.
22. Deng L, Gui Z, Zhao L, Wang J, Shen L. Diabetes mellitus and the incidence of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(6):1576-85.
23. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, Foods, and Colorectal Cancer Prevention. *Gastroenterology*. 2015; 148(6):1244-60.
24. Moreira APB, Texeira TFS, Ferreira AB, Peluzio M do CG, Alfenas R de CG. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br J Nutr*. 2012;108(5):801-9.
25. Wroblewski LE, Peek RM, Coburn LA. The Role of the Microbiome in Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(3):543-56.
26. O'Keefe SJD. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(12):691-706.
27. Lee I-M, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet Lond Engl*. 2012;380(9838):219-29.

28. Van Blarigan EL, Meyerhardt JA. Role of Physical Activity and Diet After Colorectal Cancer Diagnosis. *J Clin Oncol*. 2015;33(16):1825-34.
29. Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duijnhoven FJB, Norat T, Pischon T, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340:b5500.
30. Nazki FH, Sameer AS, Ganaie BA. Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. *Gene*. 2014;533(1):11-20.
31. Kim D-H, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun S-S, Colditz GA, Freudenheim JL, et al. Pooled analyses of 13 prospective cohort studies on folate intake and colon cancer. *Cancer Causes Control CCC*. 2010;21(11):1919-30.
32. Departamento de Salud, Generalitat de Catalunya. Circuito de Diagnóstico Rápido del Cáncer. http://cancer.gencat.cat/es/professionals/diagnostic/circuit_de_diagnostic_rapid/index.html. Acceso Abril 29, 2017.
33. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31(4):925-43.
34. Wald NJ. The definition of screening. *J Med Screen*. 2001;8(1):1
35. Cerdá T, Ascunce E. Implantación y evaluación de programas poblacionales de cribado. García A, editor. Sociedad Española de Epidemiología; 2006.
36. Lynge E, Törnberg S, Von Karsa L, Segnan N, Van Delden JJ. Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. *Eur J Cancer*. 2012;48(5):743-8.
37. Knudsen AB, Zauber AG, Rutter CM, Naber SK, Doria-Rose VP, Pabiniak C, et al. Estimation of Benefits, Burden, and Harms of Colorectal Cancer Screening Strategies. *Jama*. 2016;315(23):2595.
38. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Minist Sanid y Política Soc. 2010;1-172.
39. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Orden SSI/2065/2014, 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. 2014;91369-82.
40. Red de programas de cribado de cáncer [Internet]. Available from: <http://www.cribadocancer.es/> accessed on 03/05/2017.
41. Binefa G, Garcia M, Milà N, Fernández E, Rodríguez-Moranta F, Gonzalo N, et al. Colorectal Cancer Screening Programme in Spain: Results of Key Performance Indicators After Five Rounds (2000-2012). *Sci Rep*. 2016;6:19532.
42. Salas D, Portillo I, Espinàs JA, Ibáñez J, Vanaclocha M, Pérez F, et al. Implementation of colorectal cancer screening in Spain. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26(1):17-26

Lecturas de interés:

European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis. First. Segnan N, Patnick J, von Karsa L, editor. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010.

Webs recomendadas:

<http://globocan.iarc.fr>

<http://www.cribadocancer.es>

<https://www.cdc.gov/cancer/colorectal>

<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/colorectal-cancer-screening>

<http://mejorsincancer.org/>

Capítulo 22.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

ISIDORO C. BARNETO ARANDA

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H.U. Reina Sofía. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba

ROSA MARÍA RODRÍGUEZ ALONSO

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H.U. Reina Sofía. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba.

FACUNDO CLAUDIO ALBERTI VARGAS

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H.U. Reina Sofía. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba.

El cáncer de pulmón es un problema sanitario de primer orden debido a su incidencia, mortalidad y coste social, representado en años de vida perdidos. Estas circunstancias hacen que sea una patología en la que la prevención primaria y secundaria tengan una gran relevancia, pudiendo suponer una disminución de su incidencia y mortalidad.

1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer más frecuente en la población mundial es el cáncer de pulmón, su incidencia: 1,8 millones de casos nuevos al año (13% de todas las neoplasias). Es la principal causa de muerte por cáncer en los países desarrollados (20% de todas las muertes por cáncer). Las variaciones en incidencia y mortalidad están muy relacionadas con la distribución de la epidemia de tabaquismo. En datos de España referidos a 2015 es la tercera neoplasia más frecuente en incidencia tras tumores colo-rectales y próstata. En el hombre representa el tercer tumor más frecuente (15,1%) y en la mujer el cuarto (6%)¹. Aunque la incidencia en la mujer española es algo inferior a la media europea, es necesario resaltar un progresivo aumento relacionado con el consumo de tabaco (ha duplicado su incidencia en los últimos cinco años). En España el cáncer de pulmón es la primera causa de mortalidad por cáncer. En una distribución geográfica de la mortalidad por este tumor, en varones, las tasas más elevadas se encuentran en Extremadura, oeste de Andalucía (Huelva, Sevilla y Cádiz) y en puntos de la costa de Asturias y Cantabria. En mujeres, sin embargo, la distribución es más homogénea.

Es más frecuente en la sexta y séptima décadas, y hasta el 5-10% de los casos ocurren en menores de 50 años.

En Europa no hay diferencias en la incidencia por razas, en Estados Unidos es más frecuente en la raza negra. Atendiendo a la distribución por países más prevalente en las zonas más desarrolladas: Europa central, Norteamérica, Australia, Nueva Zelanda y Sudamérica. En los países en desarrollo la mortalidad representa el 15%. Globalmente es más frecuente en las áreas urbanas que en las rurales.

2. ESTUDIO DE FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES

Los factores ambientales y el estilo de vida se han relacionado con el desarrollo del cáncer de pulmón, siendo el hábito tabáquico el de mayor importancia. Varios estudios han comunicado una relación inversa entre nivel socio económico y mortalidad por cáncer de pulmón, probablemente asociados a la existencia de otros factores de riesgo.

2.1. Factores de riesgo

2.1.1. Tabaquismo

Desde 1912 se viene sugiriendo la relación tabaco-cáncer de pulmón, y son muchos los estudios epidemiológicos que ha confirmado esta relación², tanto el consumo de cigarros puros o en pipa³. Se estima que aproximadamente el 90% de los cánceres de pulmón son consecuencia del consumo de cigarrillos de tabaco, aumentando el riesgo según la cantidad, el tiempo de exposición, la edad de inicio, el grado de inhalación, el contenido en nicotina/alquitrán, el uso de cigarrillos sin filtros, así como la concomitancia con otros factores de riesgo ambientales. La incidencia es entre 10-30 veces superior en los fumadores frente a los no fumadores.

La exposición al humo de tabaco de forma pasiva (inhalación involuntaria por no fumadores) no aumenta la incidencia de cáncer pulmonar en la misma intensidad que en los fumadores activos, aunque sabemos que el riesgo es mayor que sobre los no fumadores. Desde 1986 agencias internacionales evidenciaron la asociación causal entre fumadores involuntarios y cáncer de pulmón; y análisis de datos combinados más recientes de estudios casos-controles han confirmado esta asociación. La exposición en el ámbito laboral, así como en el hogar (hijos/cónyuge), son las principales circunstancias implicadas en esta exposición involuntaria⁴.

El efecto de los cigarrillos electrónicos en la incidencia de cáncer de pulmón no está muy aclarado, dado el efecto de confusión que genera el antecedente de tabaquismo. Por otra parte, aunque conocemos que el uso de otras drogas como marihuana o cocaína pueden provocar alteraciones metaplásicas similares a las observadas en el tabaquismo, aumentando por ello el riesgo de presentar neoplasias pulmonares, la magnitud de dicha asociación no se conoce con certeza⁵.

2.1.2. Factores ambientales y ocupacionales

Dentro de los carcinógenos ambientales y ocupacionales los factores más conocidos son el radón y el asbesto. No solo actúan como promotores en los no fumadores, sino que se comportan con sinergismo frente al efecto del tabaco. Existe una asociación clara entre la exposición ocupacional al asbesto y el desarrollo del cáncer de pulmón, los pacientes que debutan con fibrosis intersticial tienen mayor incidencia de neoplasia pulmonar. El riesgo es dependiente de la dosis de exposición, así como del tipo de fibra de asbesto a la que se ha sido expuesto. De ahí que la magnitud de la asociación entre el cáncer pulmonar y la exposición no ocupacional a dosis más bajas de asbesto, sea más difícil determinar⁶.

El radón, producto gaseoso de la degradación del uranio y el radio, se encuentra presente en el suelo, la roca y el agua subterránea pudiendo acumularse por estas vías en los edificios. Por otra parte, también existe exposición ocupacional directa en los mineros de uranio. Tanto a nivel ocupacional en mayor magnitud, como a nivel ambiental en menor medida, existe una asociación significativa entre la exposición al radón y el cáncer de pulmón⁷⁻⁸.

También la exposición al humo de la combustión de madera o carbón, que se utilizan con frecuencia como herramienta de calefacción o cocción en algunos lugares del mundo, se han asociado con el incremento en la incidencia de cáncer pulmonar⁹. En cuanto a la contaminación aérea y la incidencia de neoplasia pulmonar, estudios observacionales han evidenciado asociación significativa entre estos factores¹⁰. De la misma manera, también se han asociado con su incremento la exposición a los gases de la combustión de vehículos diésel¹¹.

Otros factores también se han relacionado con el desarrollo de cáncer de pulmón, pero su importancia relativa es menor comparado con el tabaquismo. Este es el caso de la radioterapia torácica previa por otra indicación (linfoma, cáncer de mama...) y enfermedades inflamatorias pulmonares benignas (enfisema, bronquitis crónica, tuberculosis, fibrosis pulmonar o portadores de déficit de alfa-1 antitripsina y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica)¹².

El papel de las alteraciones genéticas en la incidencia del cáncer pulmonar, no es del todo conocido. Aunque no se conocen con exactitud los genes que puedan tener relación, se ha evidenciado un aumento de riesgo de padecer neoplasias pulmonares entre los familiares directos de un paciente con cáncer pulmonar, incluso después de haber ajustado las variables de confusión¹³.

Tabla 1. Principales factores etiológicos en el cáncer de pulmón.

Tabaco (fumador activo/pasivo)	Suplementos dietéticos con beta-caroteno
Asbesto	Factores genéticos
Radón	Infección VIH
Metales(Arsenio, cromo y níquel)	Enf.Pulmonar crónica (fibrosis pulmonar, EPOC, déficit alfa 1, etc.)
Radiaciones ionizantes	Hidrocarburos aromáticos policíclicos(combustión carbón, madera, etc.)
Contaminación atmosférica	Cannabis/Cocaína

2.2 Factores protectores

Los hallazgos de los estudios observacionales que señalaron al consumo de frutas y verduras como factores protectores, no se han reproducido en los estudios prospectivos que evaluaban la suplementación dietética. Tampoco los estudios de quimio-prevención con suplementación con beta-carotenos han demostrado beneficio. En poblaciones sometidas a similares factores de riesgo se considera que la dieta puede ser parte responsable en la heterogeneidad de la presentación de cáncer de pulmón.

3. CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Aunque muchos pacientes con alto riesgo de presentar una neoplasia pulmonar pueden ser diagnosticados asintomáticos mediante cribado o de manera incidental, la mayoría de los pacientes debutan con síntomas, cuando la enfermedad se encuentra en estadio localmente avanzado o metastásico. Estos síntomas son debidos tanto al efecto loco-regional como a distancia del tumor, y también por la capacidad de provocar efectos a distancia no relacionados con las metástasis, como los síndromes paraneoplásicos. Los síntomas más frecuentes son la tos, la disnea, el dolor y la pérdida de peso. Otros síntomas torácicos frecuentes son la hemoptisis y la disfonía. La presentación en forma de síndrome de vena cava superior (obstrucción de la vena cava superior provocando síntomas secundarios a la congestión vascular) o síndrome de *Pancoast* (tumores que afectan al úlcus superior pulmonar provocando dolor, síndrome de *Horner*, destrucción ósea y atrofia muscular de la extremidad) también puede tener lugar con incidencias diferentes en función del subtipo histológico neoplásico.

Las metástasis a distancia provocarán síntomas en función del órgano y del grado de afectación. El hígado, el esqueleto óseo, el sistema nervioso central y las glándulas suprarrenales son los lugares más frecuentes de diseminación a distancia.

La presencia de síndromes paraneoplásicos secundarios a cáncer pulmonar es frecuente. La hipercalcemia y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética se presentan con una incidencia moderada y los síntomas están relacionados con la alteración neurológica (astenia, anorexia, letargo, etcétera) o digestiva (náuseas, vómitos, estreñimiento, etcétera) secundarias a el grado de alteración del calcio y sodio respectivamente. Los síndromes paraneoplásicos neurológicos, fundamentalmente mediados por anticuerpos, como el síndrome miasténico, la ataxia cerebelosa, la neuropatía sensorial, la encefalitis límbica o la encefalomiелitis entre otros también son relativamente frecuentes comparados con otras neoplasias.

Las alteraciones hematológicas en forma de anemia, leucocitosis, trombocitosis, así como los trastornos de hipercoagulabilidad forman parte de las alteraciones clínico-analíticas frecuentes en las neoplasias pulmonares. Menos frecuentes, pero también dignas de mención son la osteoartropatía hipertrófica, la dermatopolimiositis o el síndrome de *Cushing* secundarios a el cáncer pulmonar¹⁴⁻¹⁵.

4. PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

4.1. Prevención primaria

A largo plazo, la prevención primaria, más que la secundaria, supone la estrategia más eficaz para reducir las dramáticas cifras de mortalidad del cáncer de pulmón (supervivencia a 5 años 16.8%).

4.1.1. Abandono del hábito tabáquico

El tabaco está implicado en el 85-90% de los diagnósticos de cáncer de pulmón y además se asocia al desarrollo de otras neoplasias y enfermedades. Más de 50 de los componentes del tabaco son carcinogénicos y pueden provocar mutaciones a nivel celular, especialmente en los individuos genéticamente predispuestos. Sin embargo, para describir el impacto real del tabaquismo, es necesario desprender de los estudios epidemiológicos los factores de confusión clase socioeconómica y educación. Se describe un RR de padecer cáncer de pulmón de más de 20:1 (fumadores: no fumadores) y se ha demostrado en estudios randomizados que, dejar de fumar disminuye el riesgo de cáncer de pulmón y muerte a partir de los 5 años¹⁶. En fumadores pasivos se estima que convivir con un fumador supone un RR de cáncer de pulmón 1.24, pero estos datos son más inconsistentes.

4.1.2. Historia familiar

En personas con familiares de primer grado afectados por cáncer de pulmón se ha sugerido un RR 1.8 (95% CI 1.6-2.0) de padecerlo, independientemente de la edad, género o tabaquismo. No obstante, estos resultados no proceden de estudios randomizados. Se ha asociado el cáncer de pulmón a síndromes hereditarios con susceptibilidad incrementada de padecer cáncer: Li-*Fraumeni*, mutación BRCA... y actualmente se encuentran en estudio loci cromosómicos considerados como de susceptibilidad a padecer el cáncer, localizados en familias de alto riesgo. Las guías clínicas no contemplan los antecedentes familiares para definir los subgrupos de riesgo.

4.1.3. Disminución de la exposición a carcinógenos. Enfermedades profesionales. Se conocen hasta 150 agentes como altamente probables carcinógenos sobre los humanos. Se han relacionado directamente con cáncer de pulmón: arsénico, cromo, asbestos, níquel, cadmio, berilio, sílice, humos de diésel, quema de carbón, hollín, radón...^{5,6,7,8}. Se ha calculado en población norteamericana RR 1.14-1.59, en trabajadores expuestos a estos carcinógenos, que aumenta en fumadores. Las políticas reguladoras en este aspecto desempeñarán un papel fundamental en la reducción de la incidencia asociada a estos agentes.

4.1.4. Quimioprevención: fármacos y factores dietéticos. Se intentan ensayar sustancias con poder de reducción de lesiones precursoras como la displasia o diseñar estudios con suplementación dietética de sustancias de las que se ha objetivado carencia en pacientes con cáncer de pulmón. Basándose en el hallazgo de niveles disminuidos de antioxidantes y vitamina A se han realizado sin éxito estudios fase III de quimioprevención. Se han obtenido resultados negativos en ensayos clínicos fase III con: ácido retinoico, betacaroteno, vitamina B12, ácido fólico, vitamina E, selenio, compuesto del té verde...

Se han ensayado corticoides inhalados (budesonida, fluticasona...) en fumadores y exfumadores, relacionando su uso con la mejoría de la displasia existente, pero estudios fase II y IIb¹⁷ no lograron demostrar su implicación en la disminución del tamaño de nódulos periféricos, posibles precursores conocidos de adenocarcinoma de pulmón. Actualmente se encuentran en estudio con resultados poco alentadores otros agentes inflamatorios, como los inhibidores de la COX-2 (celecoxib) que en un estudio fase II ha demostrado reducir la proliferación endobronquial epitelial en fumadores, y otros en fases menos avanzadas de investigación como sulindac y análogos de las prostaciclina.

4.2. Prevención secundaria

La prevalencia del cáncer de pulmón, 0.5-2%, su alta morbilidad y mortalidad añadidos al hecho de que su detección en estadios precoces puede suponer combatir una enfermedad altamente letal, hacen de esta enfermedad una diana deseable para desarrollar método de cribado con garantías para el paciente. Sabemos que no es suficiente con dejar de fumar (hasta el 80% del cáncer de pulmón en USA se da en exfumadores), por lo que se necesita desarrollar un método de cribado científicamente validado, que garantice reducción en la mortalidad y que no suponga daño para el paciente, que resulte: accesible, reproducible y coste- efectivo.

4.2.1. Lesiones precancerosas

Hallazgos histológicos. Las lesiones histológicas premalignas: metaplasia escamosa, displasia, carcinoma *in situ*... parecen acontecer en portadores de alteraciones genómicas que podrían asociarse a un riesgo más elevado de padecer cáncer de pulmón escamoso y serían visibles con broncoscopia. Parece que salvo el carcinoma *in situ*, las demás no poseen un alto valor predictivo. En cuanto al adenocarcinoma, también se han identificado lesiones premalignas que incluyen la hiperplasia adenomatosa y el adenocarcinoma *in situ*; no habiendo sido descritas hasta la fecha en cáncer de pulmón de célula pequeña. La idea de definir cuáles de ellas serán el germen de un cáncer de pulmón se viene estudiando también desde el punto de vista molecular, aún pendiente de validación en estudios prospectivos.

Hallazgos radiológicos. Tradicionalmente se define a un nódulo pulmonar solitario como bien definido, redondeado/ovalado, calcificado y con dos estudios radiográficos sucesivos fiables que demuestren ausencia de crecimiento. Se asocian al potencial de malignidad: mayor tamaño, mayor irregular en los límites y mayor velocidad de crecimiento; que se da en fumadores y por orden en cáncer de pulmón no microcítico, escamoso y adenocarcinoma¹⁸. Ésta es la base de la estrategia preventiva que consiste en detección de hallazgos sospechosos que detallaremos a continuación. Los estudios se basan en la detección precoz del cáncer de pulmón de células no pequeñas, el más prevalente y de etiopatogenia más conocida.

4.2.2. Radiografía simple de tórax/citología de esputo

Desde los años 60 se vienen desarrollando estudios, hasta 7 randomizados; ninguno ha demostrado un descenso en la mortalidad asociado a la realización de radiografía de tórax. El estudio PLCO (*Prostate, Lung, Colon and Ovarian cancer*) evaluó su eficacia (radiografía tórax posteroanterior basal y anual durante 3 años consecutivos) en una cohorte de 154.942 de entre 55-75 años, que representaba población general no de alto riesgo: aproximadamente mitad de hombres/mujeres y 51,6% eran o habían sido fumadores. A 13 años de seguimiento la tasa de detección de cáncer pulmón era la misma en el grupo experimental frente al grupo control: 20.1 versus 19.2 por 10000 personas-año, RR 1.05, 95% CI 0.98-1.12. 20% de los casos se diagnosticaron durante el cribado, sin impacto en supervivencia ni diferencias significativas en mortalidad a 6 años de seguimiento: RR 0.94, 95% CI 0.81-1.10.

4.2.3. Tomografía computerizada helicoidal de baja dosis (TCBD)

Se estima que se detectan hasta 10 veces más nódulos no calcificados en TCBD comparado con radiografía simple. TCBD es un tipo de escáner que obtiene imágenes de alta resolución (cortes 1.0-2.5 mm) durante una única inspiración profunda del paciente de menos de 25 segundos. Su ventaja radica en que se minimiza la exposición a la radiación, recibiendo 2 milisieverts (mSv) comparados con los 7 mSv que supone la tomografía estándar.

Para valorar la eficacia del método debemos basarnos en ensayos clínicos randomizados que reporten el impacto en mortalidad específica por cáncer de pulmón: número de muertes por cáncer de pulmón en relación al número de sujetos sometidos a cribado, que será el único dato imparcial. A continuación, se resumen los más significativos.

• NLST (NATIONAL LUNG SCREENING TEST)¹⁹

Publicado en 2012, supone hasta la fecha el único gran estudio (n=53.454), realizado en población norteamericana considerada de alto riesgo: de 55 a 74 años con historia mínima de tabaquismo de 30 paquetes-año que evalúa el beneficio de utilizar como método de cribado la TCBD comparada a la radiografía, consiguiendo disminuir el riesgo de morir por cáncer de pulmón en un 20% (95% CI, 6.8-26.7; p=0.004) y el riesgo de muerte global 6.7% (CI 1.2-13.6); cada 100.00 personas cribadas al año habría 247 muertes por cáncer de pulmón en el grupo de TCBD frente a 309 en el cribado con la radiografía. El número necesario de personas sometidas a cribado para prevenir una muerte por cáncer de pulmón es de 320 y se calculó una disminución absoluta de 74 muertes por 100000 personas al año. El estudio se detuvo en un análisis intermedio que mostró diferencias estadísticamente significativas con una mediana de seguimiento de 6.5 años. A destacar que la incidencia del cáncer no disminuía a medida que pasaban los años. La mayoría de las detecciones correspondían a estadios I y II a excepción de los casos de cáncer de pulmón microcítico que supusieron menos del 10% de los diagnósticos. Se describe una sensibilidad de la TCBD del 93.8% y una especificidad del 73.4%, a la inversa que para la radiografía que muestra 73.5% y 21.3% de sensibilidad y especificidad relativamente.

Existen dos grandes revisiones sistemáticas al respecto que se han pronunciado a favor del método, pero de forma moderada. En 2012 se publicó en JAMA el resultado de la revisión de 13 ensayos clínicos randomizados remarcando la heterogeneidad en el manejo entre los distintos estudios y considerando que TCBD podría suponer un beneficio en individuos de alto riesgo, sin certezas sobre su utilidad en la población general²⁰. Por otra parte, los revisores de la Cochrane, publicaron en 2013 una revisión actualizada con la evidencia disponible hasta el 2012 concluyendo que el método de cribado del TCBD anual se asociaba a una reducción de la mortalidad específica por cáncer de pulmón; insistían a su vez en que se necesitan datos para valorar el daño potencial del método, la coste-efectividad y el rango de riesgo²¹.

• Otros estudios randomizados que estudian TCBD

En población europea, se han llevado a cabo hasta 7 estudios randomizados. Se planea analizar los datos de todos para extraer conclusiones tras finalizar el tiempo de seguimiento de todos ellos. El problema será las divergencias en cuanto a la cadencia de realización de las técnicas y la estandarización en el manejo de los hallazgos anormales. El único con tamaño muestral suficiente como para demostrar una reducción en la mortalidad es el ensayo NELSON²², llevado a cabo en Holanda y Bélgica. En un análisis preplaneado a 8.16 años de seguimiento, se ha detectado cáncer de pulmón al 3% (187/7155) de las personas cribadas, hasta 66% estadio I. Este estudio se centraba en dilucidar si era posible mantener la eficacia del cribado (con patrón de referencia NLST) prolongando el intervalo de realización del TCBD de 1 a 2.5 años y concluyendo que se reducirían los beneficios del cribado porque aumenta el porcentaje de los diagnósticos en estadios avanzados (IIIB/IV) de 6.8 a 17.3%. Otra cuestión a analizar es que los pacientes con hallazgos anormales en la prueba presentan más intención de abandono del hábito tabáquico. El volumen del nódulo definido con sensibilidad >95% para cáncer de pulmón hasta la fecha corresponde al corte de $\geq 27 \text{ mm}^3$. La tabla 1, representa los principales estudios europeos que surgieron a partir de los prometedores resultados del NLST¹⁹. Sin embargo, la mayoría no han conseguido demostrar la eficacia del cribado en comunidades específicas, por falta de potencia estadística²⁵ o por haber sido negativos para su objetivo primario: reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón²³. Por lo que no se puede concluir que la implantación de esta técnica de cribado sirva para su objetivo final, a pesar de que se ha venido demostrado que su implementación supone un mayor diagnóstico de cánceres y detección de estadios precoces.

Tabla 2. Principales estudios europeos randomizados que evalúan TCBD como método de cribado.

Estudio	N	Fecha reclutamiento	Mediana edad (años±DS)	Porcentaje fumadores activos	Intervalo de cribado con TCBD	Conclusiones
NELSON	7915	2009-2012	59 (6)	55%	1,2,2.5 años	No es posible aumentar intervalo
DLCST	4104	2004-2006	57(5)	76%	1 año	Negativo
LUSI	4052	2007-2011	58(5)	61%	1 año	Programa complejo
DANTE	2532	2001-2006	65(5)	55%	1 año	Sin potencia estadística
MILD	4099	2005-2011	59(6)	63%	1,2 años	Negativo

1. NELSON (Dutch-Belgian Lung Cancer Screening trial). 2. DLCST (Danish lung cancer screening trial). 3. LUSI (German lung cancer screening intervention study). 4. DANTE (Detection and screening of early lung cancer by novel imaging technology and molecular assays). 5. MILD (multicentric Italian lung cancer detection trial)^{22,23,24,25,26}

• Críticas al cribado con TCBD

Como daños potenciales en la mayoría de las discusiones sobre el tema de indica que es necesario definir y actualizar para homogeneizar su asimilación por la comunidad científica una serie de consideraciones.

- **Hallazgos anormales.** En el NSLT fueron definidos como nódulos ≥ 4 mm en TCBD y nódulo no calcificado en radiografía. Sin embargo, en los distintos ensayos no está estandarizado el manejo de los hallazgos.
- **Exposición a radiación.** Supone añadir un riesgo independiente a desarrollo de neoplasias, incluido el cáncer de pulmón. Recientemente, se ha ensayado un nuevo escáner con ayuda informática utilizando dosis ultra baja de radiación²⁸ (0.13 ± 0.01 mSv), similar a radiología simple, que parece no tener diferencias estadísticamente significativas comparado con la tomografía estándar en cuanto a la detección de nódulos pulmonares; su uso en programas de cribado, está aún por definir.
- **Estrés en paciente sano.** Parece que se asocia a un pico de estrés corto en relación con las pruebas diagnósticas. Sin embargo, no parece que afectaran a nivel de ansiedad o calidad de vida en comparación con los pacientes en los que no se identificó ningún hallazgo.
- **Sobrediagnóstico.** Se estima 13-27% de falsos positivos. El cribado se expone al riesgo de detectar lesiones que nunca hubieran sido relevantes en la vida del paciente (lento crecimiento, histologías benignas...) y que van a conllevar un manejo diagnóstico-terapéutico invasivo. En el NLST se describen hasta 24.2% de resultados anómalos detectados con necesidad de diagnóstico y finalmente hasta el 96% fueron falsos positivos; que no llevaron al diagnóstico de cáncer y hasta el 11% requirió alguna maniobra invasiva.
- **Límites de edad arbitrarios.** Sólo el 25% de los pacientes del NLST eran ≥ 65 años y ninguno mayor de 75 años. En ellos es más frecuente el hallazgo de falsos positivos. En los distintos ensayos se establece un límite (elegido de forma arbitraria) de cribado entre los 50/55 años y 75-85 años. Parece que el límite superior razonable será limitar el cribado a pacientes en los que se contemplen tratamientos curativos si fueran requeridos por los hallazgos.
- **Definición de grupo de alto riesgo.** Se necesitan estudios prospectivos para definir al subgrupo de población que más se beneficiaría de la implantación de este método. Los estudios hasta la fecha contemplan a la población de alto riesgo. Modelos predictivos de riesgo que incluyan: edad, educación, índice de masa corporal, historia familiar, comorbilidad neumopatía crónica, estatus de fumador...
- **Coste-efectividad.** TCBD supone en los modelos analizados basándose en el estudio NLST un coste que va desde 81.000-269.000 dólares, dependiendo del modelo consultado, por QALY (*quality-adjusted life year*). Este coste supone el retraso de la implantación del programa en nuestro medio, ya que no puede competir a nivel económico con el abandono del hábito tabáquico, habida cuenta de que resulta lo más coste efectivo, más que añadir el programa de cribado con TCBD o sólo realizar TCBD.
- **Manejo multidisciplinar.** Todos los programas de cribado en cáncer de pulmón contemplan TCBD como integrante de una estrategia (concienciación del paciente, abandono del tabaquismo) en la que resulta fundamental garantizar la adherencia del individuo al seguimiento y la validez del equipo para el manejo óptimo de los hallazgos: radiólogos, médicos nucleares, médicos de atención primaria, cirujanos torácicos, anatomopatólogos, neumólogos, oncólogos médicos y radioterápicos implicados para que el método sea exitoso.

4.3. Recomendaciones de las guías clínicas

La última actualización de las guías clínicas americanas en las que basamos nuestra práctica clínica, contemplan el cribado en cáncer de pulmón²⁹. Definen al grupo de riesgo en función de la edad, la condición de fumador cuantificada en paquetes-año y el tiempo de exposición al hábito tabáquico. En individuos de alto riesgo se indica, tras discusión de riesgos- beneficios la realización de TCBD, tal y como se describe en la tabla 2, a continuación. Se define también el seguimiento de las lesiones sospechosas (nódulos sólidos-parcialmente sólidos a partir de 6 mm y no sólidos desde 20 mm; en guía NCCN) con periodicidad proporcional al tamaño de los mismos y consideración de realización de PET-TAC a partir de 8 mm, determinando el estudio con biopsia o resección quirúrgica de los altamente sospechosos. Los riesgos, han sido descritos en apartado anterior y en cuanto a los beneficios destacan la reducción de la mortalidad asociada a cáncer de pulmón basada en el estudio NLST, con el consiguiente beneficio en la calidad de vida y la posibilidad de diagnosticar otras lesiones que supongan un riesgo oculto para la salud (aneurismas, masas renales, nódulos pulmonares, cáncer de mama...).

Tabla 3. Guías clínicas que contemplan cribado para cáncer de pulmón.

Organización	Año	Población	Intervención	Periodicidad
AATC	2012	1. 55-79años CA:30 IPA 2. Exfumadores <15años	TCBD	Anual
ACCP/ASCO	2012	1. 55-74 años CA:30 IPA 2. Exfumadores <15 años	TCBD	Anual
Canadá	2016	1. 55-74 años CA:30 IPA 2. Exfumadores <15 años	TCBD	3 años consecutivos
NCCN	2015	1. 55-74 años CA:30 IPA 2. Exfumadores <15 años 3. ≥ 50 años CA: 20 P/a + otro factor de riesgo	TCBD	Anual

1. AATC (American Association of Thoracic Surgery). 2. ACCP/ASCO (American College of Chest Physicians/American Society of Clinical Oncology). 3. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. 4. NCCN (National Comprehensive Cancer Network). CA: consumo acumulado. P/a: paquetes/año

5. RESUMEN

- A)** No fumar constituye la mejor estrategia preventiva en cáncer de pulmón no microcítico. Dejar de fumar disminuye el riesgo de cáncer de pulmón y muerte a partir de 5 años.
- B)** Actualmente, no disponemos de ensayos fase III que supongan la indicación de ninguna quimioprofilaxis efectiva en cáncer de pulmón.
- C)** Conocemos factores de riesgo ambientales y hereditarios implicados en el desarrollo de cáncer de pulmón.
- D)** La radiografía simple de tórax no se recomienda como método de cribado.
- E)** TCBD es un método de cribado controvertido y complejo que implica riesgos y beneficios que deberían ser considerados por el médico responsable y el individuo concienciado que participe en el programa.
 - **Beneficios:** El estudio NLST avala su implantación por demostrar reducción de hasta 20% en mortalidad por cáncer de pulmón en individuos seleccionados considerados en base a los factores de riesgo conocidos como altamente susceptibles.
 - **Críticas:** Falta de estudios prospectivos que definan grupos de riesgo, estandarización de hallazgos y manejo multidisciplinar; alto coste.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Galceran J., Ameijide A., Carulla M., Mateos A., Quirós J.R., Rojas D. et al.: Cancer Incidence in Spain, 2015. ClinTranslOncol. DOI 10.1007/s12094-016-1607-9Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003; 1 23(1 Suppl):215.
- The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General.U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, Washington, DC 2004. CDC Publication No.7829.
- Boffetta P, Pershagen G, Jöckel KH, et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. J Natl Cancer Inst. 1999;91(8):697.
- Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. Int J Epidemiol. 2007;36 (5):1048.
- Mehra R, Moore BA, Crothers K, et al. The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. Arch Intern Med. 2006; 166(13):1359.
- Landrigan PJ. Asbestos, still a carcinogen. N Engl J Med. 1998;338 (22):1618.
- Grosche B, Kreuzer M, Kreisheimer M, et al. Lung cancer risk among German male uraniumminers: a cohort study, 1946-1998. Br J Cancer. 2006;95 (9):1280.
- Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. BMJ. 2005;330(7485):223.
- Barone-Adesi F, Chapman RS, Silverman DT, et al. Risk of lung cancer associated with domestic use of coal in Xuanwei, China: retrospective cohort study. BMJ. 2012;345:e5414.
- Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). LancetOncol. 2013 Aug;14(9):813-22.
- Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, et al. Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control studies in Europe and Canada. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Apr; 183(7):941-8.
- Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. Am J Epidemiol. 2012; 176(7):573.
- Matakidou A, Eisen T, Houlston RS, et al. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. Br J Cancer. 2005;93 (7):825.
- David E Midthun. Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer. UpToDate.
- Shim J, Brindle L, Simon M, et al. A systematic review of symptomatic diagnosis of lung cancer. Fam Pract 2014 Apr;31(2):137-48.
- Sateia HF, Choi Y, Stewart RW, Peairs K. Screening for lung cancer. Sem Oncol 2017; 44:74-8
- Veronesi G, Szabo E, DeCensi A, Guerrieri-Gonzaga A, Bellomi M, Radice D et al. Randomized phase II trial of inhaled budesonide versus placebo in high risk individuals with CT screen-detected lung nodules. Cancer Prev Res 2011; 4 (1): 34-42.
- Sone S, Nakayama T, Honda T, Tsuchida K, Feng L, Haniuda M et al. CT findings of early-stage small cell lung cancer in a low-dose CT screening programme. Lung Cancer 2007; 56: 207-215.
- The National Lung Screening Trial research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. N Engl J Med 2011; 365 (5): 395-409.
- Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry D, Brawley O, et al. Benefits and Harms of CT Screening for Lung Cancer: A Systematic Review. JAMA 2012; 307 (22): 2418-2429.
- Manser r, Lethaby A, Iving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ et al. Screening for lung cancer (Review). Cochrane Database of Systematic Review 2013; 6. Art. No.:CD001991
- Yousaf-Khan U, van der Aalst C, A de Jong P, Heuvelmans M, Scholten E, Lammers JW et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5 year screening interval. Thorax 2017; 72:48-56.
- Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. Am J RespirCrit Care Med 2016; 193 (5): 542-551.
- LUSI. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H et al. Randomized Study on early Detection of Lung Cancer with MSCT in Germany. J Thorac Oncol.2015; 10:890-896.
- Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G et al. Long-Term Follow-up results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. Am J RespirCrit Care Med 2015; 191 (10): 1166-1175.
- Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchiano A, Sverzellati N, Morosi C et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5 -year results of the MILD trial. Eur J Cancer Prev 2012; 21 (3): 308-315.
- Field JK, Van Klaveren RV, Pedersen JH, Pastorino U, Paci E, Becker N et al. European Randomized Lung Cancer Screening Trials: Post NLST. J SurgOncol 2013; 108:280-286.
- Huber A, Landau J, Ebner L, Bütikofer Y, Leidolt L, Brela B et al. Performance of ultralow-dose CT with iterative reconstruction in lung cancer screening: limiting radiation exposure to the equivalent of conventional chest X-ray imaging. EurRadiol 2016; 26:3643-3652.
- NCCN v1.2017. LUNG CANCER SCREENING.

Capítulo 23.

PREVENCIÓN EN CÁNCER DE PRÓSTATA

ÁLVARO PINTO MARÍN

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. U. La Paz – IdiPAZ. Madrid

1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuente en varones en países occidentales, y la segunda causa de muerte por cáncer en varones, sólo por detrás del cáncer de pulmón¹. En los últimos 20 años hemos asistido a una reducción de la mortalidad por cáncer de próstata, que al menos en parte puede atribuirse a un diagnóstico de la enfermedad en fases más precoces. Sin embargo, los programas de screening poblacional en varones asintomáticos, empleando la determinación de antígeno prostático específico (PSA), no han logrado demostrar de forma sólida un beneficio y su utilidad es cuanto menos controvertida². De forma análoga, aunque ha existido un gran esfuerzo científico para detectar estrategias de prevención en cáncer de próstata, ninguna de ellas tiene un papel firmemente establecido, como veremos a continuación.

2. FACTORES DE RIESGO

2.1. Factores de riesgo no modificables

2.1.1. Edad, raza y etnia

La edad es el factor de riesgo más importante, ya que el cáncer de próstata es el tumor maligno con una curva de incidencia más influenciada por la edad, con un claro aumento de la misma a partir de la séptima década de la vida. También hay un importante componente étnico: los varones afroamericanos tienen una incidencia y una mortalidad mayores por cáncer de próstata que otras etnias, como los hispanos. Así mismo, la distribución geográfica también es importante: por ejemplo, en Europa, la incidencia y mortalidad de cáncer de próstata es el doble de la de España y 1.5 veces la de Italia³. Estas diferencias también se observan en población migrante: la población de origen hindú residente en Estados Unidos tiene una incidencia menor que los estadounidenses nativos, pero aun así su incidencia es mayor que la de esta población hindú en su país de origen, lo cual puede deberse, al menos en parte, a factores ambientales⁴.

2.1.2. Factores genéticos y familiares

El riesgo relativo de padecer cáncer de próstata es mayor en individuos con un familiar de primer grado afecto de cáncer de próstata, siendo este riesgo mayor aun en individuos menores de 65 años. El riesgo también es más elevado si el familiar afecto es un hermano frente a si es el padre⁵. Sin embargo, siendo importante la historia familiar, sólo un 35% de este riesgo familiar es atribuible a genes conocidos. Mutaciones en genes como BRCA1, BRCA2, HOXB13, NBS1 y CHEK2 se han asociado con un incremento del riesgo de desarrollar cáncer de próstata, pero son poco frecuentes.

Estudios de genoma completo han identificado múltiples loci de baja penetrancia que confieren un mayor riesgo de cáncer de próstata, y que presentan una alta frecuencia alélica en la población; de forma individual su papel es muy escaso, pero combinados y analizados en paneles genéticos, pueden identificar a un 1% de la población con un riesgo aumentado aproximadamente 5 veces frente a la población general⁶.

2.2 Factores de riesgo modificables

2.2.1. Obesidad y actividad física

Un índice de masa corporal elevado se ha asociado con una mayor incidencia de cáncer de próstata avanzado, y así mismo con una menor incidencia de cáncer de próstata localizado. Aunque no existe una clara asociación con factores dietéticos concretos, se ha sugerido un mayor riesgo en relación con el consumo de carnes rojas, grasa y café⁷. También parece existir una relación inversa entre actividad física y cáncer de próstata.

2.2.2. Hábito tabáquico

Fumar aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de próstata de forma moderada, siendo esta asociación mucho más clara con las formas agresivas y letales de la enfermedad⁸.

2.2.3. Infecciones del tracto urinario

Existe un discreto aumento del riesgo de cáncer de próstata en relación con las infecciones urinarias; la evidencia parece ser más clara en la infección por *Trichomonas*, mientras que, para otros agentes, como el papilomavirus, es más débil. El papel de las infecciones en la carcinogénesis podría estar en relación con la promoción de un estado permanente de inflamación, pero hacen falta más estudios que confirmen este aspecto.

2.2.4. Exposición a radiaciones

Tanto las radiaciones ionizantes como la radiación solar se han relacionado con un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de próstata, pero la evidencia no es sólida y son necesarios más estudios para confirmar esta relación.

3. CUADRO CLÍNICO Y PROCESO DIAGNÓSTICO

En nuestro medio, es frecuente que se llegue al diagnóstico de cáncer de próstata encontrándose el paciente asintomático, dada la elevada frecuencia con que se solicita la determinación de PSA en análisis rutinarios. Aunque la determinación de PSA como screening poblacional está desaconsejada, puesto que no ha conseguido demostrar de forma fehaciente una reducción de la mortalidad, la solicitud de PSA sigue siendo frecuente. Ante el hallazgo de unas cifras elevadas de PSA, lo habitual es, si se confirma dicha elevación en un análisis posterior, obtener una muestra histológica de la próstata que confirme o descarte la presencia de una neoplasia; posteriormente, según las características de la misma, se planteará el tratamiento más idóneo en cada situación.

En el caso de que aparezcan síntomas de la enfermedad previos al diagnóstico de la misma, lo habitual es que se trate de síntomas en relación con el tracto urinario inferior, como dificultad para el inicio de la micción, poliaquiritia, nicturia, y menos frecuentemente tenesmo rectal o hematospermia, en relación con una mayor extensión local del tumor. Aunque en nuestro medio es aún más infrecuente, el diagnóstico puede llevarse a cabo a través de síntomas producidos por una diseminación metastásica, en este caso fundamentalmente dolor óseo.

4. PREVENCIÓN

4.1. Prevención primaria

4.1.1. Estudios con suplementos nutricionales

- Estudio SELECT

Este estudio randomizó a más de 35.000 individuos a cuatro grupos: suplementos con selenio, con vitamina E, con ambos o con placebo⁹. El análisis intermedio publicado en 2009 no reveló diferencias, y el análisis final confirmó un mayor riesgo de cáncer de próstata en los individuos suplementados con vitamina E. También se observó una mayor incidencia de diabetes en los suplementados con selenio. Por lo tanto, los suplementos con vitamina E y/o selenio se desaconsejan a día de hoy.

- Estudio PRP.1

Este estudio analizó el papel de un complemento nutricional que combina vitamina E, selenio y soja en pacientes diagnosticados de neoplasia intraepitelial prostática de alto grado, para valorar si era capaz de evitar o retrasar el desarrollo de cáncer de próstata. Se randomizaron 312 pacientes a recibir este complemento o placebo durante 3 años, sin encontrarse diferencias en la incidencia de cáncer de próstata entre ambos brazos del estudio¹⁰.

- Otros estudios

Existen multitud de estudios de menor calidad, retrospectivos, no randomizados, y metodológicamente menos sólidos. Se ha analizado por ejemplo el consumo de verduras crucíferas, que parece disminuir el riesgo de cáncer de próstata; también se sugiere este potencial en el consumo de té verde o de licopenos. Sin embargo, no hay evidencia que sustente el papel de estos u otros factores nutricionales como preventivos del cáncer de próstata.

4.1.2. Quimioprevención

- Estudio PCPT

Este ensayo randomizó a más de 18.000 individuos, con PSA y tacto rectal normales, a recibir finasteride o placebo durante 7 años. Se observó una reducción de casi el 25% de la incidencia de cáncer de próstata en el grupo tratado con finasteride, aunque a expensas de una mayor incidencia de tumores prostáticos de alto grado¹¹.

- Estudio REDUCE.

Se incluyeron más de 8.000 individuos entre 50 y 69 años, con un PSA entre 2 y 10 ng/ml, y que debían tener una biopsia prostática negativa en los 6 meses previos a su inclusión en el estudio¹². Se randomizaron a tratamiento con dutasteride o placebo, observándose una reducción de incidencia de cáncer de próstata del 22%, similar a lo observado en el estudio PCPT.

- **Revisión Cochrane.** En 2010 se publicó una revisión sistemática que incluyó 8 estudios de quimioprevención con algún inhibidor de la alfa-reductasa, con una duración mínima de tratamiento de 1 año¹³. Los resultados fueron similares a los obtenidos en los estudios PCPT y REDUCE, con una reducción del riesgo relativo de cáncer de próstata de un 25%, sin encontrarse una reducción en la mortalidad específica por cáncer de próstata o en la mortalidad global. Existe controversia tanto por el posible incremento de tumores de alto grado, como por los efectos secundarios del tratamiento, fundamentalmente en la esfera sexual, como también por el momento idóneo de iniciar esta estrategia de quimioprevención y su duración. Por lo tanto, considerando la toxicidad asociada y la ausencia de un beneficio en supervivencia, la quimioprevención con estos fármacos no puede considerarse como un estándar.

4.2. Prevención secundaria

4.2.1. Estudio ERSPC

Este estudio incluyó más de 180.000 individuos de entre 50 y 69 años de 8 países europeos; a los de un brazo se les ofreció realización de seguimiento con PSA, y a los del otro brazo no¹⁴. Tras una mediana de seguimiento de 11 años, se observó una reducción de la mortalidad cáncer-específica de un 21% en el grupo de screening, de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, no se observaron diferencias en la mortalidad global. Los datos sugieren un importante grado de contaminación, es decir, de realización de PSA en el grupo control, así como un potencial mayor beneficio del screening en aquellos individuos que lo realizaron de forma correcta. Sin embargo, aún así, no existe un claro beneficio en supervivencia.

4.2.2. Estudio de Göteborg

Se analizaron los pacientes suecos incluidos en el estudio ERSPC¹⁵, observándose una mayor reducción de mortalidad por cáncer de próstata (44%), que se atribuye a un mayor seguimiento (14 años), a una población más joven (50-64 años) y a un mayor cumplimiento del screening en la población

4.2.3. Estudio PLCO

Este estudio, que incluyó diversos tipos tumorales, randomizó más de 75.000 individuos en el subgrupo de cáncer de próstata. En este caso no se observaron diferencias ni en mortalidad cáncer-específica ni en mortalidad global, encontrándose una mayor incidencia de cáncer de próstata, de un 12%, en el brazo de screening¹⁶. En este estudio existió una alta tasa de contaminación, con un 52%% de individuos asignados al brazo de no screening con alguna determinación de PSA a lo largo del seguimiento.

4.2.4. Metaanálisis

Publicado en 2010, incluyó 6 estudios con más de 380.000 individuos analizados. Se observó que en el grupo de screening había una mayor probabilidad de ser diagnosticado de cáncer de próstata, pero sin efecto sobre la mortalidad cáncer-específica ni la global¹⁷.

Otro metaanálisis, publicado en 2012, analizó más de 570.000 individuos y tampoco encontró diferencias en supervivencia¹⁸. Debe resaltarse que, en ambos metanálisis, ni el calendario de screening ni los niveles umbral de PSA para la inclusión de individuos fueron homogéneos. Sin embargo, cuando se excluyen los estudios con una mayor tasa de contaminación, los de menor seguimiento y los de peor cumplimiento del programa de screening, se observa una reducción del riesgo relativo de mortalidad cáncer-específica de un 24%.

4.2.5. Recomendación de la United States Prevention Services Task Force (USPSTF)

Analizando la evidencia disponible, la USPSTF recomienda no realizar screening de cáncer de próstata, dado que no existe un claro beneficio en supervivencia, y considerando la alta tasa de sobrediagnósticos, falsos positivos, y complicaciones asociadas a los procedimientos¹⁹. Por lo tanto, desaconseja totalmente el screening con PSA en varones mayores de 70 años, y recomienda que, en caso de querer realizarse una determinación de PSA en un varón asintomático de 55-69 años, éste se encuentre informado de los potenciales riesgos de dicha determinación y del dudoso beneficio de la misma.

5. RESUMEN FINAL

- Prevención primaria: los suplementos nutricionales no han conseguido demostrar de forma sólida su papel preventivo del desarrollo de cáncer de próstata.
- Prevención primaria – quimioprevención: la quimioprevención con inhibidores de la 5-alfa-reductasa (dutasteride, finasteride) no ha conseguido demostrar un beneficio en mortalidad por cáncer de próstata, y su uso se puede asociar a efectos adversos, fundamentalmente en la esfera sexual. Por lo tanto, no puede considerarse una estrategia estándar en la población general.
- Prevención secundaria – screening: el screening poblacional en cáncer de próstata, fundamentalmente mediante la determinación seriada de PSA, no ha demostrado disminuir la mortalidad global, y por lo tanto se desaconseja. La determinación de PSA en un varón asintomático de 55-69 años debe ir precedida de una información cuidadosa sobre los potenciales riesgos y beneficios de dicha determinación.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30.
2. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004720.
3. Cuzick J, Thorat MA, Andriole G, Brawley OW, Brown PH, Culig Z et al. Prevention and early detection of prostate cancer. *Lancet Oncol* 2014;15:e484-92.
4. Goggins WB, Wong G. Cancer among Asian Indians / Pakistanis living in the United States: low incidence and generally above overall survival. *Cancer Causes Control* 2009;20:635-43.
5. Kicinski M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e27130.
6. Goh CL, Eeles RA. Germline genetic variants associated with prostate cancer and potential relevance to clinical practice. *Recent Results Cancer Res* 2014;202:9-26.
7. Discacciati A, Wolk A. Lifestyle and dietary factors in prostate cancer prevention. *Recent Results Cancer Res* 2014;202:27-37.
8. Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health* 2010;100:693-701.
9. Klein EA, Thompson IM Jr, Targen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Prostate Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011;2306:1549-56.
10. Fleshner NE, Kapusta L, Donnelly B, Tanguay S, Chin J, Hersey K et al. Progression from high-grade prostatic intraepithelial neoplasia to cancer: a randomized trial of the combination vitamin-E, soy and selenium. *J Clin Oncol* 2011;29:2386-90.
11. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller JG, Ford LG et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-24.
12. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-202.
13. Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Tacklind J, Somerfield MR et al. 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2010;106:1444-51.
14. Schröder FH, Jugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V et al. Prostate cancer mortality et 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366:981-90.
15. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P et al. Mortality results from the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11:725-32.
16. Andriole GL, Crawford D, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:125-32.
17. Djulbegovic M, Beth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543.
18. Lumen N, Fonteyne V, de Meerleert G, Ost P, Villeirs G, Mottrie A et al. Population screening for prostate cancer: an overview of available studies and meta-analysis. *Int J Urol* 2012;19:100-8.
19. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:120-34.

Capítulo 24.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

MARINA POLLÁN SANTAMARÍA

Jefe de Servicio de Epidemiología del Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III y CIBERESP, Madrid.

DOLORES SALAS TREJO

Jefe de Servicio de Promoción de la Salud y Prevención en el Entorno Sanitario. Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Valencia.

NIEVES ASCUNCE ELIZAGA

Jefe de Servicio de Epidemiología y Prevención Sanitaria. Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra, Pamplona.

1. EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA

El cáncer de mama femenino es el tumor maligno más frecuente en las mujeres de todo el mundo. Cada año se diagnostican 1,67 millones de casos nuevos en el mundo y 521.000 mujeres mueren por esta causa¹. Dentro de Europa existe un claro patrón geográfico, con mayor incidencia en Europa Occidental y del Norte (Bélgica, Dinamarca, Francia, Holanda e Islandia con tasas ajustadas a la población estándar europea mayores de 130 casos por 100.000 mujeres-año) y menor incidencia en Europa del Este (Ucrania y Moldavia tienen tasas ajustadas por debajo de los 60 casos por 100.000 mujeres-año), mientras que España, con una tasa ajustada de 85 casos por 100.000 mujeres-año, ocupa una posición intermedia². En nuestro país, se diagnostican cada año más de 25.000 nuevos casos^{1,3} y el cáncer de mama causa unas 6.000 defunciones en mujeres españolas⁴.

Durante las últimas décadas del siglo XX, la incidencia de cáncer de mama femenino aumentó un 3% anual hasta el año 2001, cuando se produjo un cambio de tendencia⁵. Este cambio parece obedecer al conocido “efecto de saturación de cribado”, claramente visible en nuestro país gracias a la instauración de los programas poblacionales de detección precoz en todo el territorio, programas que cuentan con una gran aceptación como lo refleja la alta participación de las mujeres invitadas⁶. De hecho, en aquellas CCAA donde dichos programas se instauraron antes se observa ya una estabilización o incluso un repunte en la incidencia⁷.

2. FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES

La tabla 1, tomada de un artículo de revisión⁸, muestra los principales determinantes conocidos del cáncer de mama. La presencia de mutaciones en genes de alta penetrancia como *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1* y otros que implican una alta probabilidad (>30-45%) de desarrollar este tumor, ocupan el primer lugar en cuanto a la magnitud de su efecto. Sin embargo, dada la rareza de estas mutaciones en población general, el riesgo atribuible a las mismas es relativamente bajo. Existen otros síndromes de moderado riesgo asociados a mutaciones en *CHEK2*, *PALB2*, *ATM*, que implican una probabilidad aumentada pero menor (20-30%) de desarrollar cáncer de mama⁹. Las mutaciones descritas no obstante explican sólo una parte (<30%) del exceso de riesgo de las mujeres con historia previa familiar¹⁰. Además, los grandes estudios colaborativos han identificado más de 80 polimorfismos de bajo riesgo, que serían en parte responsables de las diferencias en la susceptibilidad individual frente a este tumor¹¹.

Tabla 1. Principales factores de riesgo del cáncer de mama⁸.

Factor de riesgo	Riesgo Relativo
Mutación en BRCA1 o BRCA2	10,0-32,0
Historia familiar (sin mutación conocida) de cáncer de mama o de cáncer de ovario: 1 familiar de primer grado 2 familiares de primer grado 3 o más familiares de primer grado 1 familiar de segundo grado	1,5-2,0 3,0 4,0 1,2-1,5
Radioterapia del pecho antes de los 30 años	7,0-17,0
Factores hormonales: Primer parto tardío (> 30 años) o nuliparidad Menarquia precoz (< 12) o menopausia tardía (>55) Duración de la lactancia materna (por cada 5 meses) Uso de tratamiento hormonal sustitutivo (>=10 años)	1,2-1,7 1,2-1,3 0,98 1,5
Obesidad postmenopáusica	1,2-1,9
Consumo de alcohol (2 bebidas/día o más vs ninguna)	1,2
Fumar antes del primer parto	1,2
Sedentarismo	1,1-1,8
Etnia: raza blanca	1,1-1,5
Densidad mamográfica (muy densa vs grasa)	5,0
Hiperplasia ductal/lobulillar atípica o carcinoma lobulillar in situ en biopsia previa	4,0

Fuente: Adaptación de tabla proporcionada en la ref.⁸

Aunque no se ha incluido en la tabla, la edad es un factor fundamental en la incidencia de cáncer de mama, como ocurre en la mayor parte de neoplasias de estirpe epitelial. La edad no sólo está relacionada con el acúmulo de diferentes exposiciones a lo largo del tiempo, sino que también refleja el envejecimiento tisular, que en el caso de tumores hormonodependientes, como el cáncer de mama, depende también de los estímulos hormonales a lo largo de la vida¹².

Cuando hablamos de factores hormonales, nos referimos tradicionalmente a las variables reproductivas que condicionan la exposición a estrógenos: la edad de la menarquia, la edad de la menopausia, la paridad, la edad a la que la mujer tiene su primer hijo y la lactancia materna (Tabla 1). Como ocurre en otros países desarrollados, en España se observa un adelanto de la menarquia en generaciones más recientes, posiblemente relacionado con un desarrollo acelerado ligado a la mayor disponibilidad de nutrientes¹³. El embarazo y parto suponen un incremento pasajero del riesgo de cáncer de mama asociado al aumento del nivel de estrógenos circulantes, seguido de un importante efecto protector relacionado con la diferenciación del tejido glandular¹². En este sentido, el retraso de la maternidad (edad media al primer hijo de 30,7 en España en 2015, frente a 28,9 en la Unión Europea), la caída de la tasa de fertilidad (1,33 frente a una media de 1,58 en Europa para el mismo año) también indican una evolución desfavorable¹⁴. Finalmente, la lactancia supone un modesto descenso de riesgo para periodos menores de un año¹⁵. A estos factores hay que añadir la utilización de tratamientos hormonales, principalmente los anticonceptivos orales y la terapia hormonal sustitutiva. Aunque los anticonceptivos orales también aumentan el riesgo de cáncer de mama¹⁶, su repercusión es menor, ya que se utilizan cuando la mujer es más joven y el exceso de riesgo desaparece cuando se abandona su uso. El uso de tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos, solos o en combinación con progesterona, es un importante factor de riesgo en muchos países desarrollados donde su uso ha sido generalizado¹⁶. Su repercusión ha sido tan importante, que en países como EEUU y otros se ha relacionado la caída de incidencia con el abandono masivo de este tipo de tratamiento, tras la publicación de los resultados del ensayo clínico sobre terapia combinada incluido como parte *del Women's Health Initiative* a principios de este siglo^{17,18}. En España, no obstante, la terapia hormonal sustitutiva ha sido y sigue siendo poco utilizada¹⁹.

Mientras que los resultados son inconsistentes en mujeres premenopáusicas, el sobrepeso y la obesidad incrementan el riesgo de cáncer de mama después de la menopausia¹⁵. Aunque el riesgo relativo asociado al aumento de peso es discreto (entre un 8-10% por cada 5 kg/m² de incremento en el índice de masa corporal (IMC)), la actual ola epidémica de sobrepeso-obesidad tiene carácter casi universal²⁰, por lo que se trata de un importante determinante del riesgo, potencialmente modificable. Existen varios mecanismos biológicos que explican la mayor incidencia de cáncer de mama en mujeres obesas, incluyendo el aumento de estrógenos circulantes procedentes del tejido adiposo y su mayor biodisponibilidad, derivada de una menor síntesis de proteína transportadora de estrógenos en el hígado²¹. Otras vías biológicas incluyen la hiperinsulinemia y el incremento en la hormona similar a la insulina (*insulin growth factor I*), la alteración en la secreción de adipokinas (incremento de leptina y menor nivel de adiponectina) y las citoquinas producidas por el tejido adiposo visceral como consecuencia del estado inflamatorio producido por la relativa hipoxia en el mismo²¹. Estos cambios metabólicos se asocian fundamentalmente a la obesidad central, medida en estudios epidemiológicos mediante la medida de la cintura o el índice cintura-cadera. La correlación entre estas medidas con el IMC hace difícil distinguir ambos efectos¹⁵. En relación al tipo de tumor, algunos estudios muestran una relación mayor de la obesidad con el cáncer de mama con receptores hormonales, pero los resultados son heterogéneos y también se ha asociado a tumores triple negativos²².

En el mismo sentido, y compartiendo muchas de estas rutas biológicas, el sedentarismo incrementa la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama, mientras que la práctica regular de ejercicio disminuye el riesgo, con mayor grado de evidencia para las mujeres postmenopáusicas¹⁵. A pesar de considerarse más consolidada la evidencia en mujeres posmenopáusicas, estudios recientes muestran un claro efecto protector más marcado en mujeres premenopáusicas^{23, 24}. En nuestro país, un estudio reciente muestra cómo las mujeres que no realizan ningún tipo de ejercicio físico tienen entre un 50% y un 70% más de riesgo de desarrollar un cáncer de mama que aquellas mujeres que cumplen con las recomendaciones actuales de la Organización Mundial de la Salud, sin observarse diferencias en relación al subtipo tumoral²⁴.

El único alimento con suficiente grado de evidencia sobre su relación con el cáncer de mama, tanto pre- como posmenopáusico, es el alcohol, el riesgo aumenta entre un 7 y un 9% por cada 10 gr de etanol/día¹⁵. El exceso de riesgo es evidente tanto en tumores con receptores hormonales como en tumores sin receptores hormonales y no parece observarse sólo en mujeres con déficit de folato, como sugerían estudios previos²⁵. Finalmente, en relación al tipo de dieta, diferentes estudios han mostrado un efecto protector asociado a un patrón de dieta mediterránea, con alto consumo de verduras, fruta y pescado²⁶. En España, un estudio reciente muestra también un menor riesgo de cáncer de mama en las mujeres con alta adherencia a un patrón de dieta mediterránea, efecto que es significativamente más marcado frente a los tumores triple negativo²⁷. Este efecto protector ha sido confirmado en las mujeres incluidas en el estudio de intervención dietética con dieta mediterránea PREDIMED, aunque sólo resultó significativo para la rama de dieta mediterránea con suplementación de aceite de oliva virgen²⁸. Por el contrario, la dieta "occidental" caracterizada por alto consumo de carne, alimentos de alto contenido energético y grasas aumenta el riesgo de todos los tipos de cáncer de mama en nuestro país²⁷.

A pesar de que el cáncer de mama no aparecía en las listas de tumores asociados al consumo de tabaco en las primeras revisiones de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC), en las últimas décadas numerosos estudios han puesto de manifiesto el papel del consumo de cigarrillos en la génesis de este tumor, de forma que las revisiones de diferentes organismos internacionales, como el *U.S. Surgeon General*, la IARC, la Agencia de Protección Medioambiental de California y las Agencias de Salud de Canadá concluyen que el tabaco aumenta la incidencia de los tumores de mama, particularmente en fumadoras de larga duración y en mujeres que iniciaron el consumo a edad temprana²⁹. El consumo de tabaco como factor de riesgo es particularmente relevante en el periodo comprendido entre la menarquía y el primer parto, observándose una clara relación dosis-respuesta³⁰.

La glándula mamaria es muy sensible a la radiación, y los estudios epidemiológicos y de laboratorio disponibles muestran una clara relación dosis-respuesta para dosis relativamente modesta (100 mSv)³¹. El efecto es mayor en mujeres expuestas antes de los 20-30 años de edad, mientras que en mujeres postmenopáusicas la exposición no parece incrementar el riesgo³¹.

Los otros dos factores de riesgo mencionados en la tabla 1, la alta densidad mamográfica y las lesiones benignas que se mencionan (hiperplasia y carcinoma lobulillar in situ), podrían en realidad considerarse como etapas intermedias en el proceso de desarrollo de muchos tumores mamarios. La alta densidad mamográfica es el principal fenotipo marcador de riesgo de cáncer de mama³². La imagen densa refleja el tejido fibroglandular presente en la mama, y aunque la forma de medir la densidad no es uniforme, todos los estudios evidencian un aumento de incidencia de tumores mamarios en mujeres con mayor proporción de tejido denso³³. Estudios realizados en población española también muestran un aumento de incidencia de todos los subtipos tumorales en las mujeres con mayor densidad mamográfica³⁴. Este exceso de riesgo es incluso visible en mujeres portadoras de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*³⁵. La densidad mamaria es un fenotipo cambiante, que a pesar de tener un claro componente hereditario, depende de la edad, del índice de masa corporal, del estatus menopáusico y de muchos de los factores de riesgo de cáncer de mama comentados anteriormente^{36, 37, 38, 39}. El hecho de ser un importante determinante de riesgo en población general, fácilmente identificable en las mamografías de cribado, ha llevado a proponer su incorporación en los modelos de predicción de riesgo⁴⁰.

La hiperplasia atípica, tanto ductal como lobulillar, es una lesión benigna de alto riesgo que suele encontrarse en el 10% de las biopsias de mama con lesión benigna y multiplica por 4 el riesgo de desarrollar un cáncer de mama en el futuro⁴¹. En cohortes americanas se ha calculado que la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama tras detectar una hiperplasia con atipia es de un 30% en 25 años de seguimiento posterior⁴¹. Por su parte la detección de un carcinoma lobulillar *in situ*, hallazgo que aparece en un 0.5-3.8% de las biopsias benignas de la mama, implica un riesgo relativo superior a 7 de desarrollar un tumor infiltrante de mama en los siguientes 5-10 años, por lo que esta lesión se considera como un indicador de mayor riesgo de cáncer de mama y una lesión precursora del mismo⁴².

3. PREVENCIÓN PRIMARIA

El *World Cancer Research Fund* y el *American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR) estiman que alrededor de un 40% del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas podría prevenirse reduciendo el consumo de alcohol, eliminando el exceso de peso y la inactividad física⁴³. Aunque este porcentaje varía en función de la prevalencia de los factores de riesgo mencionados y los estimadores de efecto utilizados, existe un consenso unánime en el impacto que el estilo de vida, término con el que solemos referirnos a este conjunto de factores, puede tener en la incidencia de este tumor⁴⁰, incluso en países similares al nuestro⁴⁴.

4.1. Control del peso y restricción calórica

Existe suficiente evidencia de que la reducción de peso antes o después de la menopausia se traduce en una disminución entre un 25%-40% en la incidencia de cáncer de mama en comparación con las mujeres que continúan ganando peso⁴⁰. Por otra parte, modelos animales han puesto de manifiesto el beneficioso efecto de la restricción calórica en la aparición de tumores mamarios⁴⁵. Según los datos de WCRF/AICR, en países como Reino Unido o América, evitar el exceso de peso prevendría un 16-17% de los casos de cáncer de mama tras la menopausia⁴³. En España, de acuerdo a la última Encuesta de Salud, un 45% de las mujeres adultas tiene exceso de peso, y un 17% son obesas⁴⁶. Esta información, basada en datos auto-reportados, infraestima la importancia de este factor de riesgo en nuestro país: un estudio reciente en mujeres que acuden al programa de diagnóstico precoz de cáncer de mama muestra una prevalencia de obesidad del 29%, y una ganancia media de peso durante la vida adulta (desde los 18 años) de unos 400 gr/año³⁹.

4.2. Evitar el sedentarismo aumentando la actividad física

La recomendación de la OMS propone un mínimo de 150 minutos de ejercicio moderado o 75 minutos de ejercicio intenso a la semana, y duplicar esta cantidad en aquellas personas que ya superen dicho mínimo⁴⁷. Se ha estimado que entre un 10-17% de los casos de cáncer de mama en el mundo podrían evitarse cumpliendo dichas recomendaciones^{48,43}. Está en discusión cuál es el nivel óptimo de ejercicio recomendable para la prevención del cáncer, pero en el caso concreto del cáncer de mama, un meta-análisis reciente muestra un efecto protector creciente a medida que aumenta el nivel de actividad física⁴⁹. Un 35% de la población en Europa se declara inactiva⁵⁰, mientras que entre las mujeres españolas esa cifra alcanza el 42%⁴⁶.

4.3. Limitar el consumo de alcohol

En países como Reino Unido y Estados Unidos el consumo de alcohol explicaría más de un 10% de los casos de cáncer de mama⁴³. No obstante, las mujeres españolas muestran un consumo moderado de alcohol: un 24% de las mujeres consumen alcohol al menos una vez por semana, mientras que sólo el 7% lo hace a diario⁴⁶. Esto explica que, en nuestro contexto, el impacto del alcohol en cuando a la reducción de riesgo sea menor, calculándose que un 3% de los casos serían evitables eliminando su consumo en la población femenina⁵¹. No obstante, el incremento de consumo de alcohol entre adolescentes podría modificar esta tendencia y aumentar la importancia de este factor de riesgo en un futuro. Además, los estudios en animales muestran que el periodo de mayor vulnerabilidad es aquel comprendido entre la menarquia y el primer embarazo, por lo que con vistas a la prevención es importante tener en cuenta también este tipo de consumo⁴⁰.

4.4. Otras recomendaciones en relación a la dieta

El informe de WCRF/AICR incluye una serie de recomendaciones para disminuir el riesgo de cáncer, que figuran en la tabla 2. Estas mismas recomendaciones han sido recogidas en la nueva versión del Código Europeo Contra el Cáncer (<https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/>).

Tabla 2: Recomendaciones para la prevención del cáncer del WCRF/AICR

Recomendación General	
1	Mantente delgado evitando el infrapeso
2	Practica ejercicio al menos 30 minutos al día
3	Evita consumir alimentos muy energéticos y bebidas azucaradas
4	Come más y mayor variedad de verduras, frutas, cereales integrales y legumbres
5	Limita el consumo de carne roja y carnes procesadas
6	Limita el consumo de alcohol (máximo 2 cañas o copas de vino al día si eres hombre y 1 si eres mujer)
7	Limita el consumo de alimentos salados o procesados con sal
8	No consumas suplementos vitamínicos para protegerte del cáncer
9	Da de mamar a tus hijos al menos 6 meses
10	Si has tenido cáncer, debes seguir estas recomendaciones

<http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/our-cancer-prevention-recommendations>

Diferentes estudios han mostrado que la mayor adherencia a las 9 recomendaciones (la 10ª es una llamada de atención a las personas con cáncer) se traduce en una menor incidencia de cáncer en general y de cáncer de mama en particular⁵². Esa asociación también se ha confirmado en nuestro país⁵³. En este último estudio, además de confirmarse el efecto protector de las recomendaciones 1, 2 y 6, de las que ya hemos hablado, se encontró una asociación con el cáncer de mama también para las recomendaciones 3 (alimentos energéticos y bebidas azucaradas) y 4 (comer fruta, verdura, cereales integrales y legumbres), lo que refuerza el interés de hacer llegar este mensaje a la población.

4.5. Tabaco

Aunque el cáncer de mama no se encuentra entre los tumores más asociados al consumo de tabaco, desde el punto de vista de la prevención de este tumor es clave tener en cuenta el periodo de mayor susceptibilidad, y concienciar a la población de un riesgo que en su mayor parte desconoce. Un estudio holandés estima que un 4,6% de los tumores de mama serían atribuibles al consumo de tabaco en ese país⁵⁴. La proporción podría ser similar o algo mayor en nuestro país, teniendo en cuenta que el porcentaje de mujeres fumadoras en Holanda es del 16%, mientras que en España es del 18,5%⁵⁵.

4.6. Lactancia materna

Aunque incluida en las recomendaciones WCRF/AICR recogidas en la tabla 2, como ya señalamos anteriormente, el efecto de la lactancia materna es modesto, a menos que dicha lactancia se prolongue al menos 10-12 meses, lo que resulta difícil en las condiciones actuales. De hecho, en el estudio español citado anteriormente no se encuentra una diferencia de riesgo entre las mujeres que cumplen y no cumplen esta recomendación en nuestro país⁵³. No obstante, como ya mencionamos, es importante insistir en los beneficios que la lactancia materna tiene para el niño y para la madre.

4.7. Tratamientos con estrógenos, progesterona y derivados

Algunas mujeres postmenopáusicas pueden necesitar y beneficiarse de tratamiento hormonal sustitutivo; sin embargo, el uso prolongado de hormonas tras la menopausia aumenta el riesgo de cáncer de mama, como ya hemos comentado. En Reino Unido se ha calculado que el 3,2% de los casos de cáncer de mama se podrían evitar eliminando dicha exposición⁵⁶. Dicha estimación está basada en una prevalencia de prescripción de este tipo de tratamientos a las mujeres entre 45-69 años del 11%⁵⁶. Un estudio en mujeres postmenopáusicas de ese rango de edad que acuden al programa de detección precoz de cáncer de mama en España muestra una prevalencia de uso del 2,3%¹⁹, muy alejada del 11% mencionado en ese artículo, aunque en aquel caso se trata de prescripción y no de uso real.

Los anticonceptivos tendrían un efecto menor, debido a que se utilizan en una etapa de la vida en la que el cáncer de mama es menos frecuente, y en el estudio mencionado anteriormente se estima que serían responsables del 1,1% de los casos en Reino Unido, pero esa cifra aumenta a un 9,5% en mujeres jóvenes (menores de 40 años)⁵⁶. En nuestro país, la prevalencia de uso es del 19% de las mujeres entre 15-24 años y el 14% de las comprendidas entre los 25-44⁴⁶, cifras más modestas que las obtenidas a partir de datos de prescripción en Reino Unido⁵⁶.

4.8. Conclusiones sobre prevención primaria

La adopción por parte de la población femenina de estilos de vida saludables, incluyendo la eliminación del tabaco, la reducción o eliminación del alcohol, la reducción en la cantidad de comida muy energética en favor de productos vegetales (verduras, frutas, cereales integrales) y la reducción/eliminación, según las necesidades de la mujer, de tratamientos con contenido hormonal (estrógenos, progesterona, combinados, etc.) es una estrategia eficaz para disminuir la incidencia del cáncer de mama en población general. En mujeres de alto riesgo, otras medidas preventivas incluyen la mastectomía y ooforectomía profilácticas y la quimioprevención con moduladores selectivos del receptor de estrógenos –SERMs– (como tamoxifeno o raloxifeno)⁵⁷. En países como Estados Unidos se recomienda el uso de SERMs para quimioprevención en mujeres con moderado riesgo (riesgo a 5 años igual o superior a 1,66%), generalmente medido a través del modelo de Gail, y en un futuro se incorporarán a este listado los inhibidores de aromataza, ya que existe evidencia de su efecto protector en mujeres posmenopáusicas⁵⁸. En relación al uso de estos tratamientos en prevención primaria en España, hay que tener en cuenta que el modelo de Gail sobreestima sustancialmente el riesgo en nuestro contexto, ya que utiliza las tasas de incidencia de EEUU, en vez de considerar la incidencia en población femenina española⁵⁹.

5. PREVENCIÓN SECUNDARIA

El cribado de cáncer de mama ha demostrado ser una actividad eficaz y efectiva en el control de la enfermedad y, en consecuencia, su práctica está recomendada por sociedades científicas y organismos nacionales e internacionales. Aunque muchos programas se iniciaron con anterioridad, su realización a nivel europeo se recomendó en la resolución del Consejo Europeo sobre cribado de cáncer publicado en diciembre del año 2003⁶¹. En España el cribado del cáncer de mama está incluido en la cartera básica de servicios del SNS desde noviembre del año 2014⁶⁰, aunque, al igual que en otros países europeos, ya se venía realizando con anterioridad.

El cribado de cáncer de mama es una de las actividades sanitarias más evaluada. Los resultados de los ensayos aleatorizados realizados desde los años 70 y de otros muchos efectuados posteriormente confirman la reducción de mortalidad específica por este tumor en la población cribada y por tanto, su impacto beneficioso en términos de salud. Sin embargo, junto a estos efectos beneficiosos, el cribado conlleva también efectos secundarios adversos para la población en la que se realizan las pruebas. Estos efectos adversos son inevitables, pero se trata de valorar su frecuencia e impacto y el balance beneficio/efecto adverso que se produce. El resultado de este balance es el que debe determinar la conveniencia o no de su realización y sobre todo, las condiciones en las que debe aplicarse.

No obstante, en los últimos años, se ha producido una continua controversia sobre la eficacia y efectividad del cribado de cáncer de mama, especialmente después de la revisión publicada por el centro Cochrane danés⁶², que cuestionaba el cribado de cáncer de mama con mamografía debido a los problemas metodológicos de buena parte de los ensayos revisados. También la *Swiss Medical Board* (www.medical-board.ch) concluyó que la eficacia de estos programas no era tan grande como se esperaba y que los efectos adversos son considerables. En sentido contrario, otras revisiones han concluido que el cribado es efectivo y podría serlo más si se intensificara^{63,64}. El hecho es que la mayoría de estas revisiones, tanto a favor como en contra, han analizado las mismas publicaciones, llegando a conclusiones similares sobre la magnitud de los efectos beneficiosos (reducción de mortalidad) pero con claras discrepancias en relación a los efectos adversos, fundamentalmente el sobrediagnóstico (detección y consecuentemente tratamiento de tumores que nunca se hubieran manifestado clínicamente) y en la valoración que hacen los autores de este balance beneficio/efecto adverso.

Como se ha señalado los estudios realizados hasta el momento indican que el cribado de cáncer de mama con mamografía produce una disminución significativa de la mortalidad por este tumor. Pero además, el análisis del impacto de los programas de cribado que se están desarrollando en Europa, análisis que considera ya los programas poblacionales y no los ensayos iniciales, concluyó que se podría obtener una disminución de mortalidad entre el 25 y 30% si se consideran las mujeres invitadas a dichos programas (en comparación con las no invitadas) y del 38-48% si se tiene en cuenta el efecto que se produce en las mujeres a las que efectivamente se realiza la mamografía⁶⁵. Algunos detractores del cribado, atribuyen esta disminución de mortalidad a los avances terapéuticos. Pero el análisis específico del beneficio atribuible a ambos factores, concluye que el cribado aporta en sí mismo beneficios sustanciales. La precocidad del diagnóstico está asociada con el pronóstico y con la posibilidad de aplicar tratamientos mucho menos agresivos⁶⁶. Por otra parte, los programas de cribado organizados de cáncer de mama, además obtienen otro tipo de beneficios a medio y corto plazo como es la detección de tumores en estadios precoces, lo que determina la aplicación de tratamientos menos agresivos que repercute, no sólo en el pronóstico, sino en la calidad de vida de estas mujeres.

El efecto neto del cribado de cáncer de mama no es el mismo en todas las mujeres. La edad es un factor determinante. Está aceptado y asumido por todos los grupos la realización del cribado en mujeres con edades comprendidas entre 50 y 69 años, grupo en el que claramente el balance es favorable. En la revisión de la OMS del año 2014⁶⁷ se expone la recomendación de aplicar este cribado a las mujeres con edad comprendida entre 50 y 69 años, siempre que se realice en un marco de programas organizados.

En el año 2015, la Comisión Europea, inició un proyecto para desarrollar un sistema europeo de garantía de la calidad de los servicios de cáncer de mama, la *European Commission Initiative on Breast Cancer* (ECIBC). La ECIBC ha organizado un grupo de expertos para desarrollar recomendaciones sobre cribado y diagnóstico de cáncer de mama, basadas en evidencia. Entre las recomendaciones ya disponibles y publicadas en la página web (<http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/home>) también se incluye con un nivel de “fuerte recomendación” la práctica del cribado en mujeres asintomáticas de 50 a 69 años, también en el contexto de programas organizados. A la misma conclusión llegó el grupo de expertos de la *International Agency for Research on Cancer* -IARC- que ha revisado toda la evidencia disponible con el fin de evaluar el beneficio y efectos adversos de diferentes métodos de cribado de cáncer de mama⁶⁸.

En este grupo de edad, la estimación más fiable en aquellos estudios que han utilizado una metodología adecuada para medir este efecto, es que el sobrediagnóstico no es mayor del 10%⁶⁹. Respecto a resultados falso-positivos, un estudio de los resultados de programas de cribado en España concluye que tras la realización de la mamografía de cribado, alrededor de 20% de las mujeres exploradas en los 20 años que son invitadas a participar en los mismos, precisan nuevas mamografía para descartar la presencia del tumor (alrededor del 1%, pruebas de carácter invasivo)⁷⁰.

EUROSCREEN, un grupo de trabajo europeo que también ha revisado la evidencia disponible cuantifica el balance disminución de mortalidad/sobrediagnóstico y resultados falsos positivos para una población de 50 a 69 años, con una incidencia de cáncer de mama equivalente a la media europea. Por cada 1.000 mujeres europeas de entre 50 y 60 años incluidas en programas de cribado durante 20 años se evitarían 7-9 muertes por cáncer de mama (de 30 muertes esperadas). Como efecto negativo, se estima que 4 de los 71 cánceres de mama detectados serían sobrediagnósticos⁷¹. Las mujeres a las que se ofrece el cribado deben ser informadas sobre estos efectos de manera que puedan decidir si se realizan o no la exploración.

Tabla 3. Resultados del cribado con mamografía cada 2 años de mujeres entre los 50/51 y los 68/69 años (20 años)

Resultado	Por cada 1000 mujeres cribadas durante 20 años:	Número de mujeres que se han de cribar (durante 20 años) para:
Cánceres de mama diagnosticados	71 casos de cáncer de mama	14 mujeres para diagnosticar 1 cáncer de mama
Reducción de la mortalidad por cáncer de mama	7-9 muertes evitadas (de 30 muertes esperadas)	111-143 mujeres para evitar 1 muerte
Sobrediagnóstico	4 casos sobrediagnosticados (a añadir a los 67 casos esperados)	por cada 250 mujeres cribadas, se sobrediagnosticará 1 caso
Falsos positivos	200 mujeres con falsos positivos - 170 mujeres sólo procedimientos no invasivos - 30 mujeres procedimientos invasivos (biopsias)	- Por cada 6 mujeres cribadas, 1 mujer tendrá un falso positivo con procedimientos no invasivos - Por cada 33 mujeres cribadas, 1 mujer tendrá un falso positivo con procedimiento invasivo

Fte:⁷¹

En otros grupos de edad, la evidencia sobre el efecto del cribado no está tan clara. Tanto el grupo de expertos del ECIBC como el del IARC recomienda no realizar el cribado en mujeres de 40 a 45 años, dada la falta de evidencia de disminución de mortalidad en este grupo. Los resultados no son tan concluyentes en el grupo de 45 a 50, grupo en el que se sugiere que sí podría obtenerse un beneficio neto positivo. En el caso de las mujeres de 70 a 74 años, la evidencia en la obtención de una reducción de mortalidad se considera suficiente, pero los datos publicados sobre los resultados en este grupo, no permiten establecer una conclusión sobre su beneficio neto.

En mujeres de alto riesgo las recomendaciones varían en función de su riesgo. Se admite la realización de mamografías en edades más jóvenes según el riesgo y también en combinación con otras pruebas, pero siempre con indicación de riesgo individual y con garantía de aplicación de los criterios de calidad necesarios para cualquier práctica preventiva.

Los programas de cribado poblacional implican que se ofrezca la participación activamente a toda la población diana, de manera sistemática y dentro de un marco reglado de política sanitaria de salud pública, con una adecuada

evaluación continua de la calidad, del proceso y de los resultados. En los programas organizados todas las actividades del proceso de cribado están planificadas, coordinadas, monitorizadas y evaluadas, garantizando los principios de eficiencia y equidad. La ausencia de oferta de un programa organizado frente a un problema de especial importancia por su impacto en la salud, seguramente daría lugar a la realización de cribados oportunistas (mamografías, ecografías etc. solicitadas a petición de la interesada o aprovechando una consulta por otro motivo médico, revisión, etc.). En este tipo de cribado no hay una especificación de los beneficios de salud esperados en términos de prevención de la carga de enfermedad y existe poca o ninguna capacidad de monitorización o evaluación. Esto hace que, por un lado, su impacto en salud sea incierto y las garantías de calidad, cuestionables. Dicha oferta no regulada no solo no elimina los efectos secundarios del cribado anteriormente descritos, sino que los incrementa suponiendo además una falta de control sobre los mismos, dada la falta de evaluación. Además, el cribado oportunista aumentaría las desigualdades respecto al acceso y oportunidad de diagnóstico del cáncer de mama en la población general.

Finalmente, los programas poblacionales de cribado han contribuido indirectamente a mejorar la organización de los servicios de diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. En el futuro se podrá personalizar el cribado, es decir, adaptar la oferta del diagnóstico precoz al riesgo individual de desarrollar cáncer de mama, considerando otros factores de riesgo, más allá de la edad, con objeto de maximizar los beneficios y minimizar los riesgos. En este momento se han puesto en marcha diferentes estudios para aportar información en este sentido.

5.1. Cribado de cáncer de mama en Europa y en España

Los resultados favorables de los ensayos aleatorizados que se realizaron principalmente en los años 70, dieron lugar desde finales de los años 80 a la puesta en marcha de programas poblacionales de cribado de cáncer de mama de ámbito regional o nacional en la mayoría de países de Europa.

En España estos programas comenzaron su puesta en marcha en las diferentes CCAA en los años 90 y actualmente se ofrecen a toda la población incluida en este rango de edad. Se ofrece la realización de mamografía bienal a mujeres de entre 50 y 69 años. En cinco CCAA el cribado también incluye entre la población diana a mujeres de 45 a 49 años. Los programas en España siguen los criterios de calidad de las guías europeas de calidad del cribado mamográfico. Los programas se coordinan a través de la red de cribado de cáncer en España (www.cribadocancer.com) en la que participan los responsables de los programas de cribado de cáncer de todas las CCAA. A través de esta red se comparten experiencias y criterios de evaluación.

La cobertura del cribado de cáncer de mama se ofrece en todo el territorio y es cercana al 100%. Tomando como referencia de población los datos de EUROSTAT y según los datos del informe sobre cribado de cáncer en Europa (enero 2017)⁷² se estima que la cobertura (invitaciones válidas sobre población oficial) en España para las mujeres entre 50 y 69 años es alrededor del 85% y en Europa alrededor del 79%.

Según el mismo informe, la participación global en los programas en España fue del 70,4 frente al 60,2% en Europa. Se realizaron pruebas adicionales de cualquier tipo en el 4,5% de mujeres y en el 5,2% en Europa. El valor predictivo positivo de la mamografía en los programas de España fue de 9,3% y del 12,2% en los programas en Europa.

La tasa de detección de cáncer (invasivo y carcinoma ductal *in situ*) por cada mil mujeres estudiadas fue de 4,48 frente 6,19 en el global de Europa. El % de cánceres *in situ* del total de cánceres detectados fue en España de 13,4% y en Europa de 16,3%.

En resumen, los indicadores de calidad de los programas en España se encuentran dentro de los estándares establecidos en las guías de calidad del cribado en Europa.

Tabla 4. Resultados programas de cribado cáncer de mama en España y en Europa

	ESPAÑA	EUROPA
Mujeres Invitadas	2.349.369	23.895.578
Mujeres exploradas	1.654.865	14.374.108
Tasa de Participación (%)	70,40%	60,20%
Mujeres con pruebas adicionales (no invasivas y/o invasivas)*	52.751	726.791
Mujeres exploradas*	1.180.262	14.094.852
Tasa de Pruebas adicionales sobre exploradas (%)	4,50%	5,20%
Cánceres detectados	2.202	81.320
Mujeres exploradas*	491.734	13.130.021
Tasa de detección cánceres(‰)	4,48‰	6,19‰
Cánceres In situ detectados	296	13.254
Tasa de detección cánceres in situ (‰)	0,6‰	1,01‰
Cánceres Invasivos detectados	1.906	68.066
Tasa de detección cánceres invasivos (‰)	5,18‰	3,88‰
Cánceres detectados	2.202	81.174
Mujeres con pruebas adicionales (no invasivas y/o invasivas)*	23.670	666.938
Valor predictivo positivo	9,30%	12,20%
Cánceres In situ detectados	296	13.254
Cánceres detectados	2.202	81.320
Porcentaje de cánceres in situ	13,40%	16,30%

Fte: ⁷¹

5.2. Conclusiones sobre prevención secundaria

Hay un consenso general sobre la recomendación de realización de cribado de cáncer de mama mediante mamografía bienal en el grupo de edad de 50 a 69 años, siempre que se realice en el marco de programas organizados, monitorizados y con garantía de calidad adecuados. En este grupo de mujeres los beneficios (disminución de la mortalidad por esta causa) superan a los efectos adversos (falsos positivos, sobrediagnóstico)⁷⁰. En otros grupos de edad la evidencia es limitada.

Los programas de cribado en Europa y en España tienen un alto grado de cobertura y han sido monitorizados y evaluados siguiendo los criterios de las guías europeas de calidad del cribado. Además de los beneficios directos, especialmente disminución de la mortalidad y diagnósticos precoces que conllevan tratamientos menos agresivos, estos programas han contribuido a mejorar la organización de los servicios de atención al cáncer de mama.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. doi:10.1016/j.ucl.2013.01.011.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-1403. doi:10.1016/j.ejca.2012.12.027.
3. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. January 2017. doi:10.1007/s12094-016-1607-9.
4. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Mortalidad por cáncer en España. <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/mortalidad-cancer-en-espana.shtml>. Published 2017. Accessed April 24, 2017.
5. Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, et al. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(22):1584-1591. doi:10.1093/jnci/djp358.
6. Asuncion N, Salas D, Zubizarreta R, et al. Cancer screening in Spain. *Ann Oncol*. 2010;21(SUPPL.3):43-51. doi:10.1093/annonc/mdq085.
7. Pollán M, Michelena MJ, Ardanaz E, et al. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes. *Ann Oncol*. 2010;21(Supplement 3):97-102. doi:10.1093/annonc/mdq095.
8. Warner E. Breast-Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2011;365(11):1025-1032. doi:10.1056/NEJMcp1101540.
9. Cobain EF, Milliron KJ, Merajver SD. Updates on breast cancer genetics: Clinical implications of detecting syndromes of inherited increased susceptibility to breast cancer. *Semin Oncol*. 2016;43(5):528-535. doi:10.1053/j.seminoncol.2016.10.001.
10. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1291-1299.
11. Skol AD, Sasaki MM, Onel K. The genetics of breast cancer risk in the post-genome era: thoughts on study design to move past BRCA and towards clinical relevance. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):99. doi:10.1186/s13058-016-0759-4.
12. Pike MC, Pearce CL, Wu AH. Prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary. 2004:6379-6391. doi:10.1038/sj.onc.1207899.
13. Cabanes A, Asuncion N, Vidal E, et al. Decline in age at menarche among Spanish women born from 1925 to 1962. *BMC Public Health*. 2009;9:449. doi:10.1186/1471-2458-9-449.
14. European Commission. EUROSTAT: Births and fertility data. <http://ec.europa.eu/eurostat/web/population-demography-migration-projections/births-fertility-data>. Published 2015.
15. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Breast Cancer; 2017. Available at: wcrf.org/breast-cancer-2017.
16. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *A Review of Human Carcinogens. Part A: Pharmaceuticals*. (IARC monographs, ed.). Lyon: IARC; 2012. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100A/mono100A.pdf>. Accessed April 25, 2017.
17. for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *Jama*. 2002;288(3):321-333. doi:10.1001/jama.288.3.321.
18. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The Decrease in Breast-Cancer Incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med*. 2007;356(16):1670-1674. doi:10.1056/NEJMsr070105.
19. Isidoro B, Lope V, Whelan D, et al. Use of hormone therapy and isoflavones and mammographic density in Spain. *Menopause*. 2016;23(5):1-10. doi:10.1097/GME.0000000000000569.
20. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):557-567. doi:10.1016/S0140-6736(10)62037-5.
21. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(8):484-498. doi:10.1038/nrc3967.
22. Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(1):307-314. doi:10.1007/s10549-012-2339-3.
23. Catsburg C, Kirsh VA, Soskolne CL, et al. Associations between anthropometric characteristics, physical activity, and breast cancer risk in a Canadian cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(2):545-552. doi:10.1007/s10549-014-2973-z.
24. Lope V, Martín M, Castelló A, et al. Physical activity and breast cancer risk by pathological subtype. *Gynecol Oncol*. 2017;144(3):577-585. doi:10.1016/j.ygyno.2016.12.014.
25. Jung S, Wang M, Anderson K, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies. *Int J Epidemiol*. 2015;(August 2015):1-13. doi:10.1093/ije/dyv156.
26. Albuquerque RCR, Baltar VT, Marchioni DML. Breast cancer and dietary patterns: A systematic review. *Nutr Rev*. 2014;72(1):1-17. doi:10.1111/nure.12083.
27. Castelló A, Pollán M, Buijsse B, et al. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer*. 2014;111(April):1-9. doi:10.1038/bjc.2014.434.
28. Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C, et al. Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(11):1. doi:10.1001/jamainternmed.2015.4838.

29. Reynolds P. Smoking and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2013;18(1):15-23. doi:10.1007/s10911-012-9269-x.
30. Glantz SA, Johnson KC. The surgeon general report on smoking and health 50 years later: Breast cancer and the cost of increasing caution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(1):37-46. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-1081.
31. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res*. 2005;7(1):21-32. doi:10.1186/bcr970.
32. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol*. 2005;6(10):798-808. doi:10.1016/S1470-2045(05)70390-9.
33. Assi V, Warwick J, Cuzick J, Duffy SW. Clinical and epidemiological issues in mammographic density. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(1):33-40.
34. Pollán M, Asuncion N, Ederra M, et al. Mammographic density and risk of breast cancer according to tumor characteristics and mode of detection: a Spanish population-based case-control study. *Breast Cancer Res*. 2013;15(1):R9. doi:10.1186/bcr3380.
35. Ramón y Cajal T, Chirivella I, Miranda J, et al. Mammographic density and breast cancer in women from high risk families. *Breast Cancer Res*. 2015;17(1):93. doi:10.1186/s13058-015-0604-1.
36. Varghese JS, Thompson DJ, Michailidou K, et al. Mammographic breast density and breast cancer: Evidence of a shared genetic basis. *Cancer Res*. 2012;72(6):1478-1484. doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-3295.
37. Boyd NF, Martin LJ, Bronskill MJ, Yaffe MJ, Duric N, Minkin S. Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(16):1224-1237. doi:10.1093/jnci/djq239.
38. Lope V, Pérez-gómez B, Sánchez-Contador C, et al. Obstetric history and mammographic density: A population-based cross-sectional study in Spain (DDM-Spain). *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132(3):1137-1146. doi:10.1007/s10549-011-1936-x.
39. Pollán M, Lope V, Miranda-García J, et al. Adult weight gain, fat distribution and mammographic density in Spanish pre- and post-menopausal women (DDM-Spain). *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134(2). doi:10.1007/s10549-012-2108-3.
40. Howell A, Anderson AS, Clarke RB, et al. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2014;16(5):446. doi:10.1186/s13058-014-0446-2.
41. Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, Dupont WD, Ph D, Ghosh K. Atypical Hyperplasia of the Breast — Risk Assessment and Management Options. *N Engl J Med*. 2015;372(1):78-89. doi:10.1056/NEJMs1407164.
42. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(April):227-238. doi:10.1038/nrclinonc.2015.8.
43. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Cancer preventability estimates. wcrf.org/cancer-preventability-estimates. Accessed May 5, 2017.
44. Masala G, Bendinelli B, Assedi M, et al. Up to one-third of breast cancer cases in post-menopausal Mediterranean women might be avoided by modifying lifestyle habits: the EPIC Italy study. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;1-10. doi:10.1007/s10549-016-4047-x.
45. Harvie M, Howell A. Energy restriction and the prevention of breast cancer. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(2):263-275. doi:10.1017/S0029665112000195.
46. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Europea de Salud en España. http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Enc_Eur_Salud_en_Esp_2014.htm. Published 2014. Accessed May 5, 2017.
47. World Health Organization. *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. Geneva, Switzerland; 2010.
48. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: An analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380(9838):219-229. doi:10.1016/S0140-6736(12)61031-9.
49. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ*. 2016;354(1):i3857. doi:10.1136/bmj.i3857.
50. World Health Organization. *Assessing National Capacity for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases*. Geneva, Switzerland; 2012. www.who.int.
51. Schütze M, Boeing H, Pischon T, et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ*. 2011;342(apr07_1):d1584. doi:10.1136/bmj.d1584.
52. Romaguera D, Vergnaud A, Peeters PH, et al. Is concordance with World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:150-163. doi:10.3945/ajcn.111.031674.
53. Castelló A, Martín M, Ruiz A, et al. Lower Breast Cancer Risk among Women following the World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research Lifestyle Recommendations: EpiGEICAM Case-Control Study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126096. doi:10.1371/journal.pone.0126096.
54. Van Gemert WA, Lanting CI, Goldbohm RA, et al. The proportion of postmenopausal breast cancer cases in the Netherlands attributable to lifestyle-related risk factors. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152(1):155-162. doi:10.1007/s10549-015-3447-7.
55. Eurostat. Tobacco consumption statistics. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Tobacco_consumption_statistics. Published 2014. Accessed May 5, 2017.
56. Parkin DM. 10. Cancers attributable to exposure to hormones in the UK in 2010. *Br J Cancer*. 2011;105:S42-S48. doi:10.1038/bjc.2011.483.

57. Padamsee TJ, Wills CE, Yee LD, Paskett ED. Decision making for breast cancer prevention among women at elevated risk. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):34. doi:10.1186/s13058-017-0826-5.
58. Mocellin S, Pilati P, Briarava M, Nitti D. Breast Cancer Chemoprevention: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2015;108(2):djv318-djv318. doi:10.1093/jnci/djv318.
59. Pastor-Barriuso R, Ascunce N, Ederra M, et al. Recalibration of the Gail model for predicting invasive breast cancer risk in Spanish women: a population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138(1):249-259. doi:10.1007/s10549-013-2428-y.
60. European Council. Recommendation of 2 December on Cancer Screening. *Off J Eur Union.* 2003;878:34-38.
61. ORden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por le que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualiz.
62. Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet.* 2000;355(9198):129-134. doi:10.1016/S0140-6736(99)06065-1.
63. Health Council of the Netherlands. *Population Screening for Breast Cancer: Expectations and Developments.* La Hague; 2014.
64. Uk I, Cancer B. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet.* 2012;380(9855):1778-1786. doi:10.1016/S0140-6736(12)61611-0.
65. Broeders M, Moss S, Nyström L, et al. The Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality in Europe: A Review of Observational Studies. *J Med Screen.* 2012;19(1_suppl):14-25. doi:10.1258/jms.2012.012078.
66. Duffy SW, Chen HH, Smith RA, Yen AMF, Tabar L. Real and artificial controversies in breast cancer screening. *Breast Cancer Manag.* 2013;2(6):519-528.
67. WHO Position Paper on Mammography Screening. 2014.
68. Béatrice Lauby Secretan, Ph.D., Chiara Scoccianti, Ph.D., Dana Loomis, Ph.D., et al. Breast-Cancer Screening. Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2015; 372:2353-2358 <http://www.nejm.org/toc/nejm/372/24/>
69. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen.* 2012;19 Suppl 1(1_suppl):42-56. doi:10.1258/jms.2012.012082.
70. Roman R, Sala M, Salas D, et al. Effect of protocol-related variables and women's characteristics on the cumulative false-positive risk in breast cancer screening. *Ann Oncol.* 2012;23(1):104-111. doi:10.1093/annonc/mdr032.
71. Paci E, EUROSCREEN Working Group. Summary of the Evidence of Breast Cancer Service Screening Outcomes in Europe and First Estimate of the Benefit and Harm Balance Sheet. *J Med Screen.* 2012;19(1_suppl):5-13. doi:10.1258/jms.2012.012077.
72. Ponti A, Anttila A, Ronco G, editors. *Cancer Screening in Report on the Implementation of the Council Recommendation on Cancer Screening.* Lyon; 2017. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en.pdf. Accessed May 10, 2017.

Capítulo 25.

PREVENCIÓN DE OTROS TUMORES DIGESTIVOS

RAQUEL MOLINA VILLAVERDE

Médico Adjunto. Servicio de Enfermedades del Sistema Inmune y Oncología. H. U. Príncipe de Asturias. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares.

MARTA HERRERO FERNÁNDEZ

Farmacéutico Adjunto. Servicio de Farmacia Hospitalaria. H. U. Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

MELCHOR ÁLVAREZ-MON SOTO

Jefe de Servicio. Servicio de Enfermedades del Sistema Inmune y Oncología. H. U. Príncipe de Asturias. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares.

1. CÁNCER DE ESÓFAGO

1.1 Epidemiología

El cáncer de esófago (CE) actualmente constituye la sexta causa de mortalidad por tumores malignos en todo el mundo, y la cuarta en países en vías de desarrollo, donde es endémico en varios territorios. Según la IARC (*Internacional Agency for Research on Cancer*), el número total de muertes por CE en el año 2015 fue de 435.909, 128.705 en mujeres y 307.204 en hombres, con una incidencia global de 496.363, (143.810 en mujeres y 352.553 en hombres)¹.

Desde el punto de vista morfológico y etiológico se diferencian dos tipos fundamentales de CE:

- Carcinoma epidermoide: se caracteriza por presentar diferenciación escamosa y localizarse con mayor frecuencia en esófago medio e inferior.
- Adenocarcinoma: tiene diferenciación glandular y se localizan con más frecuencia en el esófago distal.

1.2 Estudio de factores de riesgo y protectores

1.2.1 Tumores epidermoides

- **Tabaco y alcohol:** en los países occidentales aproximadamente el 90% de los CE epidermoides son atribuibles a una de estas dos causas. Además, cuando se combinan ambos, el riesgo puede incrementarse exponencialmente. En los pacientes bebedores japoneses, un polimorfismo en el gen ALDH-2 (gen que codifica la enzima aldehído deshidrogenasa) se ha relacionado con numerosos tumores, entre ellos el CE epidermoide.
- **Aspectos nutricionales:** se ha sugerido una relación con alimentos ricos en nitrosaminas, con las dietas con déficit de selenio o de zinc, y recientemente con el aumento de consumo de carne roja procesada. Por el contrario, el consumo abundante de frutas y verduras se considera un factor protector².
- **Bebidas calientes:** los consumos de bebidas muy calientes originan un daño en la mucosa esofágica que puede originar una esofagitis crónica y posteriormente, lesiones precancerosas.
- **Virus del papiloma humano (VHP):** existe controversia sobre su papel como factor etiológico del CE. A pesar de que el ADN tumoral se detecta entre un 20 y 40% de los CE epidermoides en áreas de alto riesgo de China, suele estar ausente en los tumores diagnosticados en países occidentales.
- Otras enfermedades como la acalasia, el síndrome de Plummer-Vinson, la enfermedad celiaca y la tilosis también se han relacionado con el CE.

1.2.2 Adenocarcinomas

- **Esófago de Barrett:** la metaplasia intestinal de la mucosa del tercio inferior del esófago se ha identificado como la lesión precursora y el factor de riesgo más importante para el desarrollo de adenocarcinoma del tercio inferior del esófago.
- **Reflujo gastroesofágico crónico (RGE):** predispone al desarrollo de metaplasia intestinal. Se ha objetivado que las personas que presentan una mayor duración y severidad de este síntoma tienen una OR de 43.5 para CE.
- **Tabaco:** se le atribuyen en torno a un 40% de todos los casos. El efecto carcinogénico se produce desde estadios iniciales.

- **Obesidad:** se ha relacionado con un aumento del riesgo, aunque la base etiopatogénica de esta asociación todavía se desconoce.
- **Alcohol:** a diferencia de lo que ocurre en el CE epidermoide, no existe una relación clara entre el alcohol y el adenocarcinoma.
- **Helicobacter pylori:** no parece ser un factor predisponente e, incluso, algunos estudios afirman que podría desempeñar un papel protector

1.3 Cuadro clínico y diagnóstico

El CE epidermoide suele manifestarse en el 90% de los pacientes con disfagia y pérdida de peso de varios meses de evolución. Otros síntomas menos frecuentes suelen ser la odinofagia, el dolor retroesternal o epigástrico y la presencia de regurgitación. En el adenocarcinoma la pérdida de peso es mucho menos frecuente. El paciente puede referir antecedentes de reflujo y consumo prolongado de antiácidos. También pueden presentar dolor retroesternal o epigástrico.

Para el diagnóstico del CE disponemos de las siguientes pruebas:

- **Endoscopia:** permite la visualización de la lesión tumoral, así como la toma de biopsia y el cepillado lesional que permiten llegar al diagnóstico en más del 90% de los casos.
- **Estudios de bario:** en la actualidad, únicamente suele utilizarse para el análisis de segmentos estenóticos.
- **Ecoendoscopia:** se utiliza para evaluar tanto la infiltración tumoral en profundidad a lo largo del espesor de la pared esofágica (sensibilidad y la especificidad para detectar tumores T1 del 86.1% y 99.4% respectivamente) como la posibilidad de afectación locorregional de los nódulos linfáticos (95% de sensibilidad y 50% de especificidad).
- Estudio de extensión con **Tomografía axial computarizada (TAC)** y **Tomografía de emisión de positrones (PET):** hoy en día se suele realizar ambas técnicas de manera secuencial³.

2. CÁNCER GÁSTRICO

2.1 Epidemiología

El cáncer gástrico (CG) es el quinto tumor más frecuente a nivel mundial, con casi un millón de nuevos casos al año. En el año 2012, el 6,8% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer fueron de estómago.

Constituye la tercera causa de muerte por cáncer en ambos sexos en todo el mundo. No obstante, existen diferencias significativas de distribución, tanto por regiones como por género. Dos terceras partes de los casos ocurren en Asia (con un 43% de los casos en China), siendo más baja la incidencia en América del Norte y Europa. En cuanto al sexo, es más frecuente en hombres que en mujeres, 2:1.

En España, el CG supone la quinta causa de muerte por cáncer y el sexto tumor más frecuente. Cabe destacar las diferencias regionales, siguiendo un patrón costa-interior, teniendo las tasas más altas Castilla y León y Galicia. En las últimas décadas ha habido un descenso importante de la mortalidad en todas las regiones, del 3% anual. A pesar de los avances y disminución de la mortalidad, la supervivencia sigue siendo baja, inferior al 28% a los cinco años⁴.

2.2 Factores de riesgo

Dentro de los factores implicados en el CG, podemos destacar los siguientes:

- **Lesiones premalignas** como la gastritis crónica (por *H Pylori*, anemia perniciosa, gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal) que se han relacionado, sobre todo, con tumores de subtipo intestinal.
- Estudios epidemiológicos y distintos metanálisis muestran una fuerte correlación entre la serología positiva para **Helicobacter pylori** y la incidencia de CG. Sin embargo, de todos los pacientes infectados por *Helicobacter*, sólo una minoría desarrollan un CG (2-5%).
- **Factores medioambientales** como el tabaco, una dieta rica en sal y grasas y baja en fibra, el consumo de compuestos nitrogenados, la obesidad y un nivel socioeconómico bajo se han asociado a CG⁵.
- Presencia de úlceras gástricas o cirugías previas que también favorecen el desarrollo tumoral.
- **RGE y esófago de Barrett:** el RGE crónico favorece la aparición de mucosa gástrica, por mecanismos reparativos frecuentes que da lugar a la displasia posterior.
- **Síndromes hereditarios** (Síndrome de Lynch, Poliposis Adenomatosa Familiar, cáncer gástrico difuso hereditario) relacionados con CG familiar. En algunos estudios se ha demostrado un componente familiar hasta en el 8% de las neoplasias gástricas.

2.3. Cuadro clínico y diagnóstico

La sintomatología de estos pacientes suele ser inespecífica, lo que justifica el retraso en el diagnóstico en la mayoría de los casos. El síndrome general, con astenia, anorexia y pérdida de peso y el dolor abdominal son los síntomas más frecuentes. El dolor abdominal suele ser en epigastrio en las fases iniciales y más difuso en las avanzadas. Otras manifestaciones frecuentes son las náuseas, la saciedad precoz, la disfagia o el dolor de características ulcerosas.

Los tumores ulcerados pueden producir hemorragia digestiva alta traducida en hematemesis y melenas. La afectación del píloro puede producir obstrucción, provocando vómitos de retención, muy voluminosos y fétidos. En los casos de tumores de cardias, puede producirse regurgitación de los alimentos sin digerir.

En todos los casos, es necesario realizar una historia clínica completa con una cuidadosa exploración física y análisis que contengan perfil férrico y nutricional. Los marcadores tumorales (antígeno carcinoembrionario (CEA) y el Ca 19.9) no sirven para el diagnóstico, pero sí para monitorizar la efectividad del tratamiento.

A pesar de ser una técnica relativamente invasiva, la **endoscopia digestiva alta** es, a día de hoy, el procedimiento de elección en nuestro medio para el diagnóstico, presentando una mayor sensibilidad y especificidad que otras alternativas utilizadas con este mismo objetivo como son, por ejemplo, los estudios baritados.

Añadir la ecografía a la gastroscopia (**ecoendoscopia**) permite una mejor valoración de la profundidad de la afectación de las capas de la pared gástrica (T), así como la mayor sensibilidad para la detección de adenopatías patológicas (N).

Como estudio de extensión, se realiza una **TAC** toracoabdominal. Otras pruebas, como la gammagrafía ósea o resonancia magnética nuclear (RMN) vendrán determinadas por síntomas y signos concretos que se puedan presentar.

En casos seleccionados, puede realizarse un **PET-TC**. Esta prueba puede dar tanto falsos positivos como falsos negativos, por lo que, aunque su uso está cada vez más extendido, no es una prueba imprescindible.

La **laparoscopia** permite la visualización directa de las superficies hepática, peritoneal y ganglios linfáticos y posibilita la realización de un lavado peritoneal.

3. CÁNCER DE PÁNCREAS (CP)

3.1 Epidemiología

El CP constituye la 4ª causa de mortalidad atribuible al cáncer en los países desarrollados. Es más frecuente en varones a partir de los 70 años. La supervivencia media de los pacientes en estadio IV es de 6-8 meses. Tras la cirugía, la supervivencia a los 5 años es del 25-30% para los pacientes sin adenopatías infiltradas y del 10% en el resto⁶.

3.2 Factores de riesgo

Este tipo de tumor se ha relacionado con distintos factores de riesgo:

- **Sociodemográficos:** se ha relacionado más con la edad avanzada, un bajo nivel socioeconómico y determinadas razas como la afroamericana.
- **Enfermedades hereditarias:** se estima que en un 10 y un 20% existe predisposición genética. Distintos síndromes hereditarios como el de Peutz-Jeghers, la pancreatitis hereditaria, el síndrome de Lynch II, la ataxia-telangiectasia y el cáncer de mama-ovario hereditario se han asociado a un mayor riesgo de padecer este tumor a lo largo de la vida. Además, los familiares de primer grado de pacientes con CP tienen un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad.
- **Enfermedades pancreáticas:** distintos estudios establecen una relación entre la *diabetes mellitus* (DM) y el CP. Así en un reciente metaanálisis mostró que el riesgo relativo de CP en pacientes con DM fue de 1,94 comparado con los no diabéticos. Se atribuye un papel protector a la metformina. Otro factor de riesgo es la pancreatitis crónica no hereditaria con un riesgo estimado de 7,2 veces mayor que en los pacientes sin antecedentes de pancreatitis. Hay estudios que demuestran un incremento de este tumor en los pacientes sometidos a una gastrectomía parcial o, incluso a una colecistectomía.
- **Factores ambientales:** el consumo de tabaco es el factor de riesgo no hereditario que con mayor frecuencia se ha asociado a CP. De hecho, se estima que el riesgo está aumentado 1,5 veces en fumadores y directamente relacionado con el número de cigarrillos consumidos.

Los estudios que evalúan el papel de la dieta no son del todo concluyentes, aunque se ha relacionado con un elevado consumo de grasas. Sí que hay un metaanálisis que señala el índice de masa corporal aumentado como un factor de riesgo independiente para CP⁷.

3.3 Cuadro clínico y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son el dolor abdominal, la ictericia y el síndrome general con astenia, anorexia y pérdida de peso.

El 60-70% se localizan en cabeza de páncreas y, en este caso, se presentan frecuentemente con ictericia por obstrucción de la vía biliar.

El dolor, que se presenta en el 85% de los casos, se localiza en epigastrio o hipocondrio derecho y es continuo o intermitente, irradiado en cinturón hacia la espalda.

En ocasiones se asocian náuseas, diarrea y debut diabético.

En cuanto al diagnóstico, tras una minuciosa historia clínica y exploración física, en el **análisis de sangre** es frecuente la hiperbilirrubinemia y ocasionalmente un patrón de citolisis y colestasis. Puede aparecer elevación de marcadores tumorales, especialmente del CEA y del Ca 19.9, que se utilizan para monitorizar la respuesta al tratamiento.

- La **ecografía abdominal** es muy útil para evaluar la vía biliar, pero tiene baja sensibilidad para tumores menores de 3 centímetros.
- La **TAC** es imprescindible como estudio de extensión, aunque tiene baja sensibilidad para detectar lesiones hepáticas pequeñas y afectación peritoneal.
- El **PET-TAC** tiene más sensibilidad para la detección de metástasis. Se ha descrito que puede modificar el manejo clínico de los pacientes estadificados con TAC hasta en el 11% de los casos.
- La **colangiopancreatografía retrógrada** (CPRE) tiene una sensibilidad del 96% permite explorar todo el árbol biliar y obtener citología y la colocación de una prótesis biliar si fuera necesario desobstruir la vía biliar.
- La **ecoendoscopia** puede detectar tumores de pequeño tamaño, definir la agresividad de lesiones inespecíficas y valorar su relación con las estructuras adyacentes. Además, permite la toma de citología. Tiene un 90% de sensibilidad y 96% de especificidad.
- La **RMN** abdominal permite una reconstrucción tridimensional del árbol biliar, hígado y estructuras vasculares, definiendo la anatomía y el grado de infiltración del tumor de cada una de estructuras.
- La realización de **biopsia** es obligatoria especialmente en los casos no subsidiarios de cirugía.

4. CÁNCER DE VÍA BILIAR

4.1 Epidemiología

Son tumores derivados del epitelio biliar intra o extrahepático y de la vesícula biliar.

El cáncer de vesícula es un tumor maligno poco frecuente en nuestro medio. Representa menos de un 2% de los tumores gastrointestinales a nivel mundial, aunque con una alta variabilidad geográfica con incidencias más altas en países de Sudamérica y de la India. En cuanto al colangiocarcinoma supone menos del 3% de las neoplasias digestivas⁸.

Su incidencia aumenta con la edad, con una mayor frecuencia entre los 50 y los 70 años. En cuanto al género, el carcinoma vesicular es más frecuente en mujeres y el colangiocarcinoma en hombres⁹.

4.2 Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo para el cáncer de vesícula son la formación de cálculos biliares, las infecciones crónicas de la vía biliar, la exposición ambiental a determinadas sustancias químicas como el dióxido de torio, la edad avanzada y la obesidad. En el 80% de los casos diagnosticados hay litiasis biliar coexistente y del 1 al 2% de las colecistectomías realizadas por colelitiasis presentan un adenocarcinoma como hallazgo incidental.

La vesícula en porcelana y los pólipos vesiculares también son factores predisponentes.

En cuanto al colangiocarcinoma se han estudiado distintos factores etiopatogénicos entre los que destacan la inflamación crónica del epitelio biliar, como es el caso de la colangitis esclerosante o las infecciones por determinados parásitos como el *Clonorchis sinensis* y el *Opisthorchis viverrini*. Sustancias tóxicas como las nitrosaminas, el radón o el dióxido de torio también son factores predisponentes¹⁰.

4.3 Cuadro clínico y diagnóstico

El carcinoma de vesícula biliar produce escasa sintomatología en estadios localizados, por lo que frecuentemente se diagnostica como hallazgo casual en el acto quirúrgico o en un estudio anatomopatológico.

Los síntomas derivados de los tumores de vía biliar suelen ser inespecíficos, predominando el dolor en hipocondrio derecho que suele ser continuo y, en ocasiones acompañado de náuseas y vómitos. También pueden estar presentes síntomas generales como astenia, anorexia y pérdida de peso, así como aumento del perímetro tumoral en los casos de ascitis. En un alto porcentaje de casos puede haber colestasis por obstrucción de la vía biliar con ictericia, acolia y coluria.

Estas alteraciones pueden verse reflejadas en los **análisis de sangre** con elevación de los enzimas de colestasis e hiperbilirrubinemia. Los marcadores tumorales CEA y Ca 19.9 pueden elevarse hasta en un 75% de los casos, aunque a veces están altos de forma inespecífica por la presencia de colestasis.

En cuanto a las pruebas de imagen, la **ecografía abdominal** puede objetivar una pared vesicular engrosada o, incluso, una masa vesicular. En el caso de los colangiocarcinomas, es útil para establecer el nivel de la obstrucción biliar.

La sensibilidad y especificidad de la **TAC** es cercana al 90% y puede identificar la masa y la infiltración hepática o ganglionar.

La **RMN** permite una valoración completa de la afectación vesicular, biliar, vascular, hepática y ganglionar.

La **colangiografía directa** es una prueba invasiva que evalúa la extensión de la afectación biliar y permite la colocación de catéter de drenajes internos o externos de forma paliativa.

La **colangiopancreatografía retrógrada endoscópica** es eficaz para la visualización de colangiocarcinomas distales.

Para la obtención de muestra para el diagnóstico anatomopatológico se puede realizar la **ecoendoscopia** que, además puede ser más específica que las anteriores pruebas de imagen.

Con la **colangiografía** también se pueden obtener muestras para citología en los colangiocarcinomas.

En algunos casos, es necesario llegar a una **laparotomía diagnóstica** que además permite una completa estadificación con la detección de metástasis intrabdominales irresecables⁹.

5. PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

Las medidas de prevención primaria son el conjunto de actividades sanitarias orientadas a evitar la aparición de una enfermedad mediante el control de los agentes causales y sus factores de riesgo. En este tipo de tumores comprende diferentes aspectos relacionados con la dieta, el estilo de vida y la infección por *H. pylori*.

Es importante incidir en una dieta rica en frutas y verduras frescas, disminuyendo la ingesta excesiva de productos ahumados y de carnes rojas.

La obesidad se está convirtiendo en un problema creciente en Oncología, y los oncólogos debemos integrar la educación y manejo de la obesidad en nuestra labor de atención del paciente con cáncer. Desde la Sociedad Española de Oncología Médica se ha creado un grupo de trabajo para el Estudio de la Obesidad. Los datos publicados en la actualidad reflejan que, además de ser un factor de riesgo para la aparición de determinados tumores, los pacientes con cáncer con un IMC alto tienen una peor tolerancia a los tratamientos oncológicos y más posibilidades de recaer o de padecer una segunda neoplasia.

Evitar el tabaco y el alcohol es otro de los puntos donde se debe incidir en la prevención primaria dentro de lo que denominamos un estilo de vida saludable.

El control y erradicación de la infección por *H. pylori* es otra estrategia potencial para la quimioprevención del CG.

Es importante también la detección y el tratamiento precoz de la enfermedad por reflujo gastroesofágico para el CE y CG.

Las medidas de prevención secundaria tienen como objetivo disminuir la prevalencia identificando poblaciones de alto riesgo y llevando a cabo intervenciones para prevenir el desarrollo de estos tumores.

Los programas de detección temprana de CG como los que se han implantado en Japón han tenido un éxito reconocido allí, pero se ha cuestionado su coste-efectividad. En la actualidad, no existen indicaciones de programas de cribado en la población general.

Sí que existen datos que recomiendan realizar estrategias de prevención secundaria en personas con alto riesgo como los casos de CG hereditario. En éstos, se debería consultar con un profesional en consejo genético.

Se suele recomendar la extirpación de la vesícula biliar en la litiasis biliar prolongada.

Por último, es importante destacar que no se han encontrado evidencias que justifiquen el beneficio preventivo en este tipo de tumores de suplementos dietéticos con antioxidantes¹¹.

Como se ha podido ver a lo largo del capítulo, los tumores digestivos no colorrectales tienen, en general, mal pronóstico y comparten algunos factores de riesgo similares. No existe una manera segura de prevenir estos tipos de cáncer, pero hay medidas que pueden reducir el riesgo de padecerlos. Por tanto, hay que incidir especialmente en ellas para que puedan ser extensibles a toda la sociedad.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer [Internet]. [citado 30 de abril de 2017]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/>
2. Jonson IT: Understanding the association between diet and nutrition in upper gastrointestinal cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9(11): 1347-1349.
3. López JL, Molina R: Tumores digestivos I: esófago, estómago, páncreas e hígado. En: González-Barón M, Ordóñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa E eds. *Tratado de Medicina Paliativa y tratamiento de soporte del enfermo con cáncer*, 2ª edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid 2007; 129-135.
4. Fock, K.M. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40(3): 250-260.
5. Fang X, Wei J, He X, An P, Wang H, Jiang L et al: Landscape of dietary factors with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer* 2015; 514(18): 2820-32.
6. Cáncer de Páncreas. P.Garcia Alfonso, V.Martinez Marin, AJ Muñoz Martin. 197-212. En: *Oncología Clínica*. Volumen 2. M. Gonzalez Baron y cols. Panamericana 2010.
7. Bracci PM: Obesity and pancreatic cancer: overview of epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Carcinog* 2012; 51(1): 53-63.
8. Benavides M, Anton A, Gallego J, Gomez MA, Jimenez-Gordo A, La Casta A, et al. Biliary Tract Cancers: SEOM clinical guidelines. *Clinical Transl Oncol* 2015; 17(12): 982-7.
9. Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DMI. Biliary tract cancers. *N Eng J Med* 1999; 341: 1368-78.
10. Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, Shaib YH, Hsing AW, Davila JA et al: Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(10):1221- 28.
11. Bjelakovic G: Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004; 1219-28.

CAPÍTULO 26.**PREVENCIÓN DE LOS TUMORES GINECOLÓGICOS****CARMEN HINOJO GONZÁLEZ**

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. U. Marqués de Valdecilla. Santander.

RAQUEL JIMENO MATÉ

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. U. Marqués de Valdecilla. Santander.

ANA DE JUAN FERRÉ

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. U. Marqués de Valdecilla. Santander.

1. CÁNCER DE OVARIO**1.1. Epidemiología**

El cáncer de ovario es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente en los países desarrollados, con una incidencia de 9,4 por 100.000 mujeres al año y una tasa de mortalidad de 5,1 por 100.000. En todo el mundo en 2012 se diagnosticaron aproximadamente 240.000 mujeres y 150.000 murieron de esta enfermedad. Si nos centramos en España, en ese mismo año contamos con 3.236 casos nuevos de cáncer de ovario y 1.878 mujeres fallecieron de esta dolencia. A pesar de su baja frecuencia, este tumor representa en nuestro país la primera causa de muerte por cáncer ginecológico y la sexta causa de muerte por cáncer en mujeres¹. La elevada mortalidad del cáncer de ovario se explica fundamentalmente por dos razones: la ausencia de síntomas específicos, que condiciona el diagnóstico mayoritariamente en estadios avanzados, y la inexistencia de métodos de detección precoz eficaces. La supervivencia a cinco años por cáncer de ovario apenas supera el 45% y viene determinada especialmente por el estadio al diagnóstico: en la etapa I se sitúa en torno al 90%, mientras que en etapas avanzadas (FIGO III/IV) no alcanza el 30%. El cáncer de ovario más frecuente es el carcinoma epitelial seroso. Se trata de una enfermedad que afecta predominantemente a mujeres menopáusicas y más del 80% de los casos son diagnosticados en mujeres mayores de 50 años². El pico de incidencia se sitúa de los 60 a 64 años; la edad de diagnóstico es más temprana en las mujeres con un síndrome hereditario de cáncer de ovario.

1.2. Factores de riesgo y factores protectores³ (tabla1)

El riesgo de desarrollar cáncer de ovario esporádico es aproximadamente de 1,7%, aunque en mujeres con predisposición familiar este riesgo puede alcanzar el 10-40%.

1.2.1. Factores de riesgo

- Factores hormonales y reproductivos; la historia reproductiva parece contribuir significativamente con el riesgo de esta neoplasia:
 - Menarquía temprana o menopausia tardía, en general, mayor cantidad de ciclos ovulatorios incrementan el riesgo de este tumor.
 - Tratamiento hormonal sustitutivo.
 - Patologías como la endometriosis y el síndrome del ovario poliquístico.
 - Nuliparidad e infertilidad.
- Factores relacionados con el estilo de vida:
 - Obesidad, en concreto un índice de masa corporal 30 kg/m².
 - Tabaco, fumar se asocia con mayor riesgo de carcinoma mucinoso de ovario.
 - Uso de talco perineal.

- Factores genéticos:

- Mutaciones en BRCA1 y BRCA2 se evidencian en el 15% de los tumores de ovario. El riesgo estimado de cáncer de ovario es del 40% para portadoras de mutación BRCA1 y del 18% para BRCA2. La importancia de identificar estas mutaciones no solo radica en ofrecer la cirugía de reducción del riesgo y la vigilancia del cáncer de mama, sino que además existen tratamientos específicos para los tumores de ovario relacionados con mutaciones en BRCA.
- Síndrome de Lynch: es el responsable del 1% de las neoplasias de ovario. El riesgo de cáncer de ovario en mujeres con mutación en alguno de los genes del *Mismatch Repair* (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) es del 3 al 14%.
- Otras mutaciones en genes de la vía de recombinación homóloga (BRIP1, RAD51C y RAD51D) también se relacionan con mayor riesgo.
- Historia familiar de cáncer de ovario, las mujeres con un familiar de primer grado tienen más del doble de riesgo.

- Edad; el riesgo de cáncer de ovario se incrementa con la edad.

1.2.2. Factores protectores:

- Hormonales y reproductivos: la ausencia temporal de ciclos ovulatorios disminuye el riesgo de cáncer de ovario:
 - Multiparidad: el efecto protector se extiende una o dos décadas y parece ser mayor en embarazos a mayor edad.
 - Lactancia materna: el grado de reducción del riesgo aumentó con la duración de la lactancia (17% menos en mujeres que amamantaron menos de 6 meses y 28% menos cuando la lactancia se prolongaba de 6 a 12 meses).
 - Anticonceptivos orales: de forma consistente se ha demostrado que el uso de estos fármacos disminuye el riesgo de cáncer de ovario hasta un 30-50%; el efecto protector es proporcional a la duración del tratamiento y se mantiene varias décadas tras haber abandonado su uso.

1.2.3. Factores quirúrgicos:

- Salpingooforectomía bilateral (SOB): reduce el riesgo de cáncer de ovario, aunque algunas mujeres pueden desarrollar cáncer peritoneal. Incluso la ooforectomía unilateral parece disminuir la probabilidad de esta neoplasia, pero la cirugía electiva para la reducción del riesgo es la SOB, incluyendo la extirpación de las trompas de Falopio, dado que desempeñan un papel importante en la patogénesis del carcinoma seroso de ovario.
- Histerectomía sin ooforectomía: se asocia a una disminución del riesgo.
- Ligadura de trompas: el mecanismo por el cual se reduce la probabilidad de este tumor es desconocido, pero parece estar relacionado con el hecho de que la neoplasia tubárica es una lesión precursora del cáncer seroso de ovario.

Factores de Riesgo	Factores Protectores
Hormonales y reproductivos - Menarquia temprana o menopausia tardía - Tratamiento hormonal sustitutivo - Endometriosis y el síndrome del ovario poliquístico - Nuliparidad e infertilidad	Hormonales y reproductivos - Multiparidad - Lactancia materna - Anticonceptivos orales
Estilo de vida - Obesidad - Tabaco - Talco perineal	Quirúrgicos - SOB - Histerectomía - Ligadura de trompas
Genéticos - Mutaciones en BRCA1 y BRCA2 - Otros genes de la vía de recombinación homóloga - Síndrome de Lynch - Historia familiar de cáncer de ovario	
Edad avanzada	

Tabla 1. Factores de riesgo y factores protectores de cáncer de ovario

1.3. Curso clínico y diagnóstico

El cáncer de ovario confinado a dicho órgano puede dar pocas o ninguna señal, lo que dificulta el diagnóstico precoz. Hasta el 70% de las enfermas se diagnostican en una etapa avanzada (FIGO III/IV), dada la inespecificidad de sus **síntomas**:

- Molestias abdominales o pélvicas.
- Distensión o hinchazón abdominal.
- Saciedad temprana.
- Alteración del tránsito intestinal.
- Aumento de la frecuencia urinaria.
- Sangrado vaginal.

En el **examen físico** con frecuencia se evidencia:

- Ascitis y masa pélvica.
- Derrame pleural por la extensión de la enfermedad a través del diafragma.
- Adenopatías inguinales, axilares o supraclaviculares.
- Tras una evaluación clínica completa, el proceso **diagnóstico** incluye:
 - Marcador tumoral en suero CA125, elevado en más del 80% de los casos. Sin embargo, es poco específico y puede elevarse en otras neoplasias y en patologías benignas (endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica...). En estadios iniciales se incrementa en el 50% de las pacientes, lo que limita su valor como prueba de detección precoz.
 - Ecografía transvaginal (ETV): es la técnica más sensible en la detección de este tumor. La presencia de una lesión sólida, heterogénea, de contornos irregulares, con tabiques gruesos y ascitis son sugestivos de cáncer de ovario.
 - Tomografía computarizada (TC): determina la extensión de la enfermedad y la planificación quirúrgica. Se debe realizar una imagen del tórax (TC o radiografía) para descartar derrame pleural o enfermedad supradiafragmática. El derrame pleural no puede considerarse maligno sin citología positiva.
 - Laparotomía exploradora: proporciona la confirmación histológica, la estadificación de la enfermedad y permite una cirugía de citorreducción.

1.4. Prevención primaria y secundaria

1.4.1. Prevención primaria⁴

El cáncer de ovario no cuenta con mecanismos que permitan su prevención primaria ni secundaria. Con el fin de disminuir su incidencia podemos insistir en los factores protectores descritos:

- La dieta baja en grasa y rica en fibra, el elevado consumo de cafeína y más de dos tazas de té al día se asocian con un menor riesgo de este tumor (evidencia moderada, recomendación débil a favor).
- Anticonceptivos orales: disminuyen el riesgo de cáncer de ovario.
- Salpingooforectomía bilateral profiláctica (SOBP), tras completar el deseo reproductivo, en mujeres de 35-40 años de alto riesgo de cáncer de ovario por antecedentes familiares o mutación en BRCA1/BRCA2.
- Discutir los beneficios de la SOBP durante la histerectomía para la enfermedad benigna en las mujeres sin predisposición genética para el cáncer.

1.4.2. Prevención secundaria⁵

La supervivencia en cáncer de ovario se relaciona significativamente con el estadio al diagnóstico y se estima que si éste se realizase en estadios precoces podría reducirse la mortalidad a la mitad. Un test de screening efectivo para esta neoplasia requeriría una sensibilidad mayor del 75% y una especificidad mayor del 99,6%, de forma que alcance un valor predictivo positivo (VPP) del 10%, entre otros requisitos. El problema son los falsos positivos que conllevan técnicas quirúrgicas innecesarias.

1.4.3. Detección precoz en población general

En la actualidad, no existe ninguna prueba clínica, radiológica o analítica que cumpla los requisitos necesarios para ser considerada de detección precoz en la población general (evidencia moderada, recomendación fuerte en contra).

- Marcador tumoral CA125 en sangre: se trata del marcador más estudiado en el screening. Sus limitaciones son la baja sensibilidad en fases precoces, dado que se eleva solo en el 50% de estas pacientes, y su baja especificidad, por incrementarse en otras patologías. Las mediciones seriadas de CA125, usando algoritmos que incorporen la edad y la tasa de incremento del marcador, mejoran su VPP, pero no lo suficiente para incorporarse a la práctica clínica.
- Ecografía transvaginal (ETV): ofrece mayor sensibilidad, pero pobre especificidad, e importante variabilidad inter-observador.
- Cribado multimodal: se basa en la combinación del marcador tumoral CA125 en sangre con la ETV. Los ensayos aleatorizados arrojan resultados inconsistentes, pero los métodos de cribado y seguimiento fueron diferentes y la magnitud de cualquier posible beneficio parece pequeña. El ensayo aleatorizado de detección de cáncer de próstata, pulmón, colorrectal y ovario (PLCO) incluye 78.216 mujeres en los Estados Unidos, dicho estudio concluye que el cribado con ETV y CA125 no disminuye la mortalidad por cáncer de ovario. Tampoco se observaron diferencias en el diagnóstico en estadios más precoces entre el grupo de screening y el control⁶. En el estudio británico que evaluó el cribado para cáncer de ovario (UKCTOCS), 202.638 mujeres se aleatorizaron al cribado multimodal con ETV y CA125, ETV sola o no cribado. Tras una mediana de seguimiento de once años, la reducción de la mortalidad por cáncer de ovario no fue significativa en el análisis primario. Sin embargo, se observó una reducción significativa de la mortalidad con el cribado multimodal cuando se excluyeron los casos prevalentes. Los autores concluyen que se necesita más seguimiento para determinar la eficacia y rentabilidad del screening del cáncer de ovario⁷ (se estima que 641 mujeres deben ser cribadas anualmente durante 14 años para prevenir una muerte por este tumor). Por último, disponemos de datos de un ensayo en Japón: 83.000 mujeres menopáusicas eran aleatorizadas a cribado anual con ETV y CA125 frente a no cribado. Se observa mayor detección en estadios precoces en el grupo de cribado sin alcanzar significación estadística. No disponemos de datos de supervivencia⁸.

1.4.4. Detección precoz en población de alto riesgo

No existen ensayos aleatorios, ya que en estas mujeres no parece aceptable la asignación a un brazo sin cribado. Los resultados de programas de seguimiento no son alentadores. En el estudio de cohortes *UK FOCSS (UK Familial Ovarian Cancer Screening Study)* 3.563 mujeres con un síndrome familiar de cáncer de ovario eran seguidas anualmente con ETV y CA125. El estudio no estaba diseñado para analizar si el screening disminuía la mortalidad. Sin embargo, la detección del cáncer en etapas precoces en las mujeres que se adherieron al cribado ha llevado a reducir el intervalo de éste a cuatro meses en la fase II de este ensayo. Además, el algoritmo del *UKCTOCS* también se incorporará en esta siguiente fase para el seguimiento de resultados anormales del CA125. Aunque la SOBP sigue siendo el único método de disminución de la mortalidad por cáncer de ovario en población de alto riesgo, el cribado puede reducir algo el riesgo hasta la cirugía.

2. CÁNCER DE ENDOMETRIO

2.1. Epidemiología

El cáncer de endometrio (CE) es el cáncer ginecológico más frecuente en el mundo desarrollado, con una incidencia que ha aumentado hasta un 17% en la última década, correspondiendo al 6% de los diagnósticos anuales de cáncer. En Europa, en 2012, se diagnosticaron alrededor de 100.000 nuevos casos, aproximadamente 13,6 por 100.000 mujeres¹. Este incremento de incidencia está relacionado con el envejecimiento poblacional, el uso de tamoxifeno y un aumento de la obesidad y se ha asociado con una mayor tasa de mortalidad. La mayoría de las pacientes con cáncer endometrial tienen un pronóstico favorable, son diagnosticadas en una etapa temprana con tasas de supervivencia a cinco años superiores al 85%. Por el contrario, el pronóstico de los tumores localmente avanzados o metastásicos se ensombrece con supervivencias del 68% y del 20% respectivamente^{9,10}. Más del 90% de los casos de esta neoplasia tienen lugar en mujeres mayores de 50 años, siendo 63 años la edad mediana al diagnóstico. En las mujeres con un síndrome hereditario de cáncer endometrial la edad de debut es más joven.

2.2. Factores de riesgo y factores protectores

El riesgo de desarrollar cáncer de endometrio esporádico es del 3%, aunque en mujeres con predisposición familiar este riesgo puede alcanzar del 27 al 70%.

2.2.1. Factores de riesgo:

- **Hormonales y reproductivos:** uno de los principales es el hiperestrogenismo, es decir la exposición prolongada a estrógenos, endógenos y exógenos¹¹:
 - Menarquia temprana o menopausia tardía, en general mayor cantidad de ciclos ovulatorios incrementan el riesgo de este tumor.
 - Terapia hormonal sustitutiva, sobre todo durante 5 años o más.



- Tumores productores de estrógenos.
- Nuliparidad e infertilidad (el síndrome del ovario poliquístico es la causa más importante para esta última y triplica el riesgo de cáncer de endometrio).
- Tratamiento con tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama.
- **Factores genéticos:** el Síndrome de Lynch es el responsable del 2-5% de los CE. El riesgo de este tumor en mujeres con mutación en alguno de los genes del *Mismatch Repair* (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) es del 40-60%¹².
- **Factores relacionados con los hábitos de vida:**
 - Sobrepeso (IMC 25-30 kg/m²) u obesidad (IMC $\geq$ 30 kg/m²), a menudo con otros componentes del síndrome metabólico (hipertensión arterial o diabetes mellitus, especialmente la tipo 2, que pudiera jugar un papel independiente en esta neoplasia). El riesgo aumenta cuanto mayor es el índice de masa corporal.
 - Vida sedentaria.
- **Factores protectores:**
 - Hormonales: los anticonceptivos orales combinados se asocian a disminución del riesgo de CE, el beneficio es proporcional a la duración del tratamiento.
- **Factores relacionados con el estilo de vida:**
 - Actividad física regular.
 - Peso saludable y control de cifras de tensión arterial y glucemia.

2.3. Curso clínico y diagnóstico

El cáncer de endometrio se presenta típicamente en mujeres menopáusicas en forma de metrorragias. La presencia de ascitis, obstrucción intestinal y tenesmo rectal son infrecuentes al inicio y reflejan una etapa más avanzada de la enfermedad.

Tras una historia clínica completa, disponemos de los siguientes **métodos diagnósticos**⁹ para confirmar nuestra sospecha:

- Marcador tumoral en suero CA125: no es específico para este tumor y pueden encontrarse niveles elevados en neoplasias no ginecológicas y patologías benignas, como se ha descrito anteriormente. Podría ser útil en el seguimiento.
- Ecografía transvaginal (ETV): de utilidad a la hora de determinar el espesor endometrial y así orientar la causa de la metrorragia; sin embargo, no es lo suficientemente específica para diferenciar lesiones benignas de malignas.
- Biopsia endometrial y/o legrado endocervical: permite el diagnóstico definitivo.
- Resonancia magnética pélvica: proporciona información útil acerca de la profundidad de la invasión miometrial, del compromiso cervical y de la enfermedad extrauterina para completar la estadificación prequirúrgica.
- PET-TC: particularmente útil para determinar la afectación ganglionar y a distancia y también para la detección precoz de la recaída.

2.4. Prevención primaria y secundaria

2.4.1. Prevención primaria¹³

El CE no es susceptible de maniobras que permitan su prevención primaria. El riesgo de esta neoplasia podría disminuir informando a las mujeres acerca de los factores protectores y de la importancia de consultar ante cualquier hemorragia vaginal.

- Anticonceptivos orales combinados: aumentar la dosis de progestágenos podría asociarse con la disminución del riesgo de CE en mujeres con IMC $\geq$ 22 kg/m² (evidencia moderada, recomendación débil a favor).
- Mantener un peso saludable y el ejercicio físico disminuyen el riesgo de CE.
- No hay suficiente evidencia para recomendar el uso del dispositivo intrauterino liberador de progestágenos para prevenir el CE en mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno.

2.4.2. Prevención secundaria¹⁴:

- No hay indicación de cribado de CE en la población general (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor). En el CE la presencia de síntomas (metrorragia) permite en la mayoría de los casos su descubrimiento en una etapa precoz. Por otro lado, no disponemos de una prueba de detección precoz que sea sensible, específica y aceptable para las mujeres y los médicos. La citología cervical, presenta una baja sensibilidad para el CE (del 40 al 55%); mientras que la biopsia endometrial es una prueba sensible y específica, pero es incómoda e invasiva. Tampoco hay evidencia de que el screening mediante ETV reduzca la mortalidad. Además, los estudios de cohortes indican que el cribado de mujeres asintomáticas dará lugar a biopsias adicionales innecesarias debido a los falsos positivos.
- No hay suficiente evidencia para recomendar el cribado en mujeres con riesgo moderado de CE, que son aquellas con terapia estrogénica, tamoxifeno, menopausia tardía, nuliparidad, infertilidad, ciclos anovulatorios, obesidad, diabetes o hipertensión arterial. Estas mujeres deben ser informadas sobre los riesgos y síntomas del CE en la menopausia; además hay que insistir en la importancia de informar a sus médicos de cualquier sangrado vaginal (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor).
- Las mujeres con alto riesgo de CE (portadoras de mutación patogénica responsable del síndrome de Lynch) deberían comenzar a los 30-35 años con un cribado de cáncer endometrial, cada 1-2 años, consistente en revisión ginecológica con ETV y aspirado endometrial. Como alternativa a la revisión ginecológica, se recomienda la cirugía reductora de riesgo mediante histerectomía (con o sin salpingooforectomía), ya que existe evidencia de la disminución del riesgo, que llega a ser casi nulo, de cáncer de endometrio (y ovario, si asocia anexectomía) tras dicha intervención (evidencia baja, recomendación fuerte a favor). Los métodos de cribado propuestos para las poblaciones de alto riesgo (síndromes hereditarios de predisposición al cáncer) son en su mayoría recomendaciones basadas en la opinión de expertos y documentos de consenso, por tanto, deben ofrecerse tras informar de los beneficios, riesgos y limitaciones que supone tal screening.

3. CÁNCER DE CÉRVIX**3.1. Epidemiología**

El cáncer de cérvix uterino es el cuarto cáncer más común en mujeres, con 528.000 casos nuevos y 266.000 muertes en todo el mundo, según la estimación de 2012¹. La gran mayoría (85%) ocurre en regiones menos desarrolladas, donde los programas de detección precoz y la vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) no han sido implantados. Gracias a estas intervenciones, ha habido una disminución del 75% en la incidencia y mortalidad por este tumor en los últimos 50 años en países desarrollados. España se sitúa entre los países con menor incidencia y menor mortalidad de la Unión Europea; en concreto, en 2012 se diagnostican 2.511 casos nuevos de cáncer de cérvix y 848 mujeres fallecen por esta causa. La incidencia de este tumor sigue una distribución bimodal con pico de incidencia entre los 48 y los 52 años para el carcinoma invasor y otro entre los 25 y los 40 años para el carcinoma *in situ*, siendo la edad media del diagnóstico 48 años. La mayoría de los casos se dan en mujeres que no realizan regularmente una citología o en mujeres con infección por VIH. La supervivencia a cinco años en todos los estadios asciende al 71%; los programas de detección precoz y la vacunación frente al VPH no solo ha determinado un descenso en la incidencia, sino también un diagnóstico más temprano que conlleva mejor pronóstico y mayor supervivencia.

3.2. Factores de riesgo y factores protectores¹⁵**3.2.1. Factores de riesgo**

La mayoría de estos factores son comunes a las enfermedades de transmisión sexual.

- La infección persistente por VPH es el factor más importante en el desarrollo del cáncer de cérvix. Los subtipos VPH16 y 18 son los más carcinogénicos. El VPH es causa necesaria pero no suficiente.
- Comienzo temprano de la actividad sexual: el riesgo es de 2 a 8 veces mayor entre las mujeres que iniciaron relaciones sexuales con menos de 18.
- Múltiples parejas sexuales: el riesgo es de 3 a 6 veces mayor entre las mujeres con más de seis parejas.
- Pareja sexual de riesgo (con múltiples parejas o con infección por VPH).
- Infecciones de transmisión sexual (*Chlamydia trachomatis*, herpes genital).
- Inmunosupresión (VIH).
- Tabaco: las mujeres que fuman tienen el doble de riesgo de carcinoma escamoso, pero no de adenocarcinoma.
- Multiparidad: más de 3 embarazos a término.
- Uso prolongado de anticonceptivos orales: si es superior a 5 años aumenta en tres veces el riesgo de esta neoplasia.
- Nivel socioeconómico bajo.

3.2.2. Factores protectores

El riesgo de cáncer de cérvix se reduce en un 80% entre las mujeres cuyos compañeros masculinos usan preservativos y en mujeres cuyas parejas sexuales estén circuncidadas.

3.3. Curso clínico y diagnóstico¹⁵

El cáncer cervical en estadio temprano es con frecuencia asintomático, subrayando la importancia del cribado. Los **síntomas** más comunes en la presentación son:

- Sangrado vaginal espontáneo o postcoital.
- Flujo vaginal, mucoso, o purulento y maloliente, hallazgo que puede ser confundido con vaginitis o cervicitis.

La enfermedad avanzada puede presentarse con:

- Dolor pélvico o lumbosacro, en general de características neuropáticas por compromiso de raíces nerviosas.
- Rectorragia, hematuria o tenesmo, derivados de la invasión locorregional
- Linfedema en extremidades inferiores.

El **diagnóstico** de cáncer de cérvix se realiza mediante:

- Examen pélvico, con inspección del cuello cervical y examen rectovaginal para determinar el compromiso de parametrios y tabique rectovaginal.
- Examen físico, con especial atención a los territorios ganglionares inguinales y supraclaviculares.
- Citología cervical y biopsia por lesión palpable macroscópica.
- Colposcopia para la realización de biopsias dirigidas, en mujeres con citología patológica o síntomas sin lesión macroscópica.
- Conización, indicada cuando se sospecha malignidad, pero no se evidencia con biopsias cervicales dirigidas y en el diagnóstico del cáncer microinvasor.

Tanto la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) como el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) establecieron el sistema de estadificación sobre la base de criterios clínicos, con el fin de que sea reproducible en países de escasos recursos. Otras exploraciones contempladas son técnicas fácilmente disponibles como la histeroscopia, cistoscopia, rectoscopia, urografía endovenosa, radiografía pulmonar y ósea. En nuestro medio, recurrimos a técnicas adicionales que aportan información para la planificación terapéutica, pero no modifican el estadio:

- Resonancia magnética (RM), superior a la TC en valorar la extensión tumoral.
- PET/TC, para determinar la afectación ganglionar pélvica o para-aórtica.

3.4. Prevención primaria y secundaria

3.4.1. Prevención primaria

• Educación para la salud

una revisión sistemática de 23 ensayos concluye que fomentar hábitos sexuales seguros en mujeres jóvenes aumenta las conductas preventivas, como el uso del preservativo, que reducen el riesgo de enfermedades de transmisión sexual; sin embargo, no se menciona la reducción de VPH¹⁶. Por otro lado, en un estudio de cohortes de 82 mujeres el uso de preservativo por parte de sus parejas disminuye el riesgo de infección por VPH¹⁷ (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor). En definitiva, mensajes sobre el abandono del tabaco, el uso del preservativo, la circuncisión y la elección selectiva del número de parejas sexuales podrían disminuir el riesgo de cáncer cérvix.

• Vacunas frente al VPH¹⁸

En la actualidad disponemos de tres vacunas: *Gardasil* tetravalente contra los genotipos 16, 18, 6 y 11; *Gardasil* 9-valente (última en comercializarse), que añade los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 a los cuatro previos; y *Cervarix*, vacuna bivalente contra los genotipos 16 y 18. Los ensayos realizados han demostrado la eficacia de estas vacunas no solo en la prevención de la infección, sino también en el desarrollo de neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN2/3) y adenocarcinoma *in situ*. La recomendación es vacunar a las niñas de 11 a 12 años, antes del inicio de las relaciones sexuales y de la exposición al virus. Además, se debe ofrecer la vacuna a las mujeres de 13 a 26 años que no hayan sido vacunadas previamente (evidencia alta, recomendación fuerte a favor). Por este motivo la vacunación en niñas de 12 años frente al VPH ha sido incluida en nuestro calendario de vacunaciones. Existen cuestiones aún sin resolver, como el papel de la vacunación en varones, la

ampliación de la edad¹⁹ o su uso en inmunodeprimidos. Dado el tiempo de latencia de la enfermedad, tendremos que esperar de dos a tres décadas desde la puesta en marcha de los programas de vacunación para ver su repercusión real en la incidencia del carcinoma de cérvix. Por otro lado, el cribado del cáncer cervical continúa siendo de gran importancia, ya que la inmunización con la vacuna bivalente o tetravalente del VPH no previene aproximadamente del 25 al 30% de los cánceres cervicales en mujeres no infectadas y no protege a mujeres ya infectadas contra el desarrollo del cáncer.

3.4.2. Prevención secundaria

Las pruebas de cribado disponibles son las siguientes:

- **Citología cervical con prueba de Papanicolaou (Pap).** A pesar de no haber sido evaluada en un ensayo randomizado, múltiples estudios observacionales en varios países han mostrado que su aplicación de forma adecuada y sistemática ha reducido en un 70-80% la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix uterino. Este beneficio se debe a la detección de lesiones premalignas asintomáticas cuyo tratamiento evita su progresión a carcinoma invasor.
- **Citología de base líquida,** técnica que facilita la lectura y reduce el tiempo de recogida y las muestras incorrectas. Además, permite realizar la detección de ADN de VPH, pero no mejora los resultados de la citología convencional.
- **Test de detección VPH,** analiza la presencia de ADN viral en células del cuello uterino. Como prueba primaria de cribado y aplicado de forma apropiada es más efectivo para prevenir el cáncer cervical invasivo que el cribado basado en la citología. Es una prueba con mayor sensibilidad en la detección de lesiones CIN-2 o superiores, pero con menor especificidad, sobre todo en mujeres jóvenes. Para mejorar su especificidad es necesario limitar su uso para el cribado de mujeres mayores de 35 años y realizar una citología a todas aquellas con test VPH positivo, antes de ser derivadas a la colposcopia.

3.5. Recomendaciones de cribado^{20,21}

- En mujeres de 25 a 30-35 años se recomienda citología cada 3 años, no iniciándose antes de los 25 años con independencia de la edad de inicio de las relaciones sexuales (evidencia alta, recomendación fuerte a favor).
- En mujeres de 30-35 a 65 años, la recomendación es utilizar el test de detección de VPH como prueba primaria de cribado cada 5 años (evidencia alta, recomendación fuerte a favor). A las mujeres con un resultado positivo se les realizará una citología. Es aceptable el cribado solo con citología cada 3 años (evidencia moderada, recomendación débil a favor).
- En mayores de 65 años no se realizará screening cuando exista un cribado adecuado negativo en los 10 años previos y no haya antecedentes de CIN en los 20 años previos (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor).
- En mujeres con histerectomía total con extirpación del cuello uterino no se realizará screening (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor).

4. RESUMEN

- No existe ninguna prueba considerada eficaz en el screening del cáncer de ovario.
- Las mujeres con un síndrome de cáncer de ovario hereditario deben ser derivadas a unidades de consejo genético para asesoramiento sobre cribados específicos y cirugías reductoras de riesgo.
- La identificación temprana de los signos y síntomas de sospecha del cáncer de ovario podrían mejorar la detección precoz de este cáncer.
- La mejor estrategia de detección precoz del cáncer de endometrio es informar a las mujeres menopáusicas, especialmente si tienen factores de riesgo, para que consulten ante cualquier hemorragia vaginal.
- Las mujeres con síndrome de Lynch tienen un alto riesgo de este cáncer y deben someterse a cribados específicos y a cirugías reductoras de riesgo.
- La vacunación contra el VPH se recomienda en niñas de 11 a 12 años, aunque puede ofrecerse a mujeres de 13 a 26 años que no han sido vacunadas antes.
- El cribado para cáncer de cérvix debe mantenerse incluso en mujeres vacunadas:
 - De 25 a 30-35 años, se recomienda citología cada 3 años.
 - De 30-35 a 65 años, la recomendación es usar el test de VPH cada 5 años combinado o no con citología; es aceptable solo la citología cada 3 años.
 - En caso de histerectomía total no se precisa screening.
 - El cribado finaliza a los 65 años siempre que exista un screening previo negativo y no haya antecedentes de CIN.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
2. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. European Society for Medical Oncology (ESMO) Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (suppl_6):vi 24-32.
3. Chen L, Berek JS. Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Epidemiology and risk factors. UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016. <http://www.uptodate.com>
4. DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Record No. 900705, Ovarian cancer [about 59 screens]. <http://www.dynamed.com>
5. Carlson KJ. Screening for ovarian cancer. UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016. <http://www.uptodate.com>
6. Buys S. Effect of screening on ovarian cancer mortality. The prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening randomized trial. *JAMA*. 2011;305 (22):2295-303.
7. Jacobs I, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell, M, Kalsi JK et. al. Ovarian cancer screening and mortality in UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomized controlled trial. *The Lancet*. 2016;387: 945-56.
8. Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, et. al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18: 414-20.
9. Oaknin A et al. SEOM guidelines for endometrial cancer. *Clin Transl Oncol*. 2012; 14:512-515.
10. National Cancer Institute. Endometrial cancer treatment Physician Data Query.2015. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/endometrial/healthprofessional>
11. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the prevention Of Endometrial Cancer. 2013. <http://www.dietandcancerreport.org>.
12. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, Richardson DL. Society of Gynecologic Oncology Statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol*. 2015;136:3-7.
13. DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Record No. 113952, Endometrial cancer; [about 40 screens]. <http://www.dynamed.com>
14. Colombo N, Creutzberg C., Amant F., Bosse T., González-Martín A., Ledermann J., et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27:16-41.
15. Frumovitz M. Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations and diagnosis. UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017. <http://www.uptodate.com>
16. Shepherd JP, Frampton GK, Harris P. Interventions for encouraging sexual behaviours intended to prevent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(4):CD001035.
17. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, Koutsky LA. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in Young women. *N Engl J Med*. 2006 Jun 22;354(25):2645-54.
18. J Thomas Cox, MD, Joel M Palefsky, MD. Recommendations for the use of human papillomavirus vaccines. UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017. <http://www.uptodate.com>
19. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16: 1154-1168.
20. Marzo-Castillejo M, Bellas-Beceiro B, Vela-Vallespín C, Nuin-Villanueva M, Bartolomé-Moreno C, Melús-Palazón E, et al. Recomendaciones de prevención del cáncer. Actualización 2016. *Aten Primaria*. 2016 Jun;48 Suppl 1:39-59.
21. "Oncoguía SEGO: Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014.

Webs recomendadas:

1. U.S. Preventive Services Task Force (USPST). <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/>
2. Canadian Task Force on Preventive Health Care. <http://www.canadiantaskforce.ca/>
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk>
4. Para la clasificación de la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group). <http://www.gradeworkinggroup.org/>

Capítulo 27.

PREVENCIÓN EN TUMORES UROLÓGICOS: CÁNCER RENAL Y VESICAL

ÁLVARO PINTO MARÍN

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. U. La Paz – IdiPAZ. Madrid.

1. CÁNCER DE VEJIGA

1.1. Epidemiología

El cáncer de vejiga supone actualmente el segundo tumor urológico en incidencia por detrás del cáncer de próstata, y globalmente es el 9º tumor en frecuencia; en países desarrollados, llega a suponer el 4º tumor en incidencia en varones¹. La mayor incidencia se da en países del Sur de Europa, Europa del Este, Norteamérica, y en países concretos del Norte de África y de Oriente Medio. Es más frecuente en hombres que en mujeres, aunque la ratio es muy variable entre diferentes países, y parece observarse una disminución de la incidencia en hombres y un aumento en mujeres a nivel mundial². La mortalidad por cáncer de vejiga está disminuyendo de forma global, aunque puntualmente se observan aumentos en países en vías de desarrollo a nivel de Centroamérica y Sudamérica, así como en países bálticos.

1.2. Factores de riesgo

1.2.1. Tabaco

El principal factor de riesgo es el hábito tabáquico; los individuos fumadores tienen un riesgo 2.5 veces superior al de los no fumadores. Se estima que el tabaco es el responsable del 50% de los casos de cáncer de vejiga, y del 40% de las muertes por este tumor³. De hecho, el cambio de los patrones de hábito tabáquico en los últimos años, con un descenso del número de fumadores, se traduce en una menor incidencia y mortalidad por cáncer de vejiga en países de Europa Occidental y Estados Unidos, algo que no se ve en otras regiones en las que este descenso en el número de fumadores no se ha visto de forma tan marcada, como Sudamérica y Europa del Este.

1.2.2. Exposición profesional

Hay múltiples agentes químicos que se han relacionado con un mayor riesgo de cáncer de vejiga, siendo el más descrito las aminas aromáticas, que se utilizan como antioxidantes en la fabricación del caucho, aceites industriales, colorantes o pesticidas. Por lo tanto, están presentes en multitud de industrias, como químicas, metalúrgicas, textiles o petroquímicas. Existe una relación directa entre la duración de la exposición profesional y la mortalidad por cáncer de vejiga, siendo las principales vías de penetración la respiratoria y la transdérmica⁴.

Otros tóxicos relacionados con el cáncer de vejiga son los hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPA), generados por la combustión incompleta de la materia orgánica y por la extracción, procesamiento y consumo de combustibles fósiles. Esta exposición, que además suele coincidir con la exposición a aminas aromáticas, se puede observar en la industria del aluminio e industrias metalúrgicas. También hay exposición a HPA en muchas otras ocupaciones profesionales, como la minería del carbón, la pavimentación, refinerías de petróleo o plantas termoeléctricas⁵.

1.2.3. Factores dietéticos

Se han realizado multitud de estudios en relación con ingesta de nutrientes y riesgo de cáncer de vejiga. Aunque la mayoría de estos trabajos son de pequeño tamaño y metodológicamente son cuestionables, de forma global se observa que probablemente el riesgo de cáncer de vejiga aumente con el consumo de carnes procesadas, y se reduzca con un mayor consumo de fruta y crucíferas⁶. Existen estudios que sugieren un posible papel protector de la vitamina A, D, E o los suplementos de selenio, pero otros trabajos no han podido confirmar este papel protector y por lo tanto su actividad como reductores del riesgo de cáncer de vejiga no está definitivamente establecida.

1.2.4. Factores genéticos

Existen diferentes síndromes hereditarios que se relacionan con un aumento del riesgo de cáncer de vejiga, como el síndrome de Lynch, el retinoblastoma hereditario o el síndrome de Apert. Por otro lado, polimorfismos en los genes responsables de la metabolización de carcinógenos también se han relacionado con una modificación en el riesgo de cáncer de vejiga; algunos ejemplos son polimorfismos en el citocromo p450, glutatión-S-transferasa (GSTM1) o COX-2⁷.

1.3. Cuadro clínico y proceso diagnóstico

El síntoma que más habitualmente lleva a iniciar el proceso diagnóstico de cáncer de vejiga es la hematuria monosintomática. Puede acompañarse ocasionalmente de síntomas en tracto urinario inferior, como tenesmo vesical o molestias suprapúbicas. No debe olvidarse que los tumores uroteliales pueden aparecer a lo largo de todo el epitelio del sistema urinario excretor, con lo que la localización de estos tumores también puede asentarse en pelvis renal o uréter.

De forma general, la presentación inicial suele ser en forma de tumores no músculo-infiltrantes, ocasionalmente multicéntricos, que requerirán escisión local y según sus características algún tratamiento intravesical complementario. La historia natural de la enfermedad es su progresión a tumor músculo-infiltrante de alto grado, que en ausencia de contraindicaciones supondrá la necesidad de un tratamiento quirúrgico radical (habitualmente cistectomía).

Mucho menos frecuente es llegar al diagnóstico de neoplasia urotelial diseminada en relación con síntomas ocasionados por las metástasis. Siendo las localizaciones metastásicas más frecuentes pulmón, hueso y territorios ganglionares abdominales, podemos encontrar como síntomas predominantes la disnea, el dolor óseo, o síntomas en relación con obstrucción del tracto urinario por compresión adenopática.

1.4. Prevención del cáncer de vejiga

1.4.1. Prevención primaria

En cáncer de vejiga, la medida más importante de prevención primaria a nivel poblacional es el abandono del hábito tabáquico. Así mismo, es de vital importancia el control adecuado de la exposición a tóxicos en los colectivos mencionados anteriormente, que están en una situación de mayor riesgo por su contacto con HPA y aminas aromáticas⁸. En cuanto a cambios en el estilo de vida, el ejercicio físico se ha relacionado con una pequeña, pero estadísticamente significativa, reducción del riesgo de cáncer de vejiga en un metaanálisis, sin correlación aparente con el índice de masa corporal ni con la edad, por un mecanismo que no está claramente explicado⁹.

En cuanto a otros factores protectores propuestos, como una alta ingesta de líquidos o la suplementación con vitamina D, no hay una evidencia sólida para recomendarlos como estrategias que ayuden a reducir el riesgo de desarrollar cáncer de vejiga, más allá de una dieta equilibrada evitando un exceso de consumo de carnes procesadas.

1.4.2. Prevención secundaria

No existen medidas de prevención secundaria con evidencia suficiente como para ser recomendadas a nivel de screening poblacional. Las medidas legislativas que limitan y controlan la exposición a tóxicos han reducido la incidencia de cáncer de vejiga entre estos colectivos de alto riesgo; sin embargo, no existen programas específicos de diagnóstico precoz en este subgrupo de individuos.

1.5. Resumen final

- El abandono del hábito tabáquico es la medida preventiva más eficaz para evitar el desarrollo de cáncer de vejiga.
- Debe limitarse y controlarse la exposición a tóxicos relacionados con su aparición (aminas aromáticas, HPA).

2. CÁNCER RENAL

2.1. Epidemiología

Actualmente, el cáncer renal es el 9º tumor en frecuencia en varones, y el 14º en mujeres. Globalmente, es el 16º tumor en cuanto a mortalidad a nivel mundial¹⁰. Las mayores tasas de incidencia se dan en la República Checa, siendo un tumor más frecuente en el norte y este de Europa, Norteamérica y Australia, y menos frecuente en África y el Sureste asiático. A nivel mundial, se observa un aumento de la incidencia, con una aparente estabilización de la misma en países desarrollados.

2.2. Factores de riesgo

2.2.1. Hábito tabáquico

El consumo de tabaco se ha relacionado a través de varios estudios con un aumento del riesgo de cáncer renal. Se observa además una relación dosis-respuesta, siendo el riesgo mayor a mayor sea el consumo de paquetes/año¹¹. Menos evidencia hay acerca de la reducción del riesgo tras el abandono del hábito tabáquico o de la incidencia de cáncer renal en fumadores pasivos.

2.2.2. Obesidad

La asociación de obesidad y mayor riesgo de cáncer renal se ha puesto de manifiesto en varios estudios; algunos de ellos sugieren que esta asociación es más evidente en mujeres que en hombres, pero este hecho no está del todo establecido¹². También hay datos que sugieren que el riesgo es mayor en los casos con un alto índice cintura-cadera, así como en individuos con grandes variaciones de peso en poco tiempo.

2.2.3. Hipertensión arterial (HTA)

La relación entre HTA y riesgo de cáncer renal se ha establecido sobre todo en base a estudios observacionales de cohortes prospectivos, observándose un mayor riesgo en pacientes con HTA¹³, y en alguno de estos estudios con una relación dosis-respuesta.

2.2.4. Otros factores

Con una menor evidencia, se ha relacionado con un mayor riesgo de cáncer renal la enfermedad renal terminal, sobre todo la relacionada con poliquistosis renal. También hay algún dato que sugiere la relación con diabetes mellitus, exposición a tóxicos (asbesto) o infección por virus de la hepatitis C, pero de forma poco sólida.

2.3. Cuadro clínico y proceso diagnóstico

Habitualmente, el cáncer renal no da síntomas hasta que se encuentra en fases avanzadas. La tríada clínica clásica de presentación, con dolor, hematuria y masa abdominal palpable sólo aparece en un 6-10% de los casos. Se ha observado un progresivo aumento del diagnóstico de tumores localizados en relación con un mayor empleo de técnicas de imagen, sobre todo en países desarrollados, que llevan al diagnóstico de masas renales incidentales en pacientes por lo demás asintomáticos desde el punto de vista del tumor renal.

Por otro lado, es una neoplasia con una frecuencia relativamente alta de síndromes paraneoplásicos, aunque éstos no suelen ser la forma inicial de presentación de la enfermedad. Los más frecuentemente descritos son anemia, policitemia, hipercalcemia y polineuropatía.

2.4. Prevención

2.4.1. Prevención primaria

Las medidas más eficaces para reducir el riesgo de cáncer renal en un individuo son el abandono del hábito tabáquico y la pérdida de peso. El control de la HTA también parece ser importante, sin que haya una clara evidencia de que el uso de fármacos antihipertensivos se asocie a un mayor riesgo de cáncer renal, como sugiere algún estudio aislado.

2.4.2. Prevención secundaria

No existe ninguna estrategia que haya demostrado eficacia como prevención secundaria en cáncer renal a nivel poblacional. En pacientes concretos de alto riesgo (síndromes hereditarios, enfermedad renal terminal) se adaptarán las pautas de seguimiento al riesgo individual.

2.5. Resumen final

- El hábito tabáquico, la obesidad y la HTA son los principales factores relacionados con un mayor riesgo de cáncer renal. El control de estos factores puede favorecer una reducción en su riesgo de aparición.
- A nivel poblacional, no hay estrategias de prevención secundaria que se hayan demostrado eficaces.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30.
2. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol* 2017;71:96-108.
3. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. *Eur Urol* 2016;70:458-66.
4. Ferris J, García J, Berbel O, Ortega JA. Constitutional and occupational risk factors associated with bladder cancer. *Actas Urol Esp* 2013;37:513-22.
5. Cassidy A, Wang W, Wu X, Lin J. Risk of urinary bladder cancer: a case-control analysis of industry and occupation. *BMC Cancer* 2009;9:443.
6. Al-Zalabani AH, Stewart KFJ, Wesselius A, Schols AM, Zeegers MP. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2016;31:811-51.
7. García-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogenivas M, Hein DW et al. NAT2 slow acetylation and GSTM1 null genotypes increase bladder cancer risk: results from the Spanish bladder cancer study and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:649-59.
8. Cumberbatch MG, Cox A, Teare D, Catto JW. Contemporary occupational carcinogen exposure and bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1:1282-90.
9. Keimling M, Behrens G, Schmid D, Jochem C, Leitzmann MF. The association between physical activity and bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2014;110:1862-70.
10. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No.11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012 v1.0, 2013.
11. Theis RP, Dolwick-Grieb SM, Burr D, Siddiqui T, Assal NR. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *BMC Cancer* 2008;8:387.
12. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
13. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008; 167:438-46.

Capítulo 28.

PREVENCIÓN DE LOS TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

ELÍSABETH PÉREZ-RUIZ

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. Costa del Sol. Marbella. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC)

BEATRIZ CIRAUQUI CIRAUQUI

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica, Institut Català d'Oncologia, Badalona.

ANTONIO RUEDA DOMÍNGUEZ

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. Costa del Sol. Marbella. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

1. EPIDEMIOLOGÍA

1.1. Aspectos generales

Los tumores de cabeza y cuello son un grupo heterogéneo formado por neoplasias de la cavidad nasal y senos paranasales, de la cavidad oral, de la faringe (constituida por nasofaringe, orofaringe e hipofaringe), y laringe, los tumores de labio y las neoplasias de glándulas salivares. Los más frecuentes son los carcinomas de cavidad oral, faringe (sin incluir la nasofaringe) y laringe y la histología predominante es el carcinoma escamoso. Es importante aclarar que muchos de los estudios epidemiológicos publicados sobre estos tumores agrupan o excluyen algunas de estas localizaciones, usando definiciones anatómicas diferentes. Esto dificulta, a veces, las comparaciones de cifras de incidencia, mortalidad o supervivencia. Igualmente, en materia de factores de riesgo y prevención, la mayoría de los datos reportados con mayor evidencia hacen referencia a los carcinomas escamosos de cavidad oral, orofaringe, laringe e hipofaringe (CCC). Por ello, esta revisión se centrará en este conjunto de CCC, especificándose en cada apartado los datos que hagan referencia a las localizaciones menos frecuentes (nasofaringe, cavidad nasal, senos paranasales y glándulas salivares).

1.2. Datos epidemiológicos globales, europeos y españoles

Los CCC representan una de las neoplasias más comunes del mundo ocupando el séptimo lugar en términos de incidencia y mortalidad por cáncer a nivel mundial¹. Según la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC), a nivel mundial se diagnosticaron en 2012 unos 686.328 casos nuevos de CCC, y fallecieron 375.622 personas por esta causa. Esto supone cerca del 5% de todos los casos incidentes y de todas las muertes por cáncer para dicho año¹. De forma similar, la Sociedad Española de Oncología Médica ha publicado recientemente las cifras de cáncer en España² estimándose un aumento de la incidencia para el año 2020. En la siguiente tabla (tabla 1) se exponen las cifras correspondientes a CCC.

Tabla 1. Epidemiología de los tumores de cabeza y cuello por localizaciones.

		Casos nuevos (% del total)	Ratio Varón:Mujer	Defunciones (% del total)
Tumores de labio y cavidad oral	Global	300.000 (2.1%)	3:1	145.000 (1.8%)
	Europa	61.400	*	23.600
	España	4.098 (1.9%)	3:1	1.117 (1.1%)
Tumores de laringe	Global	157.000 (1.1%)	7:1	83.000 (1%)
	Europa	39.900	*	19.800
	España	3.182 (1.5%)	10:1	1.321 (1.3%)
Tumores de faringe (sin nasofaringe)	Global	142.000 (1%)	4:1	97.000 (1.2%)
	Europa	34.100	*	17.900
	España	1.530 (0.7%)	3:1	765 (0.7%)
Tumores de nasofaringe	Global	87.000 (0.6%)	2.3:1	51.000 (0.6%)
	Europa	4.100	*	2.100
	España	350 (0.2%)	2:1	188 (0.2%)

* Dato no reportado.

Como se recoge en la tabla, los CCC afectan principalmente a varones, lo que refleja los diferentes patrones de exposición entre sexos a los dos principales factores de riesgo conocidos como son el tabaco y el alcohol³. La edad de aparición más frecuente oscila entre los 50-70 años (lo mismo ocurre con los carcinomas de senos paranasales o glándulas salivares), mientras que los tumores de nasofaringe pueden aparecer también a edades más tempranas (20-30 años)⁴. Además, la mayoría de estos tumores (60-70%) debutan con una enfermedad localmente avanzada (estadios III y IV) donde la supervivencia a los 5 años no supera el 30% lo que la convierte en un problema de salud pública⁵. Por tanto, es fundamental conocer la historia natural de esta enfermedad y sus factores etiopatogénicos para poder prevenirla o diagnosticarla precozmente y mejorar así la supervivencia de estos enfermos.

2. ESTUDIO DE FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES

2.1. Consideraciones generales

Existen multitud de estudios que intentan aclarar el papel de determinados factores en los CCC (Figura 1). Sin embargo, explorar estos factores a través de estudios epidemiológicos individuales es complejo y poco concluyente debido a la heterogeneidad existente en este grupo de tumores y a la variación en incidencia y prevalencia provocada por los diferentes patrones de exposición a los factores de riesgo. Es por ello que en el año 2004 se crea INHANCE, un consorcio internacional de grupos de investigadores que han puesto en común sus bases de datos con múltiples estudios en CCC y que han permitido obtener potencia estadística suficiente para aclarar el papel de los diferentes factores de riesgo o factores protectores en los CCC. Por tanto, los datos que pasamos a revisar en este apartado provienen en su mayoría de estudios publicados por INHANCE o meta-análisis recientes, ya que soportan la mayor evidencia científica disponible hasta la fecha.

Figura 1. Factores de riesgo y protectores para el cáncer de cabeza y cuello.



2.2. Factores de riesgo

De los diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo de CCC vamos a diferenciar dos grandes grupos:

- Factores de riesgo modificables: son aquellos sobre los cuales vamos a poder intervenir. Sobre ellos hablaremos en apartados posteriores, describiéndose las estrategias de prevención relacionadas con cada uno de ellos.
- Factores de riesgo no modificables: todos aquellos factores de riesgo sobre los que no se puede actuar.

2.2.1. Factores de riesgo modificables

• Tabaco

Como ya se ha comentado en capítulos previos, el tabaco es el principal factor de riesgo para el desarrollo de diferentes tumores, entre ellos, el CCC. El riesgo de padecer un CCC aumenta tanto si se fuman cigarros como pipa, con una asociación directamente proporcional a la cantidad y el tiempo de consumo⁶. Recientemente, Berthiller y col. han descrito que incluso el bajo consumo de cigarros (>0-3 cigarros/día) aumenta el riesgo, sobre todo para cáncer de laringe⁷, que es la localización más frecuentemente asociada al consumo de tabaco.

Además, hace dos décadas se sugirió que los “fumadores pasivos” (en inglés, *involuntary smoking* -personas no fumadoras pero que están sometidas a un ambiente de humo-) eran también un grupo de riesgo para el desarrollo de CCC. Estos datos que provenían de un estudio con 175 casos y controles hospitalarios establecía un mayor riesgo para los sujetos expuestos a un ambiente de humo y esta asociación era dependiente de la intensidad de la exposición (a mayor exposición, mayor riesgo)⁸. Sin embargo, los sesgos del estudio (tamaño de la muestra o cuantificación de la exposición, sesgo de selección de controles, etc) pusieron en entredicho dicha asociación. Fue en el año 2008, cuando el grupo de Mia Hashibe (pertenecientes a INHANCE)⁹ recopiló los datos de los “fumadores pasivos” y analizó la relación que existía con el desarrollo de CCC. Se encontró una asociación entre una larga exposición involuntaria al humo del tabaco (>15 años, en casa y/o en el trabajo) y un mayor riesgo de carcinoma de laringe y faringe (OR=2.81; 95%CI 1.42-5.58, p<0.01). Además, para eliminar posibles factores de confusión como el consumo de alcohol, se analizó el riesgo entre fumadores pasivos “nunca fumadores” y “nunca bebedores” hallándose la misma asociación. La principal limitación de este estudio es que no se tuvieron en cuenta otros factores importantes como el virus del papiloma humano (HPV) o la exposición ocupacional.

Por último, existe controversia sobre si fumar marihuana aumenta el riesgo de CCC. En este sentido, el grupo INHANCE publicó en el año 2009 los datos de sus investigaciones no encontrando una asociación entre ambos, si bien, muestran prudencia en las conclusiones ya que la prevalencia de personas consumidoras de marihuana en los estudios analizados es baja y esto puede conducir a afirmaciones erróneas. Además, detectaron una asociación entre las personas fumadoras de marihuana y el cáncer de orofaringe pero, al igual que antes, no se tuvieron en cuenta factores de confusión como el HPV por lo que se necesitan más estudios en este sentido¹⁰.

• Alcohol

La primera evidencia del efecto carcinogénico del alcohol data de principios del siglo XX (Newsholme, 1903) pero no es hasta 1998, cuando la IARC lo establece como uno de los factores más importantes para el desarrollo de tumores de cavidad oral, faringe y laringe, entre otros. Al igual que ocurre con el tabaco, la asociación entre alcohol y el desarrollo de CCC depende de la cantidad, el tiempo de consumo y la localización anatómica. En combinación con el tabaco, pueden justificar el 75% de los CCC, sobre todo en áreas geográficas como la nuestra³. Valorado el consumo de alcohol de forma cualitativa o cuantitativa, el meta-análisis de Bagnardi¹¹ establece un mayor riesgo de desarrollar un carcinoma de cavidad oral o faringe entre bebedores con respecto a los no bebedores con un riesgo que aumenta de forma directa con el aumento del consumo. Sin embargo, para carcinomas de laringe solo resultó positiva la asociación con los bebedores moderados (consumo de alcohol >12.5 y ≤ 50 gramos/día) o severos (consumo de alcohol > 50 gramos/día) mientras que el riesgo de desarrollarlo para los bebedores leves (consumo de alcohol ≤ 12.5 gramos/día) no alcanzó la significación estadística, reproduciendo los datos de dos meta-análisis publicados en los años previos^{12,13}. Por otro lado, también en el marco del consorcio INHANCE se estudió la asociación entre el CCC y el tipo de bebida alcohólica, encontrándose un riesgo similar para el consumo de cervezas o licores (también existe una relación directa, dosis dependiente). Con respecto al vino, solo un consumo alto se asoció a CCC. El inconveniente de este estudio es que no tuvo en cuenta factores de confusión como la dieta o HPV, por lo que no se puede descartar que las diferencias se deban a otros factores¹⁴.

• Otras drogas

El consumo de quid de betel es un carcinógeno reconocido por IARC, causante de carcinomas de cavidad oral (solo) o de faringe (si se combina con el tabaco) y que genera la mayoría de los CCC en el sudeste asiático donde es habitual su consumo¹⁵.

• Virus del papiloma humano (VPH)

Mientras que la relación de la infección por VPH y el desarrollo de tumores anales o de cérvix se conoce desde hace tiempo, su implicación en el CCC ha sido identificada más recientemente¹⁶. El subtipo 16 es el más frecuentemente asociado al desarrollo de CCC, sobre todo de orofaringe. La incidencia de estos tumores varía dependiendo de la región geográfica: más del 40-80% de los casos de carcinomas de orofaringe en Estados Unidos están provocados por el VPH (constituyendo una auténtica epidemia de cáncer), mientras que en otras regiones como en el sur de Europa, menos del 20% son debidos a esta etiología infecciosa¹⁷. A diferencia de los tumores provocados por el tabaco y el alcohol, los CCC-VPH positivos suelen afectar a varones jóvenes (menos de 50 años), no bebedores y/o fumadores, que debutan con una enfermedad más avanzada pero tienen un mejor pronóstico; este patrón se repite independientemente del área geográfica¹⁸. No queda claro por qué el CCC-VPH+ afecta más a personas jóvenes, pero se cree que puede estar en relación con cambios en los hábitos sexuales (aumento en el número de parejas, sexo oral, inicio a edades más precoces, etc.) y la transmisión sexual de este virus.

- **Virus de Epstein-Barr.**

El virus de Epstein-Barr es un carcinógeno reconocido por la IARC desde el año 1997 y es el responsable de la mayoría de los tumores de nasofaringe, un grupo de CCC poco frecuente en nuestra área geográfica¹⁹.

- **Nivel socioeconómico.**

Es un factor que se relaciona de forma inversa con el riesgo de CCC, como se ha visto en el análisis que el consorcio INHACE ha publicado recientemente²⁰. Sobre todo, en países occidentales, el estatus social bajo se asocia a un mayor consumo de alcohol y tabaco, menor higiene bucal y dietas pobres en frutas y verduras.

- **Índice de masa corporal.**

Los estudios que relacionan el índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de CCC nos muestran resultados controvertidos. En primer lugar, el consorcio INHACE analizó el IMC de más de 10.000 casos y 15.000 controles provenientes de 17 estudios internacionales y ajustaron el análisis a factores confusores como el tabaco y el alcohol, confirmando que el IMC bajo se asociaba a mayor riesgo de CCC, como se había planteado en estudios previos, y el IMC alto a un menor riesgo en pacientes fumadores y bebedores²¹. Por otro lado Ward y col. han estudiado el IMC y la adiposidad central como factores de riesgo, encontrando la misma asociación de IMC bajo y un aumento del riesgo sólo en varones fumadores, así como en mujeres fumadoras con aumento de la adiposidad central²². Por último, comentaremos el estudio de Garavello y col. publicado en 2006 en pacientes con carcinoma de laringe. En este trabajo se observó un mayor riesgo de desarrollar este tipo de neoplasia en pacientes de ambos sexos con IMC bajo, en particular en los varones con menor adiposidad central²³. Como vemos, el único punto coincidente de todos los análisis es el aumento de riesgo de CCC en pacientes varones fumadores con IMC bajo.

- **Higiene buco-dental.**

Indicadores como el sangrado de encías, el número de piezas dentarias perdidas, las visitas al especialista, el número de veces que nos lavamos los dientes, etc., se han relacionado con el desarrollo de CCC si bien, su papel como factor de riesgo es controvertido. Por ello, INHANCE ha publicado recientemente el análisis de 13 estudios con más de 12.000 controles y 8.000 casos de CCC donde se determinaron diferentes parámetros de higiene bucal mediante un cuestionario. Aquellos indicadores de buena higiene oral estaban relacionados con un menor riesgo de CCC sobre todo de carcinoma de cavidad oral. Entre estos factores, la pérdida de piezas dentarias se asocia de forma significativa con el resto de parámetros (inflamación de encías, visitas al especialista, uso de dentadura y frecuencia de lavado de dientes)²⁴.

- **Ocupación.**

Es uno de los principales factores de riesgo para los tumores de los senos paranasales y de la cavidad nasal. Según IARC, la exposición a níquel, polvo de cuero o de madera, fabricación de alcohol isopropilo y de calzado pueden provocar el desarrollo de tumores en estas localizaciones²⁵.

- **Reflujo gastroesofágico.**

Los datos publicados sobre la relación entre el reflujo gastroesofágico y el CCC son controvertidos. El trabajo más amplio que estudia este tema proviene de un grupo americano donde se analizaron más de 600 casos y 1200 controles, demostrándose una asociación entre la presencia de reflujo y el desarrollo de tumores de laringe y faringe²⁶.

2.2.2. Factores de riesgo no modificables

- **Herencia genética**

Los resultados del análisis de INHANCE sobre los antecedentes familiares de cáncer en pacientes con CCC y controles pareados establecieron un mayor riesgo si algún familiar de primer grado había sido diagnosticado de CCC. Esta asociación parece mayor en los carcinomas de laringe e hipofaringe y sobre todo, se observa un mayor riesgo si el antecedente familiar es un hermano, particularmente en los pacientes con exposición a tabaco y alcohol²⁷.

2.3. Factores protectores

- **Dieta**

El papel protector de frutas y verduras ha sido descrito en varios estudios epidemiológicos. No obstante, el rol que juegan otros tipos de alimentos es más controvertido. En esta línea, INHACE analizó más de 14.000 casos de CCC y unos 23.000 controles donde se había pasado un cuestionario para recoger hábitos alimenticios²⁸. Sus resultados también demostraron que la ingesta abundante de fruta y verdura protegía del desarrollo de CCC mientras que la de carne roja o procesada lo aumentaba. Esta asociación fue más significativa para las personas no fumadoras y poco bebedoras. La relación entre la verdura y el menor riesgo de CCC se observó solo en fumadores, al igual que apuntaba el estudio EPIC publicado 6 años antes²⁹, a excepción de las verduras no almidonadas y las zanahorias, cuyo consumo también ejerce un

efecto protector en no fumadores y con ingesta enólica leve. Esto puede ser debido a que los nutrientes de los vegetales (como folato, vitamina C, etc.) podrían modular la carcinogénesis generada por el tabaco y a que en la etiología de los CCC en no fumadores están implicados otros mecanismos (por ejemplo, la infección por HPV), de ahí que el efecto solo sea visto en fumadores. Otros alimentos como los huevos, el café, el té, etc. también han sido estudiados, pero tienen resultados más controvertidos.

Un claro ejemplo de lo expuesto es la dieta mediterránea. Un estudio europeo³⁰ y un meta-análisis³¹ demostraron que la dieta mediterránea no solo reduce el riesgo de CCC sino también la mortalidad por cáncer³¹.

• Suplementos de vitaminas y minerales

A pesar de que varios estudios *in vitro* ponen de manifiesto el papel de las vitaminas y minerales en angiogénesis, inmunidad, diferenciación celular o apoptosis, los resultados de INHANCE no hallan una reducción del riesgo de CCC con la toma de suplementos de vitaminas y minerales. Un análisis de INHANCE publicado en 2015 mostró una relación inversa entre la ingesta de ácido fólico y el desarrollo de CCC de cavidad oral, principalmente y faringe. Esta asociación, aunque algo más débil, también se obtuvo cuando procedía únicamente de fuentes naturales³². Este mismo grupo, investigó el papel de la suplementación con vitaminas y minerales en este escenario. La ingesta prolongada de suplementos de vitamina C y calcio parecía reducir el riesgo, pero la relación dosis respuesta no fue significativa. Por otro lado, se obtuvieron datos incongruentes respecto a la vitamina E. La alta frecuencia de ingesta de la misma parecía reducir el riesgo de CCC, pero la suplementación de 1 a 9 años lo aumentaba. Por ello, las conclusiones del trabajo establecen la necesidad de realizar nuevos estudios³³.

• Actividad física.

El consorcio INHACE publicó un análisis de 4 estudios desarrollados en Italia, EEUU y Japón, donde existía una relación inversa entre la actividad física y el CCC, ajustada por los factores confusores. Esta relación era más importante en cavidad oral y faringe, varones, mayores de 45 años y con exposición a tabaco y alcohol. Las definiciones de actividad física son heterogéneas, pero se considera nivel bajo menos de 2-3 horas o 1 vez de ejercicio recreativo o 2-4 paseos a la semana. En este análisis también se detectó un mayor riesgo de cáncer de laringe en el grupo con alta actividad física, probablemente porque tenía un mayor porcentaje de fumadores³⁴.

• Uso de antiinflamatorios y aspirina

En los últimos años, estudios de biología básica han demostrado la estrecha relación entre cáncer e inflamación. Además, en el CCC la ciclo-oxigenasa 2 (COX-2) juega un papel central en la biología de estos tumores³⁵. Un meta-análisis reciente no encontró que el uso de anti-inflamatorios no esteroideos redujera el riesgo de CCC, aunque un subanálisis demostró que el ibuprofeno sí reducía en un 15% el riesgo de CCC así como la toma de aspirina por un periodo de más de 5 años, reducía un 25% el riesgo. La conclusión del meta-análisis es la no existencia de un efecto protector si bien hay que redefinir mejor futuros estudios teniendo en cuenta la duración y el tipo de anti-inflamatorio no esteroideo empleado³⁶.

3. PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

La prevención en los tumores de cabeza y cuello está basada en tres aspectos fundamentales:

- 1º. El proceso de carcinogénesis se produce por una secuencia conocida de alteraciones en la mucosa oral que dan lugar a la transformación maligna.
- 2º. Efecto campo: los pacientes que han padecido un CCC tienen mayor riesgo de segundas neoplasias (ST) debido a que los tejidos adyacentes al tumor también han podido acumular las alteraciones genómicas provocadas por la exposición a los factores de riesgo.
- 3º. Como se ha descrito previamente, el CCC es una neoplasia cuyos principales factores de riesgo son “modificables”, lo cual hace que intervenciones sobre los mismos puedan reducir la incidencia.

Sin embargo, existen algunos aspectos desconocidos en la prevención de los CCC:

1º. Las lesiones orales premalignas son accesibles y fáciles de valorar en una consulta especializada. Sin embargo, su historia natural y/o riesgo de malignización varía de 0.06-5% al año dependiendo de la serie revisada³⁷. Además, estrategias como la resección quirúrgica de las mismas no reduce la incidencia de CCC³⁸.

2º. El objetivo de un seguimiento en un paciente con cáncer es reducir la mortalidad asociada a la recurrencia de su enfermedad o a ST. Sin embargo, no existen ensayos randomizados en CCC que permitan establecer cuál es la mejor estrategia a seguir.

3.1. Prevención primaria

Se conoce como prevención primaria en cáncer a todas aquellas intervenciones realizadas sobre la población general para evitar o retrasar el desarrollo de tumores. Su objetivo, por tanto, es actuar sobre aquellos factores de riesgo que son modificables; en el caso del CCC, sobre los factores descritos anteriormente se tienen recomendaciones para los siguientes:

3.1.1. Tabaco

De acuerdo con los datos publicados por la OMS en su Informe Mundial del Cáncer 2014 (web recomendada nº2), alrededor de un tercio de las muertes por cáncer son debidas a causas evitables, incluyendo el tabaco como el factor de riesgo más importante.

En el marco INHANCE, se demostró que abandonar el tabaco reducía el riesgo de desarrollar CCC de cualquier localización, como ya se había reportado en diversos estudios previamente. Esta reducción del riesgo era directamente proporcional a los años de abandono del hábito, llegando a presentar un riesgo similar a los no fumadores, cuando el consumo de tabaco había cesado hacía más de 20 años (esto solo se observó para tumores de cavidad oral y faringe, pero no para los tumores de laringe). Igualmente, se analizó el efecto de dejar de fumar en personas bebedoras o exbebedoras, observándose también una reducción del riesgo de CCC de cualquier localización, si bien en aquellas personas que nunca habían bebido alcohol, dejar el tabaco solo reducía el riesgo de cáncer de laringe. El resultado tras ajustar por otros factores como sexo, IMC, raza, etc. no varió³⁹. Estos datos llevaron a que en el año 2003 se firmara el Convenio Marco de la OMS para el control del tabaco (ver web recomendada nº3), un acuerdo internacional basado en una serie de medidas encaminadas a reducir el consumo de tabaco y la exposición al humo del tabaco y que contemplaban entre otras, acciones como aumentar impuestos al tabaco, reducir las áreas de exposición al humo (trabajo, restaurantes, aeropuertos, etc), o concienciar a la población sobre el riesgo para la salud asociado a su consumo sobre todo empleando los propios paquetes y envases donde figuran las advertencias sanitarias que describen los efectos nocivos del producto.

3.1.2. Alcohol

Hasta un 10% de las neoplasias en varones y un 3% de los cánceres en mujeres están relacionadas con el consumo de alcohol⁴⁰. Al igual que el tabaco, su cese fue analizado en el marco INHANCE, donde se demostró que dejar de beber reducía un 40% el riesgo para cualquier tipo de CCC después de 20 años del cese del hábito, comparado con las personas que seguían consumiendo alcohol. Si se comparaba el riesgo en personas que seguían fumando, dejar de beber no reducía el riesgo de cáncer de cavidad oral y de laringe. Igualmente, en los exfumadores o personas que nunca habían fumado, tampoco se observó una reducción del riesgo de CCC asociado al cese del alcohol. Esto puede ser explicado porque el riesgo que confiere el alcohol es menor que el riesgo que genera el tabaco solo o la combinación de ambos en el CCC por lo que objetivar diferencias en estudios epidemiológicos es difícil³⁹. También se analizó el riesgo de CCC tras abandono del hábito tabáquico y de alcohol, observándose que, tras 20 años de cese de ambos consumos, el riesgo se reducía al nivel de personas que nunca los habían consumido.

3.1.3. VPH

Los CCC relacionados con el VPH se han asociado a cambios en los hábitos sexuales si bien no se han reportado estudios donde se analice una intervención sobre la población concienciando acerca de este nuevo factor de riesgo. Por otro lado, la vacunación del VPH ha demostrado la reducción del riesgo de cáncer de cérvix y su administración está recomendada en niñas⁴⁰, pero el efecto de esta vacunación profiláctica en la reducción del riesgo del cáncer de orofaringe aún no está analizada.

3.1.4. Dieta, suplementos vitamínicos, ejercicio físico e IMC

Desde hace más de dos décadas, se han venido desarrollando múltiples ensayos randomizados con el objetivo de demostrar que determinados suplementos alimenticios o de vitaminas son capaces de reducir el CCC. Sin embargo, ninguno de ellos ha demostrado una reducción de la incidencia de esta enfermedad. De forma resumida los resultados de los principales ensayos han sido los siguientes:

- Dos ensayos randomizados doble ciego controlados con placebo de suplementos de vitamina E (50mg diarios) asociado o no a beta-caroteno (20 mg diarios) en varones fumadores de 50-74 años durante un periodo medio de 6 años. El resultado final fue que la suplementación con vitamina E, beta-caroteno o la asociación de ambos no reducía la incidencia de tumores de la vía aero-digestiva superior donde se incluían los CCC⁴¹ ni de lesiones asociadas a la mucosa oral⁴². Un análisis por subgrupos del primer estudio sugería que los beta carotenos podían ejercer un efecto protector en la incidencia de neoplasias en estadios precoces.
- Otro ensayo randomizado controlado con placebo en pescadores (hombres o mujeres) de India que presentaban lesiones orales pre-cancerosas, comparó la toma de vitamina A, beta-caroteno o placebo durante 12 meses. El resultado del ensayo demostró que las tasas de regresión completa fueron de 10% con placebo, 52% con vitamina A y 33% con beta caroteno. La mitad de los que respondieron a beta caroteno y dos tercios de los que respondieron a vitamina A

recayeron cuando se suspendieron los suplementos. Si esta reducción en el porcentaje de displasias llevaba asociada una reducción de la incidencia de CCC es desconocida ya que no era un objetivo del ensayo comentado⁴³.

- El uso de retinoides sintéticos (isotretinoína a diferentes dosis durante 3 meses) también ha sido probado en sujetos con leucoplasia, demostrando respuesta en estas lesiones, pero sin poder identificar una reducción en incidencia y mortalidad por CCC debido al escaso seguimiento, con una toxicidad apreciable, aunque aceptable⁴⁴.

Por otro lado, la IARC publicó en 2007⁴⁵ una relación de ocho recomendaciones para prevenir el cáncer relacionadas con la dieta (aumentar la ingesta de frutas y verduras y reducir la ingesta de carne roja), el ejercicio físico y la grasa corporal (control de peso evitando el sobrepeso y la obesidad). El consorcio INHANCE analizó la asociación que existía entre el CCC y la adherencia a las recomendaciones de IARC, apreciándose una reducción del riesgo de CCC a mayor adherencia⁴⁶, igual que los datos que el estudio EPIC había reportado previamente en diferentes tipos de tumores⁴⁷.

3.1.5. Otros

Existen estudios *in vitro* que han demostrado la relación entre la inflamación, la vía NF-κB y el CCC, lo que ha puesto en marcha estudios con diferentes moléculas que actúen de forma directa o indirecta sobre esta vía (como inhibidores de EGFR, extractos de té verde, cúrcuma, inhibidores de COX-2, etc), con resultados aún muy preliminares⁴⁸. Igualmente, no existen trabajos que hayan demostrado que la toma de inhibidores de la bomba de protones reduzca el riesgo de CCC en sujetos con reflujo gastroesofágico.

3.2. Prevención secundaria

Se conoce como prevención secundaria a todas aquellas intervenciones encaminadas en detectar la enfermedad en un estadio temprano. Los datos que se han extraído de algunos programas de cribado en CCC son controvertidos, lo que ha provocado que no exista ningún programa para este tipo de tumores. Por un lado, los autores de un estudio indio⁴⁹ donde los sujetos mayores de 35 años fueron randomizados a una ronda de tres exploraciones de la cavidad oral cada tres años junto con tratamiento de las lesiones halladas frente a un grupo control sometido a un control estándar, observaron que el número de diagnósticos tumorales y la mortalidad no variaba entre grupos, si bien, cuando analizaban solo los pacientes varones fumadores y bebedores, el riesgo de muerte por carcinoma de cavidad oral se reducía un 43% en los sometidos a cribado. Otro grupo de trabajo, en este caso cubano, puso en marcha un programa basado en promover la educación en salud y una exploración de cavidad oral por un especialista, demostrándose un aumento del diagnóstico de los tumores de CCC en estadios iniciales (estadio I y II), sin embargo, no planificó la reducción de la mortalidad como objetivo del estudio⁵⁰. Además, para CCC-VPH+ no existe una herramienta eficaz de detección como el test de Papanicolaou en el cáncer de cérvix lo que hace que, en global, estos tumores se diagnostiquen en estadios más avanzados (estadios III y IV).

Un aspecto importante a tener en cuenta en los CCC debido al efecto campo, es el desarrollo de ST. En este sentido, los estudios de prevención secundaria llevados a cabo no han trasladado cambios a la práctica clínica diaria. Algunos datos importantes de estos trabajos son los siguientes:

- Un ensayo randomizado controlado con placebo donde pacientes con CCC podían recibir o no un suplemento de frutas y verduras durante 12 semanas, no se demostró una reducción de ST en el grupo de suplementación⁵¹.
- Otro ensayo con antioxidantes (vitamina E más beta-caroteno versus placebo durante 3 años) para prevenir ST en pacientes con CCC estadio I y II, observó un aumento de la tasa ST durante el periodo de suplementación pero no tras finalizar la misma⁵², al igual que un aumento de la mortalidad⁵³.

En los CCC, uno de los ST más frecuentes es el cáncer de pulmón. El empleo de técnicas de imagen como la tomografía axial computarizada de baja dosis ha demostrado en pacientes de riesgo, reducir la mortalidad por este tumor⁵⁴. Se desconoce si el empleo de esta técnica como método de cribado de ST en pacientes ya diagnosticados de CCC es eficaz.

4. PUNTOS CLAVE

- Los tumores de cabeza y cuello son un grupo de neoplasias muy comunes a nivel mundial, con una variación en la incidencia debido principalmente a los diferentes patrones de exposición a los factores de riesgo.
- El tabaco, el alcohol y la infección por VPH son los principales factores de riesgo asociados.
- Las intervenciones encaminadas a reducir el consumo del tabaco y el alcohol son uno de los principales pilares, tanto en materia de prevención primaria como secundaria en estos tumores.
- La vacunación profiláctica de VPH y su papel en la reducción de la incidencia de CCC está aún por evaluar.
- La dieta mediterránea, el ejercicio físico y el control del peso son recomendaciones de IARC que han demostrado una reducción de la incidencia de estas neoplasias.
- Actualmente, no existe ninguna intervención en materia de quimioprevención, como tampoco existe ningún método eficaz para implementar programas de cribado.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015;136(5):E359-E86.
2. Cifras del Cáncer en España 2016. Sociedad Española de Oncología Médica. <http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2016>.
3. Seijas-Tamayo R, Fernández-Mateos J, Adansa Klain JC, Mesía R, Pastor Borgoñón M, Pérez-Ruiz E, et al. Epidemiological characteristics of a Spanish cohort of patients diagnosed with squamous cell carcinoma of head and neck: distribution of risk factors by tumor location. *Clinical and Translational Oncology*. 2016;18(11):1114-22.
4. Shanmugaratnam K SL. Histological typing of tumors of the upper respiratory tract and ear. En: Shanmugaratnam K SL, editor. Geneva: WHO; 1991.
5. Pignon J-P, Maître AI, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiotherapy and Oncology*. 2009;92(1):4-14.
6. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, Lee YCA, Zhang ZF, Yu GP, et al. Cigarette, Cigar, and Pipe Smoking and the Risk of Head and Neck Cancers: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *American Journal of Epidemiology*. 2013;178(5):679-90.
7. Berthiller J, Straif K, Agudo A, Ahrens W, Bezerra dos Santos A, Boccia S, et al. Low frequency of cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the INHANCE consortium pooled analysis. *International Journal of Epidemiology*. 2016;45(3):835-45.
8. Zuo-Feng Zhang, Hal Morgenstern, Margaret R. Spitz, Donald P. Tashkin, Guo-Pei Yu, Tao C. Hsu and Stimson P. Schantz. Environmental Tobacco Smoking, Mutagen Sensitivity, and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:1043-1049
9. Lee YCA, Boffetta P, Sturgis EM, Wei Q, Zhang ZF, Muscat J, et al. Involuntary Smoking and Head and Neck Cancer Risk: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2008;17(8):1974-81.
10. Berthiller J, Lee YcA, Boffetta P, Wei Q, Sturgis EM, Greenland S, et al. Marijuana Smoking and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the INHANCE Consortium. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2009;18(5):1544-51.
11. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *British Journal of Cancer*. 2014;112(3):580-93.
12. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2012;24(2):301-8.
13. Islami F, Tramacere I, Rota M, Bagnardi V, Fedirko V, Scotti L, et al. Alcohol drinking and laryngeal cancer: Overall and dose-risk relation – A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*. 2010;46(11):802-10.
14. Purdue MP, Hashibe M, Berthiller J, La Vecchia C, Maso LD, Herrero R, et al. Type of Alcoholic Beverage and Risk of Head and Neck Cancer—A Pooled Analysis Within the INHANCE Consortium. *American Journal of Epidemiology*. 2008;169(2):132-42.
15. Amarasinghe HK, Usgodaarachchi US, Johnson NW, Laloo R, Warnakulasuriya S. Betel-quid chewing with or without tobacco is a major risk factor for oral potentially malignant disorders in Sri Lanka: A case-control study. *Oral Oncology*. 2010;46(4):297-301.
16. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *The New England journal of medicine*. 2007;356(19):1944-56.
17. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *The Lancet Oncology*. 2010;11(8):781-9.
18. D'Souza G, Anantharaman D, Gheit T, Abedi-Ardekani B, Beachler DC, Conway DI, et al. Effect of HPV on head and neck cancer patient survival, by region and tumor site: A comparison of 1362 cases across three continents. *Oral Oncology*. 2016;62:20-7.
19. Proceedings of the IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Epstein-Barr Virus and Kaposi's Sarcoma Herpesvirus/Human Herpesvirus 8. Lyon, France, 17-24 June 1997. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1997;70:1-492.
20. Conway DI, Brenner DR, McMahon AD, Macpherson LMD, Agudo A, Ahrens W, et al. Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries. *International Journal of Cancer*. 2015;136(5):1125-39.
21. Gaudet MM, Olshan AF, Chuang SC, Berthiller J, Zhang ZF, Lissowska J, et al. Body mass index and risk of head and neck cancer in a pooled analysis of case-control studies in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *International Journal of Epidemiology*. 2010;39(4):1091-102.
22. Ward HA, Wark PA, Muller DC, Steffen A, Johansson M, Norat T, et al. Measured adiposity in relation to head and neck cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2017;cebp.0886.2016.
23. Garavello W. Body size and laryngeal cancer risk. *Annals of Oncology*. 2006;17(9):1459-63.

24. Hashim D, Sartori S, Brennan P, Curado MP, Wunsch-Filho V, Divaris K, et al. The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Annals of Oncology*. 2016;27(8):1619-25.
25. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A review of human carcinogens. *Chemical Agents and Related Occupations*. . International Agency for Research on Cancer; Lyon. 2012.
26. Langevin SM, Michaud DS, Marsit CJ, Nelson HH, Birnbaum AE, Eliot M, et al. Gastric Reflux Is an Independent Risk Factor for Laryngopharyngeal Carcinoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2013;22(6):1061-8.
27. Negri E, Boffetta P, Berthiller J, Castellsague X, Curado MP, Maso LD, et al. Family history of cancer: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *International Journal of Cancer*. 2009;124(2):394-401.
28. Chuang S-C, Jenab M, Heck JE, Bosetti C, Talamini R, Matsuo K, et al. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes & Control*. 2011;23(1):69-88.
29. Boeing H, Dietrich T, Hoffmann K, Pischon T, Ferrari P, Lahmann PH, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: the prospective EPIC-study. *Cancer Causes & Control*. 2006;17(7):957-69.
30. Turati F, Rossi M, Pelucchi C, Levi F, La Vecchia C. Fruit and vegetables and cancer risk: a review of southern European studies. *British Journal of Nutrition*. 2015;113(S2):S102-S10.
31. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Medicine*. 2015;4(12):1933-47.
32. Galeone C, Edefonti V, Parpinel M, Leoncini E, Matsuo K, Talamini R, et al. Folate intake and the risk of oral cavity and pharyngeal cancer: A pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *International Journal of Cancer*. 2015;136(4):904-14.
33. Li Q, Chuang S-C, Eluf-Neto J, Menezes A, Matos E, Koifman S, et al. Vitamin or mineral supplement intake and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the INHANCE consortium. *International Journal of Cancer*. 2012;131(7):1686-99.
34. Nicolotti N, Chuang S-C, Cadoni G, Arzani D, Petrelli L, Bosetti C, et al. Recreational physical activity and risk of head and neck cancer: a pooled analysis within the international head and neck cancer epidemiology (INHANCE) Consortium. *European Journal of Epidemiology*. 2011;26(8):619-28.
35. Perez-Ruiz E, Cazorla O, Redondo M, Perez L, Alvarez M, Gallego E, et al. Immunohistochemical expression of cyclooxygenase-2 in patients with advanced cancer of the larynx who have undergone induction chemotherapy with the intention of preserving phonation. *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2012;14(9):682-8.
36. Lanhua Tang HH, Huai Liu, Chengzhu Jian, Hui Wang, Jin Huang. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin use and the risk of head and neck cancers: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*. 2016;7.
37. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol*. 2003;39(8):770-80.
38. Lippman SM, Hong WK. Molecular markers of the risk of oral cancer. *The New England journal of medicine*. 2001;344(17):1323-6.
39. Marron M, Boffetta P, Zhang ZF, Zaridze D, Wunsch-Filho V, Winn DM, et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *International Journal of Epidemiology*. 2009;39(1):182-96.
40. Scoccianti C, Cecchini M, Anderson AS, Berrino F, Boutron-Ruault M-C, Espina C, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Alcohol drinking and cancer. *Cancer Epidemiology*. 2016;45:181-8.
41. Wright ME, Virtamo J, Hartman AM, Pietinen P, Edwards BK, Taylor PR, et al. Effects of α -tocopherol and β -carotene supplementation on upper aerodigestive tract cancers in a large, randomized controlled trial. *Cancer*. 2007;109(5):891-8.
42. Liede K1, Hietanen J, Saxen L, Haukka J, Timonen T, Häyrynen-Immonen R, Heinonen OP. Long-term supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene and prevalence of oral mucosal lesions in smokers. *Oral Dis*. 1998 Jun;4(2):78-83.
43. Sankaranarayanan R, Mathew B, Varghese C, Sudhakaran PR, Menon V, Jayadeep A, et al. Chemoprevention of oral leukoplakia with vitamin A and beta carotene: an assessment. *Oral Oncol*. 1997;33(4):231-6.
44. Hong WK, Endicott J, Itri LM, Doos W, Batsakis JG, Bell R, et al. 13-cis-Retinoic Acid in the Treatment of Oral Leukoplakia. *New England Journal of Medicine*. 1986;315(24):1501-5.
45. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food N, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 2007
46. Bravi F, Polesel J, Garavello W, Serraino D, Negri E, Franchin G, et al. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations and head and neck cancers risk. *Oral Oncology*. 2017;64:59-64.
47. Romaguera D, Vergnaud AC, Peeters PH, van Gils CH, Chan DS, Ferrari P, et al. Is concordance with World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2012;96(1):150-63.
48. Vander Broek R, Snow GE, Chen Z, Van Waes C. Chemoprevention of head and neck squamous cell carcinoma through inhibition of NF- κ B signaling. *Oral Oncology*. 2014;50(10):930-41.
49. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thomas G, Muwonge R, Thara S, Mathew B, et al. Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005;365(9475):1927-33.
50. Santana JC, Delgado L, Miranda J, Sanchez M. Oral Cancer Case Finding Program (OCCFP). *Oral Oncol*. 1997;33(1):10-2.

51. Datta M, Shaw EG, Lesser GJ, Case LD, Vitolins MZ, Schneider C, et al. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Fruit and Vegetable Concentrates on Intermediate Biomarkers in Head and Neck Cancer. *Integrative Cancer Therapies*. 2017;153473541668494.
52. Bairati I, Meyer F, Gelinás M, Fortin A, Nabid A, Brochet F, et al. A Randomized Trial of Antioxidant Vitamins to Prevent Second Primary Cancers in Head and Neck Cancer Patients. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(7):481-8.
53. Bairati I, Meyer F, Jobin E, Gélinaś M, Fortin A, Nabid A, et al. Antioxidant vitamins supplementation and mortality: A randomized trial in head and neck cancer patients. *International Journal of Cancer*. 2006;119(9):2221-4.
54. Sateia HF, Choi Y, Stewart RW, Peairs KS. Screening for lung cancer. *Semin Oncol*. 2017;44(1):74-82.

Lecturas de interés y/o web recomendadas:

- web número 1: <http://inhance.iarc.fr>.
- web número 2: <http://www.who.int/cancer/prevention/es/>
- web número 3: http://www.who.int/fctc/text_download/es/
- IARC handbook of prevention of cancer 2007
- web número 4: www.seom.org

Capítulo 29.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER INFANTIL

M^a ADELA CAÑETE NIETO

Jefa de Sección. Unidad de Oncología Pediátrica. H. U. i P La Fe (València)

ANTONIO JUAN RIBELLES

Médico Adjunto. Unidad de Oncología Pediátrica. H. U. i P La Fe (València)

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer en la infancia y la adolescencia presenta unas características epidemiológicas, histológicas y clínicas diferentes al cáncer en los adultos. Su incidencia anual en España es de 14,4 casos por cada 100.000 niños y hoy en día se ha llegado a tasas de curación superiores al 80% en nuestro entorno¹. A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, el cáncer es la primera causa de muerte por enfermedad en la infancia y adolescencia y supone un impacto tremendo para el niño, su familia y el entorno social. Como señalan los documentos de las unidades asistenciales del MSSSI², actualmente, el cáncer infantil no tiene prevención posible. Los factores para mejorar la supervivencia son la prontitud en el diagnóstico y el tratamiento en unidades asistenciales con experiencia. Cabe recordar que bajo el epígrafe de cáncer infantil nos referimos a 15 grupos diferentes de enfermedades neoplásicas, muchas de las cuales se encuentran clasificadas como cánceres raros (incidencia inferior a 6 casos por 100.000 personas por año). Nos vamos a referir a todas aquellas neoplasias sólidas que afectan a la infancia, entendiendo por infancia el período de la vida que abarca desde el nacimiento hasta los 18 años³.

2. EPIDEMIOLOGÍA

En España, no existe un registro de base poblacional específico de cánceres infantiles, sino que el Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP) se encarga de registrar todos los casos desde la década de 1980 ininterrumpidamente, con una cobertura en torno al 95%, gracias a la participación voluntaria de centros informantes de España (tanto registros de base poblacional de Comunidades Autónomas, como de profesionales de unidades de oncología pediátrica donde se tratan los casos). Así sabemos que la incidencia global² del cáncer infantil es similar a la europea, con 153,7 casos por millón de niños (tasa cruda) y de 155,5 por millón (tasa estandarizada por edad por la población mundial (ASRw), periodo 2000- 2011. La tabla 1 muestra la incidencia en función de la edad y la neoplasia.

Tabla 1.- Datos adaptados de la Tabla 33.- RETI-SEHOP. Incidencia registrada del cáncer infantil en España. Grupos diagnósticos, subclasificación extendida y edad. Área de alta cobertura (Aragón, Catalunya, Euskadi, Madrid y Navarra). 0-14 años, 2000-2014. Excluidos no clasificables en la ICC-3. Del Informe Estadístico de RETI 1980-2015. Las columnas 4,5,6,7,8 se refieren a Tasas específicas. HBM: Hepatoblastoma principalmente.

Neoplasia	N	%	0 años	1-4 años	5-9 años	10-14 años	BRUTA	ASRW(IC95%)
Todos	5738	100	243,3	184,6	128,3	126,5	152,4	154,1(150,1-158,1)
Leucemias	1790	31,2%	37,1	70,2	40,8	30,6	46,0	46,7(44,5-48,9)
Linfomas	739	12,9	3,7	10,9	23,3	27,8	19,6	19,2(17,8-20,6)
Snc e intraesp	1286	22,4	26,7	40,4	34,3	27,5	34,2	34,4(32,5-36,3)
Neuroblastoma	480	8,4	81,9	18,3	3,7	0,9	12,8	13,5(12,3-14,7)
Retinoblastoma	177	3,1	27,2	8,2	0,5	0,1	4,7	5(4,3-5,7)
Nefroblastoma	274	4,8	17,6	15,9	3,6	1,0	7,3	7,7(6,8-8,6)
Hepaticos: hbm	73	1,3	5,5	3,6	0,9	0,6	1,9	2,0(1,6-2,5)
Oseos	322	5,6	0,7	2,6	8	16,6	8,6	8,2(7,3-9,2)
Sarcomas pb	343	6	15,1	8,8	7,5	9,7	9,1	9,1(8,2-10,1)
T.Germinales	190	3,3	15,8	3,6	3,2	5,8	5	5.1(4,3-5,8)
Melanomas y epiteliales	113	2	1,1	1,2	2,5	5,7	3	2,9(2,4-3,4)

Las leucemias son aproximadamente un tercio de todos los tumores, siendo las más frecuentes las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) (78%). Los tumores del sistema nervioso central (SNC), son más del 20% de todos los tumores infantiles. Son el grupo más frecuente después de las leucemias y el más frecuente de todos los tumores sólidos infantiles. Prácticamente la mitad de tumores del SNC son astrocitomas y otros gliomas; casi una cuarta parte son tumores embrionarios. Los Linfomas son el 13% de los tumores infantiles, siendo los más frecuentes en la infancia los linfomas no Hodgking. A continuación, vienen los tumores del sistema nervioso simpático (9%), con un 98% de neuroblastomas; y a continuación los sarcomas de tejidos blandos (STB) (6%,); los tumores óseos (5,5%,); renales (5%,); tumores de células germinales (3,5%,), de los cuales un tercio son intracraneales; retinoblastomas (3%,) y los carcinomas (2% incluyendo melanomas malignos); por último, los tumores hepáticos son el 1% de todos los tumores infantiles.

3. CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas iniciales de las neoplasias pediátricas suelen ser inespecíficos y se suelen atribuir a enfermedades más comunes. Supera los límites de este capítulo explicar el cuadro clínico de cada uno de los cánceres infantiles. Por ello, haremos un apunte general práctico orientado a las enfermedades más frecuentes, con un criterio topográfico, remitiendo al lector a los tratados específicos^{4,5} para profundizar en las distintas enfermedades. Hay que considerar los diferentes hitos en el crecimiento y desarrollo (control de esfínteres, deambulación, aparición del lenguaje, etc...) para evaluar adecuadamente síntomas y signos en el proceso de la historia clínica.

Tumores cerebrales: En la infancia predominan los tumores primarios y localizados a nivel infratentorial, como se puede ver en la tabla 2.

Tabla 2. Clasificación y frecuencia de los principales tipos de tumores cerebrales en la infancia.

Localización e histología	Frecuencia (%)
SUPRATENTORIAL	
Glioma de bajo grado	16
Ependimoma	3
Glioma de alto grado	5
PNET	3
Craneofaringioma	6
Glioma de nervio óptico	5
Otros	2
Total	40
INFRATENTORIAL	
Meduloblastoma	20
Astrocitoma	18
Ependimoma	6
Glioma de tronco	14
Otros	2
Total	60

Por ello, la clínica más frecuente se refiere en general a síntomas y signos derivados de la hidrocefalia aguda producida por el crecimiento tumoral (cefalea, vómitos, aumento del perímetro craneocefálico, abombamiento fontanelar...), alteración de la marcha y el equilibrio, alteraciones visuales (diplopia, pérdida de campo visual, parálisis del VI par craneal, papiledema, ojos "en sol poniente") ...En los casos de localización supratentorial convulsiones, signos de focalidad neurológica, endocrinopatías (diabetes insípida por afectación o compresión del tallo hipotálamo-hipofisario). En los casos de afectación medular: lumbalgia, parestesias, déficits motores o signos de compresión medular. El diagnóstico se basa en la neuroimagen, como en el adulto. En la infancia hay que considerar que existen determinados síndromes genéticos (Neurofibromatosis tipo 1 y 2, Esclerosis Tuberosa, Von Hippel Lindau, síndrome Gorlin, síndrome Turcot y síndrome Cowden) que predisponen a la aparición de tumores cerebrales.

3.2 Retinoblastoma

Tumor intraocular maligno con mayor incidencia en niños. Más frecuente en menores de 2 años (95% antes de los 5 años) y bilateral en 25% de los casos siendo de tipo hereditario (gen RB1). Los síntomas oculares habituales son la leucocoria (54%), estrabismo (19%), inflamación ocular, exoftalmos, glaucoma y disminución de agudeza visual. Son mucho menos frecuentes los síntomas por metástasis locales o a distancia: médula ósea, hueso y menos frecuente hígado (por lo menos en nuestro entorno). Para el diagnóstico es fundamental la derivación a oftalmología para realizar una exploración bajo anestesia con RET-CAM; así como otros métodos de imagen como la ecografía ocular y/o TAC orbitario, así como RM orbitaria y craneal con contraste para valorar tamaño, afectación de nervio óptico y afectación intracraneal, especialmente pineal (retinoblastoma trilateral).

3.3 Tumores abdominales

El hallazgo de masa abdominal palpable con o sin otros síntomas asociados es uno de los signos más comunes de debut de tumor sólido. Otros síntomas acompañantes pueden ser síntomas digestivos (distensión abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, ictericia) y urinarios (hematuria o dificultad para orinar). Según la edad predominan distintas enfermedades:

- Periodo neonatal: Malformaciones congénitas urinarias y gastrointestinales.
- 1-5 años: Neuroblastoma y tumor de Wilms.
- Edad escolar y adolescencia: Linfomas (predominio de no Hodgkin tipo Burkitt).

Toda masa abdominal en el niño debe alertar sobre la posibilidad de malignidad por lo que es importante la derivación temprana a centro de referencia para realizar las exploraciones complementarias pertinentes.

3.4 Tumores mediastínicos

El mediastino es la localización más común de tumoraciones torácicas en la edad pediátrica. Las masas mediastínicas primarias comprenden un grupo heterogéneo de lesiones existiendo en la infancia un predominio de las lesiones malignas a diferencia de la edad adulta donde predominan los tumores benignos. La edad media al diagnóstico es de 6 años. Aproximadamente en un tercio de los casos las lesiones son asintomáticas siendo un hallazgo fortuito y en dos tercios de los casos son sintomáticos siendo la clínica de tipo general y derivada de la compresión de estructuras adyacentes:

- Síntomas generales: Fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso y sudoración.
- Respiratoria: Tos, disnea, estridor, dolor torácico, infecciones respiratorias de repetición y hemoptisis.
- Digestiva: Disfagia y vómitos.
- Vascular: Síndrome de vena cava superior.
- Neurológica: Déficits neurológicos, compresión medular y síndrome de Horner.

En edad escolar los linfomas son los tumores más frecuentes siendo los de tipo no Hodgkin la primera causa seguidos por los linfomas de Hodgkin. En cambio, en edad preescolar son más frecuentes los tumores neurogénicos del mediastino posterior como el neuroblastoma. Otros tumores existentes son los ganglioneuroblastomas, rabdomiosarcomas, hemangioendotelomas y dentro de los benignos los ganglioneuromas, neurifibromas, teratomas y rabdomiomas cardíacos. En la tabla 3 se presentan los datos característicos de tumores mediastínicos más frecuentes.

Tabla 3. Tumores de localización mediastínica más frecuentes en la infancia. Características típicas.

Tumor mediastínico	Características
Neuroblastoma	Mediastino posterior Edad preescolar Erosión de costillas Invasión de canal medular Calcificaciones Aumento enolasa y ferritina
Linfomas	Masas multinodulares Densidad homogénea Edad escolar Rápido crecimiento Asociación con SVCS
Neurofibroma	Asociación con lesiones cutáneas Escoliosis de ángulo agudo No calcificaciones
Tumores germinales	Mediastino anterior Calcificaciones Elevación β -HCG y/o AFP

3.5 Tumores óseos y de partes blandas

La clínica suele ser similar a la presentada en la población adulta: tumoración ósea o de partes blandas, fractura patológica, dolor subagudo que se puede manifestar como cojera o negativa a caminar en los niños más pequeños, ausencia de síntomas sistémicos.

4. PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

Como se ha indicado en la introducción al capítulo, los cánceres infantiles no tienen prevención posible en el momento actual. Desde una perspectiva sencilla, si nos atenemos a la definición de prevención dada por la OMS en 1998⁶ y intentamos acoplar a cáncer infantil deberíamos definirla como “aquellas medidas destinadas no solamente a prevenir la aparición de la enfermedad, tales como la reducción de factores de riesgo, sino también a detener su avance y atenuar sus consecuencias una vez establecida”. Siguiendo en esa línea, acoplaríamos las definiciones de prevención primaria y secundaria a cáncer infantil:⁶

- Prevención primaria: medidas orientadas a evitar la aparición de cáncer infantil mediante el control de sus factores causales y sus factores predisponentes o condicionantes”.
- Prevención secundaria: Está destinada al diagnóstico precoz de cualquier cáncer infantil (sin manifestaciones clínicas). Significa la búsqueda en niños “aparentemente sanos” de neoplasias lo más precozmente posible, bien mediante exámenes pediátricos periódicos o/ y pruebas de cribado. En la prevención secundaria, el diagnóstico temprano es esencial para el control de la enfermedad. Lo ideal sería aplicar las medidas preventivas en la fase preclínica, cuando aún el daño al organismo no está tan avanzado y, por lo tanto, los síntomas no son aún aparentes. Esto es particularmente importante cuando se trata de enfermedades crónicas.

4.1 Prevención primaria

Siguiendo la Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en el SNS⁷, esta prevención sería similar a la que se realiza en la edad adulta en líneas generales (hábitos de vida saludables, etc...). Por otro lado, el estudio de los factores que predisponen a desarrollar un cáncer en la infancia es un tema del máximo interés. Considerando aparte los síndromes de cáncer familiar, que representan un pequeño porcentaje de los casos pediátricos y que están en general incluidos en los programas de cáncer hereditario, la investigación de factores de riesgo se centra en factores medioambientales. La Comisión Europea en su estrategia «Medio Ambiente y Salud» (Bruselas, 11.6.2003), ha establecido esta investigación entre las prioridades básicas para mejorar la comprensión de la relación entre distintos factores medioambientales y el cáncer infantil.

4.2 Prevención secundaria

El diagnóstico temprano del cáncer infantil es un auténtico reto para el pediatra y médico general, puesto que los síntomas son inespecíficos y se pueden atribuir a enfermedades pediátricas más habituales. Aunque poco frecuente en la práctica cotidiana, se debe considerar su diagnóstico dentro del diagnóstico diferencial de otras patologías más comunes, ya que la rapidez en la detección aumenta las posibilidades de curación y reduce la intensidad del tratamiento requerido y sus complicaciones en muchos casos. La única guía de detección temprana⁸ publicada en nuestro país en el año 2015 ha sido realizada conjuntamente por la FEPNC, SEHOP y AEP.

En cuanto a los programas de cribado, como se recoge en el Informe del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado en cáncer (MSSSI, 2013), el cribado, en el marco de los sistemas sanitarios, se refiere a la realización de pruebas diagnósticas a personas, en principio sanas, para distinguir aquellas que probablemente estén enfermas de las que probablemente no lo están. Es una actividad de prevención, cuyo objetivo es reducir, si se detectan lesiones precancerosas, el número de enfermos, evitar la mortalidad prematura y/o la discapacidad asociadas a la enfermedad y en definitiva, mejorar su pronóstico. Respecto a los programas de cribado de cáncer, en el año 2003 el Consejo de la Unión Europea recomienda a los estados miembros que desarrollen programas de cribado de cáncer de mama, de cuello de útero y de colon y recto. La estrategia del cáncer del SNS en España, actualizada en el año 2009, también recoge la misma recomendación, excluyendo el cáncer pediátrico puesto que ninguna de las neoplasias pediátricas cumple con los requisitos exigidos en los programas de cribado. En algunas como neuroblastoma, se intentó en el pasado, observando un incremento de la prevalencia sin disminución de la mortalidad. En el futuro, ¿sería posible un cribado basado en exploración bajo anestesia en los exámenes de salud para la detección precoz del retinoblastoma y la preservación visual?

Hoy en España, 1 de cada 2.000 adultos es superviviente de un cáncer infantil. Por ello, el objetivo de la oncología pediátrica no puede ser otro que lograr que el niño curado de un cáncer llegue a ser un adulto capaz de llevar una vida normal, tanto desde el punto de vista físico, como psicológico y social un adulto con los mismos derechos y deberes que sus contemporáneos que no estuvieron enfermos. Sabemos que la probabilidad de muerte por cualquier causa entre los supervivientes de un cáncer infantil, cuando sobreviven más de 10 años es de 10,6% (SEER), aproximadamente un 75% de dichas causas se refieren a segundas neoplasias. Los porcentajes concretos varían según la neoplasia inicial.⁹ Esta información es relevante tanto para los supervivientes, que deben ser adecuadamente aconsejados, como para los gestores sanitarios que deben procurar implementar programas de cribado adecuados a esta población. Así, existen un grupo de armonización de recomendaciones para supervivientes de cánceres pediátricos (<http://www.ighg.org/>). Es una iniciativa global en la que participan diferentes sociedades científicas nacionales, el *Cochrane Childhood Cancer Group* en colaboración con el consorcio *PanCareSurFup* para desarrollar guías conjuntas. Su principal objetivo es establecer una visión común y una estrategia integrada para la vigilancia de problemas de salud crónicos y neoplasias subsiguientes en supervivientes de cánceres pediátricos, del adolescente y jóvenes adultos. Mediante esta colaboración internacional se intenta reducir la duplicación de esfuerzos, optimizar la calidad del cuidado y mejorar la calidad de vida de los supervivientes. El nivel de evidencia de la recomendación se gradúa de forma visual con un sistema de colores (Verde: recomendado; amarillo y naranja: recomendación moderado, con un nivel de evidencia no tan claro y rojo no recomendado). Una de las primeras guías elaboradas ha sido la guía para la prevención de cáncer de mama en supervivientes de cánceres pediátricos, que resumimos a continuación

Población: Se recomienda en mujeres supervivientes de un cáncer pediátrico tratadas con radioterapia torácica > 20 Gy.

Momento: Se recomienda iniciar la vigilancia a partir de los 25 años o a partir de los 8 años de la radioterapia (cualquiera que ocurra primero) en la población anterior.

Frecuencia: Anual hasta los 50 años.

Prueba: Mamografía o RMN de mama o combinación de ambas. No hay suficiente evidencia para decidir una de las dos.

5. RESUMEN FINAL

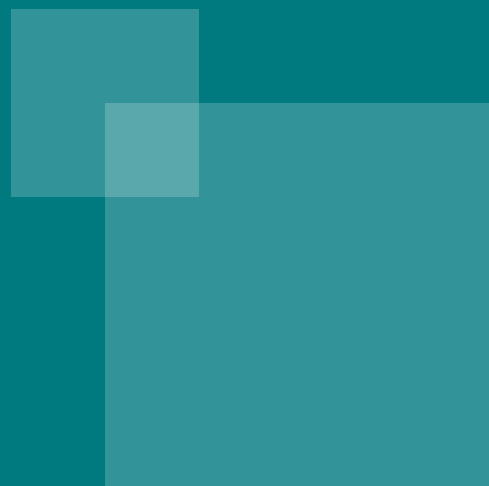
- El cáncer infantil es una enfermedad poco frecuente y la mayoría de veces esporádica.
- El diagnóstico temprano del cáncer infantil es un auténtico reto para el pediatra, puesto que los síntomas son inespecíficos y se pueden atribuir a otras enfermedades más habituales en la infancia. **La guía de detección temprana editada conjuntamente por la SEHOP, AEP, AEPAP y FEPNC es una herramienta útil para todos los profesionales sanitarios. Disponible en <http://cancerinfantil.org/publicaciones/>.**
- Los cánceres más frecuentes en pediatría son las leucemias, los tumores del sistema nervioso central y los linfomas.
- La prevención primaria del cáncer infantil se basa en los programas de cáncer hereditario y la investigación de factores de riesgo se centra en factores medioambientales.
- Dadas las altas tasas de supervivencia en el cáncer pediátrico, la prevención secundaria y la prevención de efectos adversos derivados del tratamiento son prioridades para los oncólogos pediátricos.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Gemma Gatta, Laura Botta, Silvia Rossi, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EURO CARE-5 a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 35–47.
2. Unidades asistenciales del área del cáncer. Estándares y recomendaciones de calidad. Madrid: 3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.
3. Plan estratégico nacional de infancia y adolescencia (Plan Penia 2013-2016).
4. Philip A Pizzo. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th edition. 2015.
5. L. Madero, Á Lassaletta, J Sevilla. *Hematología y oncología pediátricas*. 3ª edición. 2015.
6. Vignolo J, Vacarezza M, Álvarez C, et al. Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud. *Arch Med Interna* 2011; XXXIII (1):11-14.
7. Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en el SNS8. Resumen ejecutivo. MSSSI 2013.
8. Guía de detección temprana de cáncer en niños y adolescentes. 2015.
9. Ann C. Mertens, Jian Yong, Andrew C, Dietz, et al. Conditional survival in pediatric malignancies: analysis of data from the Childhood Cancer Survivor Study and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer*. 2015 Apr 1; 121(7): 1108–1117.



ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN ACTUAL



Capítulo 30.

IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER; VENTAJAS SOBRE EL TRATAMIENTO

MARTA HERRERO FERNÁNDEZ

Farmacéutico Adjunto. Servicio de Farmacia. H. U. Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

RAQUEL MOLINA VILLAVERDE

Médico Adjunto. Servicio de ESI-Oncología. H. U. Príncipe de Asturias. Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

MELCHOR ÁLVAREZ-MON SOTO

Jefe de Servicio de ESI-Oncología. H. U. Príncipe de Asturias. Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

1. IMPACTO DE LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER EN LA ACTUALIDAD

La magnitud del cáncer y su constante referencia sitúa a esta enfermedad como un problema de salud de gran relevancia. Según la OMS,¹ constituye la principal causa de muerte a escala mundial, situándose actualmente por encima de la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares. Las cifras de mortalidad siguen siendo impactantes pese a los esfuerzos en investigación y la mejora en la supervivencia en las últimas décadas. Se le atribuyen 8,8 millones de muertes en todo el mundo en 2015, concretamente en España, se produjeron 111.381 fallecimientos y 247.771 nuevos casos de cáncer^{2,3}.

Las predicciones de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC)⁴ establecen que, en 2030 se duplicará la incidencia de cáncer en todo el mundo debido fundamentalmente al crecimiento de la población y su envejecimiento, llegando a afectar a más de 22 millones de personas.⁵

La OMS establece que entre el 30 y el 50% de los cánceres se pueden evitar. Para ello, es necesario reducir los factores de riesgo y aplicar estrategias preventivas de base científica. Actualmente cerca de un tercio de las muertes por cáncer se deben a los cinco principales factores de riesgo conductuales y dietéticos: consumo de tabaco y alcohol, índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras y falta de actividad física. El tabaquismo es el principal factor de riesgo que ocasiona aproximadamente el 22% de las muertes por esta enfermedad.⁶ Las infecciones oncogénicas, entre ellas las causadas por virus de las hepatitis o por papilomavirus humanos, ocasionan el 25% de los casos de cáncer en los países de ingresos medios y bajos.⁷ El campo de la prevención del cáncer pretende basarse en el precedente establecido por el cardiovascular en la reducción de su mortalidad en un 60%-70% durante los últimos 50 años. Así como el reconocimiento de la importancia de la hipertensión arterial y la hiperlipidemia en prevención de enfermedades cardiovasculares ha dado lugar a intervenciones médicas eficaces (es decir, estatinas y antihipertensivos) y sobre el estilo de vida (dieta, ejercicio), el campo de la prevención del cáncer pretende traducir una mejor comprensión de la carcinogénesis alterando o interrumpiendo este proceso a través de diversos enfoques médicos y de estilo de vida.

Ya en 1981, Doll y Peto⁸ publicaron sus estimaciones en las contribuciones relativas de las causas evitables del cáncer (tabaco, alcohol, dieta, agentes infecciosos, contaminación, y exposiciones ocupacionales) concluyendo que hasta tres cuartas partes de todos los cánceres que ocurrieron en los Estados Unidos durante 1970 teóricamente podrían haber sido evitados. Los datos epidemiológicos y estudios recientes⁹ apoyan en gran medida estas estimaciones y han identificado la obesidad y la falta de actividad física como factores adicionales de riesgo de cáncer.

Hoy en día, gracias a los avances científicos se conoce mejor la complejidad biológica de una neoplasia y cuáles son los factores de riesgo conductuales y sociales que ayudan a su progresión.¹⁰ Todo ello, contribuye a reducir y controlar el cáncer aplicando estrategias de base científica destinadas a la prevención de la enfermedad así como a la detección temprana y al tratamiento de estos enfermos. La eficacia de estas intervenciones para reducir la mortalidad está bien establecida mediante ensayos controlados aleatorios y estudios observacionales.¹¹ Los programas de cribado y las mejoras en el diagnóstico han supuesto una mayor detección de cánceres más precoces, aunque con el riesgo del sobre diagnóstico, lo que puede suponer una mejor supervivencia.

La experiencia acumulada estos años demuestra la importancia de la implantación de estrategias públicas en prevención primaria que contribuyen a la reducción de la carga del cáncer. Por ejemplo, según los datos del Instituto Nacional de Estadística, la implantación en España de las medidas recomendadas en el Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco¹² ha

reducido el consumo del mismo en hombres (65% en 1978 vs 27,9% en 2012), aunque ha aumentado en las mujeres (17% en 1978 vs 20,2% en 2012).³ Este abandono gradual del tabaco en hombres y la incorporación del mismo en mujeres tienen ya claras consecuencias en la incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón por sexos.

En este sentido, también se ha consolidado la importancia de varias campañas de cribado y detección precoz de cáncer. Los programas nacionales de detección precoz de cáncer de mama, que se introdujeron en los años 90 y que actualmente están implantados en nuestro país, junto con el avance en las terapias, han contribuido notablemente al aumento de la supervivencia en este tumor.¹³ over a period of 20 years. \nMETHODS: We studied the municipal spatial pattern of stomach, colorectal, lung, breast, prostate and urinary bladder cancer mortality in Spain across four quinquennia, spanning the period 1989-2008. Case data were broken down by town (8073 municipalities).

Estos hechos junto con los datos epidemiológicos, no sólo demuestran una necesidad de comprender mejor la interacción entre los factores de estilo de vida y el cáncer, sino que destacan el impacto potencial de la prevención y subrayan su urgencia.

1.1 Postura de los Organismos Públicos de Gobierno y gestión en materia de Prevención del Cáncer

Cerca del 70% de las muertes por cáncer se registran en países de ingresos medios y bajos. La prevención es un componente importante de la reducción de desigualdades en salud. La OMS establece que la planificación nacional del control del cáncer es una inversión vital en todos los países para llevar a cabo un programa de control integral y rentable que puede reducir la incidencia y la mortalidad, mejorar la calidad de vida y el bienestar de los pacientes y familiares, así como mitigar el impacto del cáncer en las economías nacionales.

Ante este escenario, los principales organismos gubernamentales a nivel mundial han puesto de manifiesto la importancia de la prevención en la lucha contra el cáncer. En 2013, la OMS puso en marcha el *“Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020”*, cuyo objetivo es reducir en un 25% la mortalidad prematura causada por el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y las enfermedades respiratorias crónicas de aquí a 2025.¹⁴

En este sentido, en 2003, el Consejo de la Unión Europea (UE) emitió recomendaciones estableciendo, de acuerdo con las directrices europeas de garantía de calidad para el cribado del cáncer, los principios de las mejores prácticas en la detección temprana de los tumores. Las recomendaciones pedían a todos los países de la UE que adoptaran medidas nacionales basadas en la población para el cáncer de mama, cervical y colorrectal. El último informe sobre la aplicación de esta recomendación refleja que la gran mayoría de los estados miembros tienen implantados, en mayor o menor medida, estos programas de detección precoz.¹¹ En esta línea la cuarta edición del proyecto *“Código Europeo contra el cáncer”*¹⁵ coordinado por el IARC, establece doce recomendaciones para reducir el riesgo de cáncer que casi todos los ciudadanos pueden seguir sin conocimientos ni ayuda especiales.

En España siguiendo las recomendaciones establecidas por la OMS y la UE para la prevención del cáncer se estableció el plan *“Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud (SNS)”*¹⁶ que recoge 7 líneas de actuación y supone una oportunidad para optimizar la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer, así como para mejorar la información y reforzar la investigación. También ofrece apoyo a nivel nacional en la coordinación y desarrollo de planes o programas de prevención y promoción de la salud, así como de medios de diagnóstico para la detección precoz de la enfermedad y la búsqueda de tratamientos cada vez más eficaces.

Además de los organismos gubernamentales, las principales asociaciones científicas como la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), la *European Society Medical Oncology* (ESMO) o la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) también han reconocido la importancia de la prevención y han recomendado a todos los oncólogos que además de dedicar sus esfuerzos al tratamiento del cáncer ya establecido también fijen su atención en la investigación y aplicación de medidas de prevención del cáncer.

2. VENTAJAS DE LA PREVENCIÓN Y DIAGNÓSTICO PRECOZ SOBRE EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

A día de hoy, la oncología es uno de los campos de la medicina en los que se producen más avances. Cada vez se conoce mejor la complejidad biológica de la oncogénesis y del desarrollo y progresión cáncer que permite una mejor detección precoz de tumores, un aumento de la oferta de fármacos y tratamientos antineoplásicos y también, una mayor concienciación de la población sobre las ventajas de adoptar hábitos de vida saludables, como medida preventiva de esta enfermedad.

La prevención, ofrece el mayor potencial de salud pública y es el método más coste-eficaz a largo plazo para el control de cáncer.¹⁷ Las estrategias preventivas son preferidas a los enfoques terapéuticos porque salvan la carga de la enfermedad que afecta al individuo, a la familia y a la sociedad. Al final, este desafío no es una batalla entre la prevención y la terapia, sino una lucha más fundamental para actuar de una manera que promueva de manera óptima la prestación eficaz, eficiente, segura, oportuna, centrada en el paciente y equitativa de la atención oncológica de alta calidad.

La prevención del cáncer presenta básicamente ventajas económicas, sociales y laborales frente al tratamiento de la enfermedad, que además son los aspectos fundamentales sobre los que impacta directamente el cáncer a nivel mundial.

2.1. Ventajas económicas de las estrategias de Prevención del Cáncer

El impacto económico del cáncer es sustancial y va en aumento lo que está causando una seria carga financiera para los pacientes, la sociedad y el sistema sanitario.

El coste económico total anual estimado del cáncer en todo el mundo fue de aproximadamente 1,16 trillones de dólares en 2010, teniendo en cuenta los costes de prevención y tratamiento más el valor económico anual de los años de vida ajustados por discapacidad perdidos por cáncer. Las estimaciones que tienen en cuenta los costes a más largo plazo para los pacientes y sus familias, elevan el coste global anual del cáncer a 2,5 trillones de dólares. Por todo ello, la contribución del cáncer al gasto sanitario global se ha convertido en una prioridad a nivel mundial.

Uno de los principales factores en el impacto económico del cáncer son los elevados costes de los nuevos tratamientos. Durante la última década, la industria de nuevos antineoplásicos se ha expandido más de un 60%. La especialización de las terapias oncológicas, el uso de biomarcadores específicos, la personalización y prolongación de los tratamientos están contribuyendo a disparar el gasto y los precios. Según los datos publicados por la consultora *IMS Health*, en 2015 el mercado oncológico global alcanzó los 93,8 billones de euros y las previsiones apuntan que las ventas de antineoplásicos superen los 131,5 billones de euros en 2020, con crecimientos anuales que oscilarán entre un 7,5% y 10,5%. El coste medio total de tratar a un paciente oncológico en 2015 fue aproximadamente de 50.800 euros al año, un 19% más alto que en 2013. Actualmente, el precio medio al mes de un tratamiento de este tipo oscila entre los 7.000 y los 10.500 euros por paciente.¹⁸

El impacto económico del cáncer ha generado la necesidad de evaluar el verdadero valor de las innovaciones en prevención, diagnóstico y tratamiento de tumores. En este sentido, las evaluaciones económicas han adquirido gran importancia ya que determinan si la aplicación de una técnica o tratamiento es eficiente para el sistema sanitario. Las evaluaciones económicas reflejan que los nuevos tratamientos oncológicos superan, en muchos casos, el umbral de eficiencia establecido por los diferentes sistemas sanitarios.¹⁹ Sin embargo, varias revisiones sistemáticas analizan las evaluaciones económicas de la prevención primaria y secundaria en cáncer. Los análisis coste-utilidad muestran que el 78% y el 63% de las estrategias de prevención primaria y secundaria respectivamente son muy coste-efectivas.^{20,21}

Frente a los elevados costes asociados al cáncer y su tratamiento, la aplicación de estrategias básicas de prevención es una intervención muy coste-efectiva ya que generan un año de vida saludable por un coste que es inferior al producto interno bruto per cápita (PIB). La inversión anual necesaria es inferior a 1\$ por persona en los países de ingresos bajos; a 1,50\$ en los de ingresos medios-bajos; y a 3\$ en los de ingresos medios-altos. Expresado como proporción del gasto actual en salud, el coste de la aplicación de estrategias básicas de prevención asciende al 4% en los países de ingresos bajos, al 2% en los de ingresos medios-bajos, y a menos del 1% en los de ingresos medios-altos. Se calcula que el coste anual medio de la aplicación de estas estrategias de gran impacto en todos los países de ingresos bajos y medios sería de 11,4 billones de dólares, lo que puede generar un ahorro de hasta 100 billones de dólares en gastos de tratamiento del cáncer.²² Este escenario refleja claramente que el coste de la no actuación es muy superior al de la adopción de las medidas de prevención contra el cáncer.¹⁴ La prevención es la estrategia de abordaje con mayor eficacia y eficiencia del enorme problema individual y social con su elevado coste económico. Su implantación contribuirá a la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. El desarrollo de estrategias ambiciosas de prevención del cáncer, su diagnóstico precoz y la inversión de recursos humanos y materiales es una necesidad imperativa.

2.2 Ventajas en la productividad laboral de las estrategias de Prevención del Cáncer

Los problemas de salud de los empleados afectan la productividad y la rentabilidad de las empresas y de la sociedad. La fuerza laboral mundial alcanzó los 3,28 billones de dólares en 2012 y se estima que aumentará a 3,5 billones en 2030. La disminución de la participación en la fuerza de trabajo atribuible al cáncer se estima en un 10%, con algunos estudios que sugieren que esta cifra puede alcanzar el 26%-53% en un período de 6 años. Aproximadamente el 36% de los empleados no regresan al trabajo después del tratamiento del cáncer.²³

Un parámetro ampliamente empleado en economía de la salud como indicador de la pérdida de capacidad productiva son los Años Potenciales de Vida Perdidos (APVP). En España, los tumores son la mayor causa de APVP, con un 41,23 % del total de APVP en 2012, siendo mayor en hombres que en mujeres.²⁴

El número de Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD), es otro parámetro que mide la carga de la enfermedad y permite estimar las pérdidas de salud para una población. En España, los tumores malignos son el segundo tipo de patología que causan un mayor porcentaje de AVAD. Otro componente a considerar es el tiempo invertido por el enfermo en acudir al médico y a la terapia. Según los datos publicados por el *National Cancer Institute*, este tiempo supone un coste anual de 2.300 millones de dólares.

En este contexto, adoptar estrategias de prevención del cáncer mediante programas eficaces de promoción de la salud en el lugar de trabajo pueden reducir los gastos médicos en 3,27\$ y los costes de absentismo en 2,73\$ por cada 1\$ gastado en promoción de la salud, además de aumentar la satisfacción de los empleados en un 14%, aumentar la productividad en el trabajo y reducir las tasas de rotación voluntaria de los empleados. Se estima que, mediante la implementación de estrategias adecuadas para la prevención y la detección temprana, se podrían salvar cada año entre 2,4 y 3,7 millones de vidas, el 80% de ellos en países de ingresos medios y bajos. En términos económicos, el valor de los años saludables de vida productiva que se podrían salvar oscila entre 331 y 451 billones de dólares, con un rendimiento estimado de las inversiones en prevención y tratamiento que oscilan entre 10 y 230 billones de dólares.²³

Por todo ello, la prevención del cáncer es una estrategia que impacta positivamente en la productividad laboral frente el impacto negativo que tiene el tratamiento de la enfermedad.

2.3 Ventajas sociales de las estrategias de Prevención del Cáncer

El cáncer es hoy en día una de las enfermedades más impactantes de los países industrializados, ya que ocasiona un gran número de muertes y secuelas, provocando enormes pérdidas para la sociedad. A pesar del aumento en el número de curaciones, el estigma de la palabra cáncer persiste en el subconsciente de la sociedad, pues se asocia a dolor, sufrimiento, muerte y, en algunos casos, a castigo inmerecido. El diagnóstico de cáncer conlleva un fuerte choque emocional que ocasiona una ruptura en el estilo de vida del sujeto y una serie de cambios que le afectan no sólo a él, sino también a su familia y que normalmente conducen a una crisis vital.

Hay una gran parte de la población que sigue viendo el cáncer con mucho interés y como una enfermedad sin solución. Sin embargo, la información y los avances en los tratamientos han hecho que esta percepción vaya cambiando y que una parte de la sociedad lo considere como una enfermedad grave pero no necesariamente mortal. Aun así, todavía queda mucho por hacer.²⁵ Por eso es muy importante la información, los programas de Educación para la Salud y las campañas de concienciación para potenciar las ventajas que ofrece la prevención en el bienestar social.

Los objetivos básicos de la prevención del cáncer son disminuir la incidencia y la mortalidad de esta enfermedad, lo que impacta positivamente en la sociedad, ya que reduce y/o elimina el sufrimiento físico y emocional del sujeto, de su familia y entorno. A pesar de que los tratamientos oncológicos cada vez repercuten menos en la calidad de vida de los individuos, no consiguen generar el mismo impacto en la sociedad ya que no evitan el diagnóstico del cáncer ni las implicaciones que conlleva. Por ello, la prevención ofrece mayores ventajas para la sociedad que el tratamiento de la enfermedad.

3. RESUMEN

La magnitud del cáncer y su repercusión económica, social y laboral sitúan a esta enfermedad como una de las más impactantes para la población y el sistema sanitario a todos los niveles. En este escenario, la aplicación de estrategias básicas de prevención y los programas de detección precoz son medidas muy coste-efectivas que aportan grandes ventajas para la sociedad y la economía de cualquier país, mejorando el bienestar general de la población.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud_OMS [Internet]. WHO. [citado 16 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/en/>
2. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) - Estadísticas [Internet]. [citado 1 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://redcan.org/es/page.cfm?id=21&title=estadisticas>
3. Instituto Nacional de Estadística. [Internet]. [citado 1 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.ine.es/>
4. Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer [Internet]. [citado 16 de abril de 2017]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/>
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
6. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl*. 2016;388(10053):1659-724.
7. 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*. 2016;4(9):e609-616.
8. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst*. 1981;66(6):1191-308.
9. Colditz GA, Wei EK. Preventability of cancer: the relative contributions of biologic and social and physical environmental determinants of cancer mortality. *Annu Rev Public Health*. 2012;33:137-56.
10. Wild CP, Bucher JR, de Jong BWD, Dillner J, von Gertten C, Groopman JD, et al. Translational cancer research: balancing prevention and treatment to combat cancer globally. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(1):353.
11. Cancer screening in the European Union (2017) [Internet]. [citado 16 de abril de 2017]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en.pdf
12. Convenio Marco de la OMS para el control del tabaco [Internet]. [citado 17 de abril de 2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42813/1/9243591010.pdf>
13. López-Abente G, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, García-Pérez J, Ramis R, et al. Time trends in municipal distribution patterns of cancer mortality in Spain. *BMC Cancer*. 2014;14:535.
14. Plan de acción mundial para la prevención y control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020 [Internet]. [citado 13 de abril de 2017]. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/15032013_updated_revised_draft_action_plan_spanish.pdf
15. Código Europeo contra el Cáncer. [Internet]. [citado 16 de abril de 2017]. Disponible en: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/>
16. Estrategia en cáncer en el sistema nacional de salud [Internet]. [citado 13 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf>
17. OMS | Control del cáncer: Prevención [Internet]. WHO. [citado 9 de abril de 2017]. Disponible en: http://www.who.int/cancer/publications/cancer_control_prevention/es/
18. IMS Health [Internet]. IMS Health. [citado 30 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.imshealth.com/>
19. Feliu J, Espinosa E. Should be NICE have a Spanish NICE? *Clin Transl Oncol*. 2013;15(7):501-2.
20. Winn AN, Ekwueme DU, Guy GP, Neumann PJ. Cost-Utility Analysis of Cancer Prevention, Treatment, and Control: A Systematic Review. *Am J Prev Med*. 2016;50(2):241-8.
21. Greenberg D, Earle C, Fang C-H, Eldar-Lissai A, Neumann PJ. When is Cancer Care Cost-Effective? A Systematic Overview of Cost-Utility Analyses in Oncology. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2010;102(2):82-8.
22. World Health Organization. Scaling Up Action Against Noncommunicable Diseases: How Much Will It Cost? [Internet]. [citado 30 de abril de 2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js18805en/>
23. ICCP. The economics of cancer prevention & control: data digest [Internet]. [citado 30 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.iccp-portal.org/economics-cancer-prevention-control-data-digest>
24. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Disponible en: <http://www.ine.es/>
25. Arroyo Yustos M. Estudio del interés de los ciudadanos por la salud, fuentes de información utilizadas y nivel de conocimiento. Análisis evolutivo tras una década en España. [Internet] [Tesis doctoral]. [Alcalá de Henares-Madrid]: Universidad de Alcalá; Disponible en: <http://escuela-doctorado.uah.es/tesis/proyectos.asp?CdPlan=D325&expe=351&proy=1>

CAPÍTULO 31.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER EN ATENCIÓN PRIMARIA. IMPORTANCIA DE LA ENTREVISTA MOTIVACIONAL EN ATENCIÓN PRIMARIA

SALVADOR SAURA GRAU

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. U. de Gran Canaria Dr. Negrín.
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

BEATRIZ PELÁEZ LORENZO

Médico Adjunto. Servicio de Oncología. H. Clínico U. de Valladolid.

MIGUEL J MORA GARCÍA

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud de Cueva Torres. Las Palmas de Gran Canaria.

1. PREVENCIÓN DEL CÁNCER EN ATENCIÓN PRIMARIA

En España, el cáncer representa en la actualidad una de las enfermedades o grupos de enfermedades de mayor relevancia en términos de salud pública. Los tumores malignos han sido la segunda causa de muerte en España en las últimas décadas, solamente superados por las enfermedades cardiovasculares. Además de las altas tasas de mortalidad, el cáncer lleva asociada una elevada carga de morbilidad. En el informe *Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud*¹, se hace referencia a que, en el año 2000, la pérdida de años de vida debida al cáncer, ajustados en función de la discapacidad, fue de 21 años por cada 1000 habitantes, suponiendo el 16% de la carga total de enfermedad de la población española. Los cánceres de pulmón, colorrectal y de mama fueron los tumores responsables del mayor número de años de vida sana perdidos. Los dos primeros por su elevada mortalidad y los tumores mamarios debido a la elevada carga de discapacidad que conllevan.

Sin embargo, a pesar de que el cáncer sigue siendo un importante problema de salud pública, se observa que en algunos tipos de tumores las tendencias de mortalidad e incidencia se han invertido, lo que sugiere que tanto las políticas de prevención primaria y secundaria como la mejora en los tratamientos están siendo efectivas.

En este sentido debemos concentrar cada vez más todo nuestro esfuerzo en el abordaje preventivo, el diagnóstico precoz, el cuidado del largo superviviente y la atención al final de la vida. Y es aquí donde la *Atención Primaria (AP)* debe jugar un papel fundamental, proporcionando una atención integral, centrada en el paciente, continuada y fácilmente accesible.

1.1. Prevención primaria

El cáncer es una enfermedad multifactorial en cuyo desarrollo intervienen tanto factores genéticos, como factores ambientales y estilos de vida.

Distintos informes internacionales^{2,3,4,5} nos dicen que aproximadamente un 35% de las muertes por cáncer son debidas a cinco factores de riesgo conductuales y dietéticos: índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol.

Así mismo el *World Cancer Report 2014 (OMS)*⁶, menciona que la batalla mundial contra el cáncer no se ganará únicamente con tratamiento y subraya la necesidad de adoptar urgentemente estrategias eficaces de prevención para poner freno a la enfermedad: «Se precisan urgentemente mayores esfuerzos en materia de prevención y detección precoz para complementar los avances realizados en los tratamientos».

En grupos de población específica hay que destacar otros factores: la exposición a carcinógenos ocupacionales, la contaminación atmosférica, los agentes infecciosos, los aspectos de la vida sexual y reproductiva y el nivel socioeconómico.

En el *Código Europeo Contra el Cáncer* se hace mención a las recomendaciones de prevención primaria del cáncer y de prevención secundaria (cribados) para la población europea⁷. De las 12 recomendaciones, 7 suponen intervenciones sobre hábitos y estilos de vida. Como se ha comentado, aproximadamente 1/3 de los cánceres están relacionados con factores de riesgo externo modificables, de ahí la importancia de las estrategias de intervención de alcance poblacional.

También, la *Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en el SNS (2014)* propone desarrollar intervenciones dirigidas a ganar salud y prevenir enfermedades, lesiones y discapacidad, y plantea las prioridades de prevención en cáncer ⁸.

Desde AP se lleva trabajando en este campo muchos años. El *Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud –PAPPS–* es un proyecto de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) que promueve este tipo de actuaciones en los centros de salud. Este programa mantiene un convenio de colaboración con el ministerio de Sanidad desde su fundación. Desde él se impulsa la realización de intervenciones basadas en la evidencia, referentes a los diferentes estilos de vida que tienen un papel determinante en el desarrollo del cáncer (<http://papps.es/>). Cada 2 años actualizan y publican las recomendaciones realizadas por este grupo de expertos, las últimas son las de 2016 ⁹.

Estas recomendaciones se refieren a intervenciones realizadas en el ámbito asistencial, y en general con alcance individual; no nos podemos olvidar que necesaria y complementariamente a éstas, son precisas actuaciones a nivel poblacional: educación, salud pública, como se recoge en su última revisión la *guía NICE sobre cambios de comportamiento* ¹⁰.

1.2. Prevención secundaria

El objetivo del cribado es detectar el cáncer en una fase preclínica, con la finalidad de poder ofrecer un tratamiento precoz y aportar beneficios a la población en términos de reducción de la mortalidad y aumento de la calidad de vida.

Pero a pesar de esto, la gran mayoría de los cánceres se identifican en fase sintomática, es decir, cuando ya producen una sintomatología específica en el paciente.

Desde AP tenemos que tener en cuenta 2 intervalos de tiempos muy concretos:

- 1) *tiempo transcurrido entre el inicio del primer síntoma y la primera consulta al profesional de AP*: sería por tanto un ámbito de intervención sobre educación sanitaria a nivel poblacional respecto a la presentación de signos / síntomas de alarma sospechosos de cáncer (sangrado postmenopáusico, nódulo en la mama, cambios en un lunar...) y la importancia de realizar una consulta al médico a la mayor brevedad.
- 2) *tiempo transcurrido entre la primera consulta y la derivación a Atención Especializada para confirmación diagnóstica*: es fundamental contar desde AP con circuitos preferentes tanto de solicitud de pruebas complementarias como de derivación a Atención Especializada, cuando se detecten signos o síntomas de sospecha de una enfermedad neoplásica.

Por ello es prioritario tener una adecuada coordinación entre ambos niveles asistenciales y poder disponer de guías consensuadas que permitan mejorar la calidad asistencial.

A modo de ejemplo, mencionar las *guías NICE (2015)* ¹¹ donde se recogen los factores de riesgo, signos y síntomas de sospecha de distintas neoplasias y que deben servir para que el médico de AP esté alerta y de esta forma no pase por alto el diagnóstico de un cáncer. Una tabla similar se recoge en las *recomendaciones del PAPPS de 2016* ¹².

Y tampoco debemos olvidar que, aunque la mayoría de las neoplasias tienen un origen esporádico, aproximadamente un 10-15% tienen una base hereditaria. Una historia clínica familiar detallada permite identificar a los individuos con predisposición hereditaria al cáncer y de esta forma se podrían beneficiar de programas de seguimiento y vigilancia específicos (como población de alto riesgo), comenzando a una edad más temprana de la habitual, y del consejo y análisis genéticos en unidades especializadas.

También en este campo la AP tiene mucho que aportar. Destacar aquí el *Documento de Consenso en Cáncer hereditario* entre la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y sociedades de Atención Primaria (SEMAYC, SEMERGEN, SEMG), publicado en mayo de 2012 ¹³.

1.3. Atención Primaria: un aliado imprescindible

La AP, como primer punto de acceso a nuestro sistema sanitario, tiene una situación privilegiada para realizar acciones de prevención del cáncer, como acabamos de ver en el apartado anterior.

Pero el paciente con cáncer necesita otros muchos cuidados que pueden ser ofrecidos desde AP:

- Tratamiento de enfermedades intercurrentes
- Manejo y ajuste de tratamiento analgésico
- Seguimiento y detección de posibles complicaciones de la enfermedad neoplásica (compresión medular, hipercalcemia, síndrome de vena cava, etc.)
- Manejo de ciertas complicaciones derivadas de los tratamientos antineoplásicos (mucositis, candidiasis oral, astenia, etc.)

- Control y seguimiento del estado nutricional
- Soporte psicológico e intervenciones en salud mental
- Intervenciones complementarias en Cuidados Paliativos
- Seguimiento del largo superviviente de cáncer

En diversos estudios se pone de manifiesto que el dolor en el paciente con cáncer, la depresión y la astenia, son problemas infradiagnosticados y no tratados de forma adecuada. Se disponen de distintas herramientas de valoración de estos síntomas, que permiten realizar una evaluación y un abordaje precoz, permitiendo mejorar de forma importante la calidad de vida de los pacientes. Otras herramientas se utilizan para la valoración nutricional, otra cuestión destacable en dichos pacientes ^{14,15}. Asimismo, los *Cuidados Paliativos* deberían estar incorporados de una forma natural en la AP, pues en este apartado y desde este ámbito hay mucho que ofrecer ¹⁶.

El *seguimiento del paciente largo superviviente de cáncer* supone un reto importante para nuestro sistema de salud y aunque este tema se trata de forma más profunda en otro capítulo de este libro, no queríamos dejar de mencionarlo ¹⁷. Cambiamos el enfoque que teníamos en el diagnóstico y tratamiento y lo encaminamos ahora a los efectos tardíos de los tratamientos antineoplásicos, detección de recurrencias o segundos tumores, manejo de la comorbilidad, apoyo psicológico y socio-laboral, etc. ^{18,19}.

Todas estas competencias deben ir respaldadas y apoyadas por un adecuado *programa de formación* de todos nuestros profesionales sanitarios, desde el pregrado hasta la formación continuada ²⁰. Así como con la adaptación de las características asistenciales de nuestro sistema sanitario en cuanto a los medios necesarios y los recursos empleados.

2. IMPORTANCIA DE LA ENTREVISTA MOTIVACIONAL EN ATENCIÓN PRIMARIA

Hemos comentado con anterioridad cómo los 4 factores de riesgo generales (tabaco, alimentación, actividad física y alcohol) están directamente relacionados con 4 enfermedades no transmisibles (diabetes, cardiovasculares, cáncer y enfermedades respiratorias crónicas) que son las principales causas de mortalidad en muchos países.

Por ello es innegable el papel que deben jugar las autoridades en general, y sanitarias y educativas en particular, de manera activa (al fin y al cabo son decisiones políticas - precisan de dotación presupuestaria), con el fin diseñar, desarrollar e implementar estrategias y medidas de calado, que abarquen a todos los sectores de la sociedad, desde medidas de control de características de los alimentos, de precios de determinados productos (alcohol, tabaco), programas transversales educativos en la escuela, creación de instalaciones deportivas y facilitación del acceso a las mismas. Un ejemplo claro de los múltiples y variados aspectos de estas intervenciones es la *estrategia NAOS* en alimentación, actividad física y prevención de la obesidad, que desde el año 2011 es impulsada desde el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ²¹.

Las herramientas principales con las que contamos los profesionales sanitarios para intervenir son el consejo de salud, la educación para la salud individual y la educación para la salud grupal. También vamos más allá de la consulta con actividades comunitarias, fomentando la participación comunitaria y las *actividades en la Comunidad*.

Desarrollaremos el aspecto que nos atañe en nuestra labor asistencial, cuando estamos cara a cara con nuestros pacientes. En líneas generales deberíamos de ser capaces de incluir estas características en nuestra intervención: enfatizar la responsabilidad del paciente, colaborar con los pacientes, identificar pequeños pasos hacia el cambio, programar seguimientos frecuentes y mostrar interés ^{22,23}.

Estamos acostumbrados, y así se nos enseña en las facultades y durante nuestra formación posgrado, a pensar y actuar de un modo directivo, vertical, donde actuamos desde una posición de saber y control de la situación, en un modelo relacional paternalista (yo sé lo que es importante para mi paciente); sin embargo, al poco tiempo nos damos cuenta de que esto no funciona como habíamos pensado con la mayoría de los pacientes, y menos aún en las intervenciones de modificaciones de conducta.

Es por ello que debemos realizar un salto cualitativo en la manera de realizar nuestras intervenciones individuales con los pacientes. Debemos adquirir y perfeccionar herramientas, con evidencias en sus resultados ¹⁹, que nos permitan incluirlos a ellos, a sus perspectivas y sus puntos de vista (asistencia centrada en el paciente).

Este modelo asistencial y de relacionarnos con los pacientes se plasma en la *Entrevista Motivacional (EM)*.

En la excelente revisión sobre EM, *Rodríguez Sanz, J. et al* ²⁴ comenta: "Sabemos lo que necesitan los pacientes, pero no tenemos tan claro cómo conseguir que lo lleven a cabo. En general actuamos como si creyésemos que una vez conocidos los datos y estando la persona informada, esta actuará en consecuencia y cambiará... En otras palabras, la escasez de resultados y la sensación de ineficacia favorecen el desgaste, el agotamiento, el desánimo, la desatención y, en definitiva, el abandono."

2.1. Entrevista motivacional: relación motivacional

Fueron Miller y Rollnick quienes, en 1991, publican un libro donde se recogen los conceptos básicos de la EM, adaptada a su ámbito de trabajo en el tema de las adicciones²⁵.

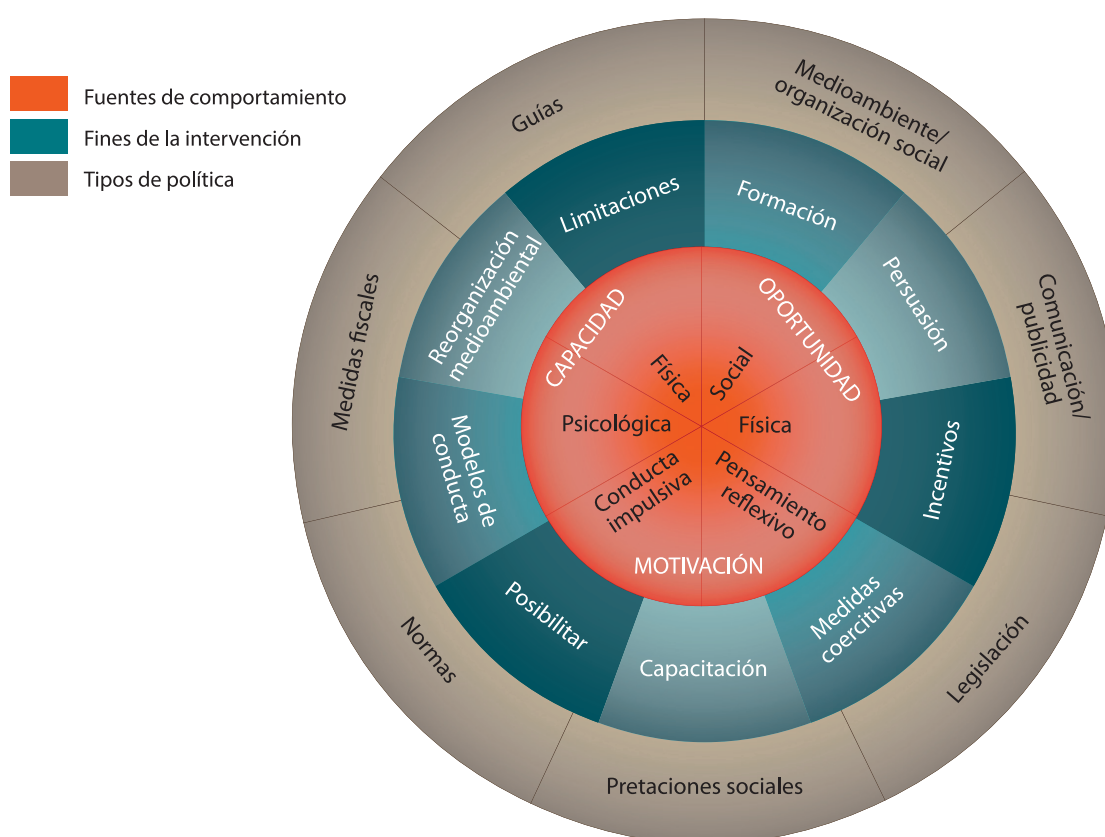
Posteriormente este modelo se ha utilizado en múltiples áreas: diabetes, trastornos de alimentación, obesidad, EPOC, VIH, adicción al tabaco, alcohol u otras sustancias, etc.

Como indica *Rodríguez Sanz, J. et al*²⁴: “La EM es un estilo de comunicación colaborativa orientada hacia objetivos, que presta especial atención al lenguaje del cambio, y que está diseñado para fortalecer la motivación intrínseca y el compromiso de un paciente con un objetivo específico, suscitando y explorando sus propias razones para el cambio en una atmósfera de aceptación y compasión”.

Dicho de otra forma, el profesional sanitario tiene que aprender / adquirir ciertos recursos y capacidades (sobre todo de comunicación) que le sirvan para guiar y ayudar a su paciente en el proceso de reflexión sobre la conducta a modificar.

El cambio de una conducta se consigue por la influencia mutua que se produce entre la capacidad (puedo hacerlo), la motivación (para qué lo hago) y la oportunidad (¿es el momento ahora para hacerlo?) (ver figura 1).

Figura 1: como cambiar conductas: la rueda del cambio



Tomada de: Córdoba García, R et al. Grupo de Educación Sanitaria y Promoción de la Salud del PAPPS.⁹

Entre los factores predictores más potentes para generar el cambio está la percepción de “cómo me veo” cuando lo haya realizado, la autoproyección de futuro, es decir la imagen que tengo de mí mismo cuando haya cambiado de conducta.

Nuestra labor como sanitarios sería pues, colaborar con el paciente en este proceso de cambio a modo de guía, tutor o facilitador. Proceso en el que debemos entrenarnos en, por un lado, explorar las creencias y la relación del paciente con el hábito, y por otro, en facilitar que encuentre las ventajas y ganancias de la nueva conducta (las suyas propias), y que sea capaz de visualizarse en la nueva situación de salud.

En este proceso de intervención debemos evaluar, además de los diferentes riesgos presentes y de su disposición a cambiar una conducta, el apoyo social del que dispone y el acceso a los recursos comunitarios⁹.

En estas intervenciones a nivel individual podemos seguir las claves señaladas por *Rodríguez Sanz, J. et al*²⁴:

“Las estrategias de modificación de conducta deberían ayudar al paciente a identificar y controlar los factores desencadenantes, a encontrar los elementos que refuerzan su conducta, a comprender cómo y cuándo actúan y cómo controlarlos, así como a encontrar refuerzos para las conductas de prevención.”

Cuando alguien se plantea modificar una conducta se hace dos preguntas:

- ¿qué beneficio obtengo al modificar mi conducta?
- ¿este cambio me supondrá inconvenientes?

Y continúa *Rodríguez Sanz, J et al*²⁴: “El factor más importante en el mantenimiento de un hábito es su componente emocional: cuánto placer se obtiene al hacerlo y cuánto displacer causa no hacerlo.”

Cuando somos capaces de llegar a este componente emotivo es el momento en el que podemos colaborar de manera significativa con nuestro paciente en su proceso del cambio.

¿Nos hemos planteado seriamente hacer un cambio en nuestros hábitos de vida?

*Miller y Rollnick*²⁶ describen cinco preguntas que nos ayudarían a explorar ese componente emotivo del paciente, y que valoran las emociones y pensamientos en las diferentes fases del proceso de cambio, preguntas en las que se fundamenta la EM:

- ¿Por qué querías hacer ese cambio?
- ¿Qué podrías hacer para conseguirlo?
- ¿Cuáles son las tres razones principales para hacerlo?
- ¿Cómo es de importante para ti ese cambio y por qué?
- ¿Entonces, qué piensas hacer?

Cada uno de nosotros tomamos nuestras propias decisiones respecto a lo que queremos o no hacer. No existe un objetivo de cambio hasta que la persona no lo hace suyo.

Existen cuatro procesos básicos en la EM (según *Miller y Rollnick*²⁶):

1. Comprometerse: sellar un verdadero compromiso
2. Enfocar: marcar una dirección específica para conseguir nuestro objetivo
3. Evocar: detectar las motivaciones presentes en el individuo
4. Planificar: formular un plan específico de acción

Con el desarrollo conceptual de la EM originaríamos intervenciones dirigidas de manera concreta hacia cada una de las fases o etapas del cambio. Sin embargo, a modo de ejemplo, no se ha conseguido demostrar la eficacia de las intervenciones específicamente diseñadas en función de la etapa del cambio en la que se encuentra el paciente en el ámbito de la AP respecto al hábito de fumar²⁷.

En la exploración de la relación del paciente con el hábito problema deberemos emplear preguntas abiertas. Como nos dice Rodríguez Sanz: “una pregunta abierta es aquella que invita al paciente a reflexionar y elaborar, ofreciéndole un amplio margen para elaborar una respuesta acerca de qué y cómo”. Con ella se posibilita al paciente recapacitar y expresar lo que es importante para él.

Junto con las preguntas abiertas se emplean la validación, la escucha reflexiva y los sumarios (resúmenes que realizamos destacando lo más significativo que ha expresado el paciente) independientemente del estado o fase del cambio en la que se encuentre.

Estrategias y habilidades que emplearemos desde una actitud de apoyo, sin enjuiciar, mostrando interés genuino en él, de modo que facilitemos la elaboración de su propio discurso y la visión de futuro acerca de lo que quiere conseguir⁹.

A lo largo del tiempo se ha podido trabajar en diferentes niveles de profundidad con los estadios del cambio, y en diferentes ámbitos. Sin embargo, la eficacia real de las intervenciones ha generado controversias, ya que se ha visto que en algunas situaciones se percibe como incompleto. Una reciente revisión propone varios niveles de complejidad en las intervenciones relacionadas con los cambios de conducta, que se ven influidas desde el ámbito de las decisiones individuales hasta las más globales como legislativas, fiscales, provisión de servicios, educativas...

De manera que se ha pasado de un modelo de EM más o menos vinculado al modelo original de etapas del cambio, a un concepto más global en el que el modo motivacional se conforma como un modelo relacional: centrado en el paciente, colaborador, de respeto a la autonomía y, posteriormente compasivo.

3. RESUMEN FINAL

3.1. Prevención del cáncer en Atención Primaria

Atención Primaria: un aliado imprescindible

- La AP, como primer punto de acceso a nuestro sistema sanitario, tiene una situación privilegiada para realizar acciones de prevención del cáncer.
- “Los profesionales de atención primaria de salud (APS) tienen un papel protagonista en el campo de la promoción de la salud y prevención de la enfermedad. En nuestro país, alrededor del 80% de la población ha consultado al médico de familia en un año, con una frecuentación real de 6,7 consultas/ usuario y año. Este hecho, junto con la naturaleza longitudinal de la APS, hace que los profesionales dispongan de múltiples oportunidades de intervención con el fin de promover cambios hacia conductas más saludables.”²⁴. La intervención en hábitos y estilos de vida tiene repercusión directa en la prevención de hasta el 35% de los tipos de cánceres.
- Además, el médico de AP tiene la importante tarea de facilitar el acceso adecuado del paciente con sospecha de cáncer a la Atención Especializada, evitando al mismo tiempo, intervenciones innecesarias o inapropiadas.
- Se llevan años trabajando desde la AP para el cuidado del paciente con cáncer: Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de Salud (PAPPS - SemFYC), participación en múltiples proyectos institucionales (Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Planes de Salud Oncológicos de las distintas comunidades autónomas, Alianza para la Prevención del Cáncer de Colon, etc.) y consensos con otras sociedades científicas.
- Las intervenciones individuales en hábitos y estilos de vida se realizan con estrategias cognitivo-conductuales, en un marco relacional médico-paciente en modo motivacional; valorando el apoyo social y el acceso a los recursos de la comunidad.

4. AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Gloria Guerra de la Torre, Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria (Centro de Salud de Escaleritas, Las Palmas de Gran Canaria), por su estimable ayuda y colaboración.

A la Gerencia de Atención Primaria de Gran Canaria.

5. BIBLIOGRAFIA

1. **Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2006.** Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, el 22 de octubre de 2009. [consultado en marzo/2017]. Disponible en: <http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf>
2. **Alimentos, nutrición, actividad física y la prevención del cáncer: una perspectiva mundial. World Cancer Research Fund Internacional (2007).** [consultado en marzo/2017]. Disponible en: <http://www.wcrf.org/sites/default/files/spanish.pdf>
3. **Cáncer prevention and survival. Summary of global evidence on diet, weight, physical activity and what increases or decreases your risk of cancer. December 2015. World Cancer Research Fund Internacional.** [consultado en marzo/2017]. Disponible en: <http://www.wcrf.org/sites/default/files/CUP-Summary-Report.pdf>
4. **OMS. Una visión del cáncer.** [consultado en marzo/2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
5. **OMS. Prevención del cáncer.** [consultado en marzo/2017]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/prevention/es/>
6. **OMS. World Cancer Report 2014.** [consultado en marzo/2017]. Disponible en: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>
7. **OMS. Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer. Código Europeo contra el Cáncer. 12 formas de reducir el riesgo de cáncer.** [Consultado en marzo/2017]. Disponible en: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/>
8. **Estrategia de Promoción y Prevención de la Salud en el SNS. En el marco del abordaje de la cronicidad en el SNS.** Estrategia aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 18 de diciembre de 2013. Informes, Estudio e Investigación 2014. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [consultado en marzo/2017]. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Estrategia/docs/EstrategiaPromocionSaludyPrevencionSNS.pdf>
9. Córdoba García R, Camaralles Guillem F, Muñoz Seco E, Gómez Puente JM, Ramírez Manent JI, San José Arango J, et al; **Grupo Educación Sanitaria y Promoción de la Salud del PAPPs. Recomendaciones sobre el estilo de vida.** Aten Primaria. 2016;48 Supl 1:27-38.
10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Guidelines. Public health guideline. January 2014. Behaviour change: individual approaches.** [consultado marzo/2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph49>
11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Guidelines. Clinical Guideline [NG12]. Suspected cancer: recognition and referral. June 2015.** [consultado marzo/2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/Guidance/NG12>
12. Marz Castillejo M, Bellas Beceiro B, Vela Vallespín C. **Recomendaciones de prevención del cáncer. Actualización 2016.** Aten Primaria. 2016;48(Supl 1):39-59
13. Robles L, Balmaña J, Garrel I, Grandes S, Graña B, Guillén C, et al. **Consenso en cáncer hereditario entre la Sociedad Española de Oncología Médica y las sociedades de atención primaria.** Semergen 2013;39:259-66. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-semergen-medicina-familia-40-articulo-consenso-cancer-hereditario-entre-sociedad-S1138359313000208>
14. George F. Smith and Timoty R. Toonen. **Primary Care of the Patient with Cancer.** Am Fam Physician. 2007 Apr 15;75(8):1207-1214. Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/2007/0415/p1207.html>
15. Lewis RA, Neal RD, Williams NH, France B, Hendry M, Russell D, et al. **Follow-up of cancer in primary care versus secondary care: systematic review.** Br J Gen Pract 2009;59:e234-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2702037/>
16. F. Muñoz Cobosa, J.M. Espinosa Almendro, J. Portillo Strempey y M.A. Benítez del Rosario. **Cuidados paliativos: Atención a la familia.** Aten Primaria 2002;30:576-80. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-cuidados-paliativos-atencion-familia-13040178>
17. Tàrsila Ferro y Josep M. Borràs. **Una bola de nieve está creciendo en los servicios sanitarios: los pacientes supervivientes de cáncer.** Gac Sanit vol.25 nº.3 Barcelona jun.2011. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112011000300011
18. Cristina Grávalos et al. **MONOGRAFICO SEOM de Largos Supervivientes en Cáncer (IIª parte). El seguimiento de los supervivientes a largo plazo de cáncer: gestión compartida con Atención Primaria.** Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2012.
19. **Estrategia de abordaje a la cronicidad en la Comunidad Autónoma de Canarias (2015).** Gobierno de Canarias. Consejería de Sanidad.Servicio Canario de la Salud. Dirección General de Programas Asistenciales. Disponible en: <http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocument=abd50fe3-cca3-11e4-b8de-159dab37263e&idCarpeta=836a31bf-a72b-11dd-b574-dd4e320f085c>
20. **Informe SEOM - Formación de Pregado en Oncología. Una asignatura pendiente.** Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2013

21. **Estrategia NAOS.** Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. [consultado marzo/2017]. Disponible en: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/seccion/estrategia_naos.htm
22. López Nomdedeu, C. **Cuándo y cómo educar en nutrición: Unas reflexiones sobre Educación Nutricional.** ANS. Alimentación, nutrición y salud, ISSN 1136-4815, Vol. 4, Nº. 4, 1997, págs. 110-113
23. **Educación para la Salud. Manual sobre educación sanitaria en Atención Primaria.** OMS, Ginebra, 1989. [consultado marzo/2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/38660>
24. José Rodríguez Sanz, Fernando Álvarez-Ude Coteria, Josep Massons Cirera. **Entrevista motivacional (Parte I y II).** Formación Médica Continuada en Atención Primaria, Volumen 21, Protocolo 3. Junio/2014.
25. Miller WR, Rollnick, S. **Motivational interviewing: Preparing people to change addictive behavior.** New York: Guilford Press; 1991.
26. Miller WR, Rollnick S. **Motivational interviewing: Helping people change.** New York: Guilford Press; 2012.
27. Cahill K, Lancaster T, Green N. **Intervenciones basadas en estadios para el abandono del hábito de fumar.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 11. Art. No.: CD004492. DOI: 10.1002/14651858.CD004492

Lecturas de interés:

Borrell F. **Entrevista Clínica. Manual de estrategias prácticas.** Barcelona: semFYC ediciones; 2004.

Córdoba García R, Camarelles Guillem F, Muñoz Seco E, Gómez Puente JM, Ramírez Manent JI, San José Arango J, et al; **Grupo Educación Sanitaria y Promoción de la Salud del PAPPS. Recomendaciones sobre el estilo de vida.** Aten Primaria. 2016;48 Supl 1:27-38.

Losilla Domínguez, M y Altisent Trota, R. **Ética de la prevención: ¿es mejor prevenir que curar?.** AMF 2010;6(9):498-504

Webs recomendadas:

Grupo Español de Trabajo en Entrevista Motivacional

Disponible en: <http://www.getem.org/index.html>

Motivational Interviewing. Disponible en: www.motivationalinterviewing.org

Grupo-Programa Comunicación y Salud de semFYC

<http://comunicacionysalud.es/>

GRUPO CANARIAS. Coordinador: Miguel Juan Mora García

<http://comunicacionysalud.es/quienes-somos/grupos-autonomicos/>

[consultado marzo/2017].

blog del PAPPS

<http://educacionpapps.blogspot.com.es/>

U.S. Preventive Services Task Force

<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org>

Atención Primaria de Salud. Servicio Canario de Salud

<http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocument=d707213b-0841-11e0-a822-57ec4778ee0a&idCarpeta=3a24cf73-b0ab-11dd-a7d2-0594d2361b6c>

SEOM - Sociedad Española de Oncología Médica. Prevención del cáncer

<http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/prevencion-cancer>

Capítulo 32.

BARRERAS PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER. PROPUESTAS DE MEJORA Y SOLUCIONES

JUAN BAYO CALERO

Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica. H. Juan Ramón Jiménez. Huelva.

MATILDE BOLAÑOS NARANJO

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. Juan Ramón Jiménez. Huelva.

1. INTRODUCCIÓN

Dentro de las políticas de promoción de la salud se considera que la prevención es la estrategia de elección en la lucha contra el cáncer.

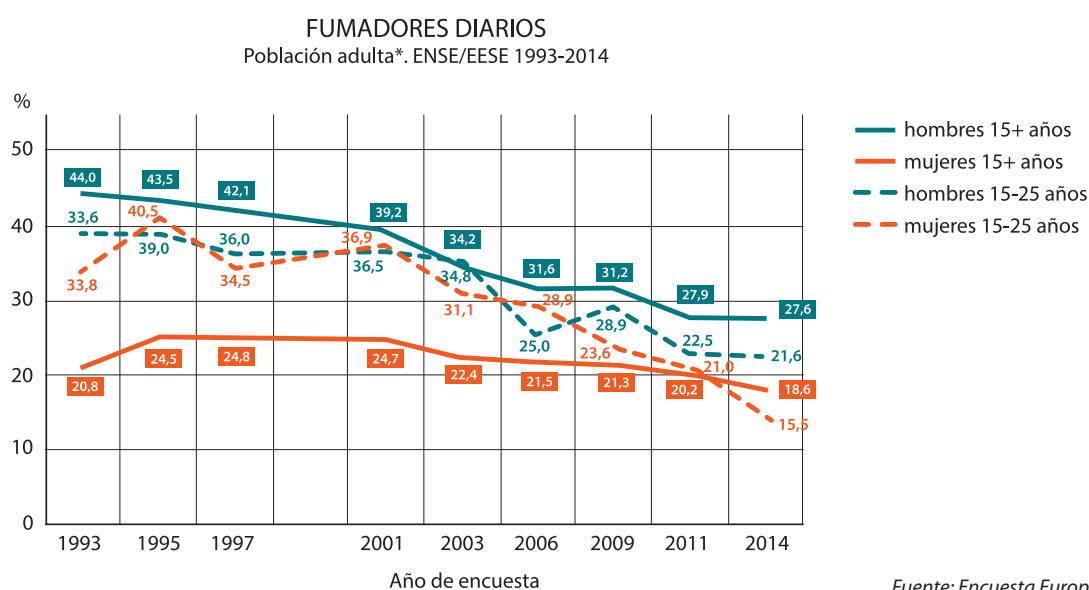
Nos encontramos con barreras tanto para la reducción de los factores de riesgo (prevención primaria), como para la detección precoz (prevención secundaria) y aplicación de terapias preventivas. Así mismo, podemos hacer una clasificación de los obstáculos para la prevención según los distintos sectores implicados.

2. BARRERAS EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA

Podemos estimar que entre el 40-50% de los cánceres podrían evitarse si se aplicaran las medidas de prevención primarias efectivas¹.

2.1. Estilos de vida

1.1 tabaco: más un tercio de los cánceres están relacionados con el tabaco^{2,3} y es el factor de riesgo evitable que provoca más muertes por cáncer. Está demostrado que el mayor impacto en la disminución de su consumo se consigue con políticas sociales más que en individuales⁴ (prohibición de anuncios, limitación del contenido de nicotina, prohibición de fumar en lugares públicos, restricciones a menores, etiquetados con avisos, incremento de los impuestos...). Estas políticas pueden tener una serie de consecuencias que actúan como barreras: daño a las industrias productoras y reducción de puestos laborales, la elevación de los precios puede resultar impopular y con consecuencias electorales, el consumo de estos productos puede derivarse de fuentes ilegales y no reguladas con consecuencias imprevisibles sobre la salud, las campañas publicitarias y avisos tienen costos asociados para la comunidad, algunas personas consideran estas prohibiciones como limitación a sus libertades, las compañías productoras contrarrestan estas medidas con estrategias publicitarias en las que muestran sus productos como deseables y minimizan sus posibles efectos dañinos.



Fuente: Encuesta Europea de Salud 2014¹⁶

2.1.1. Alcohol

El consumo de alcohol de forma habitual se asocia a aproximadamente un 3.5%³ de los casos de cánceres. Dificultades similares a las expuestas en el tabaco encontramos a la hora de conseguir limitar la ingesta de alcohol en la población.

2.1.2. Dieta

Alrededor del 30% de las muertes por cáncer están relacionadas con la dieta y la nutrición⁵. Así mismo la obesidad, relacionada a su vez con los hábitos nutricionales, es un importante factor en el desarrollo de algunos tipos de neoplasias. Se acumula la evidencia de estudios epidemiológicos que muestran un efecto protector al aumentar o disminuir el consumo de determinados grupos de alimentos. La dieta sana es en general más gravosa económicamente, y la consecución de los ingredientes y preparación de los alimentos conlleva más tiempo, mientras que los alimentos procesados son más baratos y fáciles de conseguir y consumir. Es frecuente el desconocimiento y desinterés sobre las propias necesidades nutricionales.

2.1.3. Ejercicio físico

La falta de tiempo y motivación, de instalaciones que faciliten la actividad y la menor importancia de la asignatura actividad física dentro del currículo escolar, son motivos importantes que inciden en el creciente sedentarismo de la población.

2.2. Exposición ambiental

La principal barrera a evitar la exposición de la población a **carcinógenos ambientales** es la imposibilidad de control individual. Por otra parte, la cuantificación de estos factores es complicada y los estudios poblacionales realizados no son concluyentes. La excesiva **exposición a los rayos ultravioletas**, fundamentalmente solares, causa la gran mayoría de los cánceres de piel. Una barrera importante para los comportamientos que incluyen uso de protección solar es la asociación del bronceado con un aspecto saludable y atractivo. También debemos tener en cuenta la sensación de bienestar que provoca la exposición solar y los beneficios en salud que produce (síntesis de vitamina D, realización de ejercicio al aire libre...). Por otra parte, los meta-análisis realizados no han conseguido demostrar claramente la asociación entre el uso de protección solar y el riesgo de melanoma ⁶.

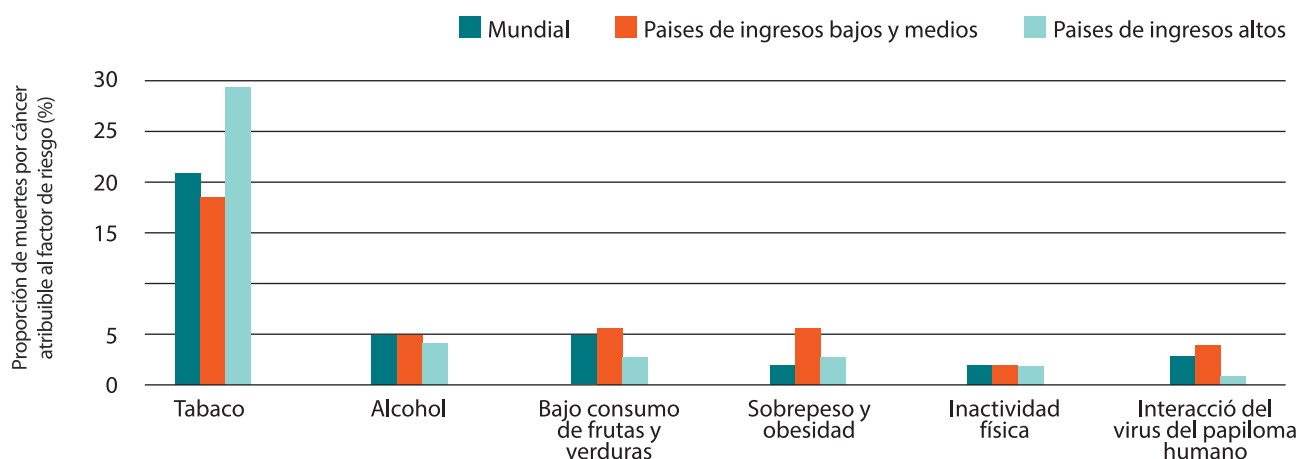
2.3. Carcinógenos ocupacionales

Más de 40 agentes, mezclas y circunstancias de exposición en el ambiente laboral son cancerígenas para el hombre. Los gastos para las industrias asociados a las medidas de protección laboral y el desconocimiento del trabajador de los riesgos asociados a su actividad laboral y las medidas preventivas a adoptar, influyen como limitantes para evitar la exposición a estos agentes.

2.4. Infecciones

Aproximadamente el 17% de los cánceres en el mundo pueden atribuirse a infecciones persistentes⁷. Aunque disponemos de vacunaciones y tratamientos, encontramos limitaciones para su aplicación: ausencia de sintomatología en etapas iniciales de la infección y controversia y coste de determinadas campañas de vacunación.

Figura 2. Contribución de ciertos factores de riesgo a todas las muertes por cáncer, en todo el mundo, en países de ingresos altos y en países de ingresos bajos y medios. Fuente: Control del cáncer. Guía de la OMS para desarrollar programas eficaces, 2007⁸.



Fuente: basado en datos de Danaei et al., 2005.

3. BARRERAS PARA LA PREVENCIÓN SECUNDARIA

3.1. Limitación en los procesos oncológicos en los que los programas de detección precoz resultan adecuados³.

Actualmente solo tres tipos de cáncer cumplen los requisitos para que se recomiende un screening poblacional: cáncer de mama, colo-rectal y de cérvix uterino.

3.2. Dificultades de acceso a los programas ^{5,8,1}

3.2.1. Falta de información

Aunque la tecnología ha hecho más fácil el acceso al conocimiento, las personas con dificultades económicas o que residen en zonas rurales o urbanas marginales, reciben menor información.

3.2.2 Barreras geográficas

Dificultades de transporte a los centros sanitarios donde se realizan las pruebas.

3.2.3 Barreras de coordinación

En España los sistemas de salud fragmentados por Comunidades Autónomas, limitan la coordinación de los programas preventivos.

3.2.4. Barreras económicas

Limitación del gasto público sanitario en medidas preventivas.

3.2.5. Barreras sociales y culturales: el miedo es la principal causa.

Las ideas sociales sobre la enfermedad que incluyen temores, vergüenzas por el impacto que el diagnóstico genere en la vida personal y familiar. También influyen la falsa seguridad de sentirse sano, interferencia de las pruebas con su actividad habitual, inconvenientes atribuibles a las pruebas diagnósticas (preparación para colonoscopia, dolor provocado por la mamografía).

3.2.6. Barreras de organización de los servicios de salud

Falta de recursos en los centros de atención, insuficiente entrenamiento del personal médico que está más centrado en el tratamiento que en la prevención, poca capacidad resolutoria, excesivos trámites, entre otros, disminuyen la posibilidad de atención oportuna.

3.3. Barreras administrativas

Algunos programas de detección se realizan de forma inadecuada y como consecuencia muestran falta de eficacia. Esto ocurre cuando no se selecciona adecuadamente la población diana, no se dotan con medios suficientes los programas, se buscan objetivos inalcanzables con los medios disponibles, no se hace un seguimiento adecuado de los participantes en el programa, se retrasan las pruebas diagnósticas definitivas de los casos positivos en la prueba.

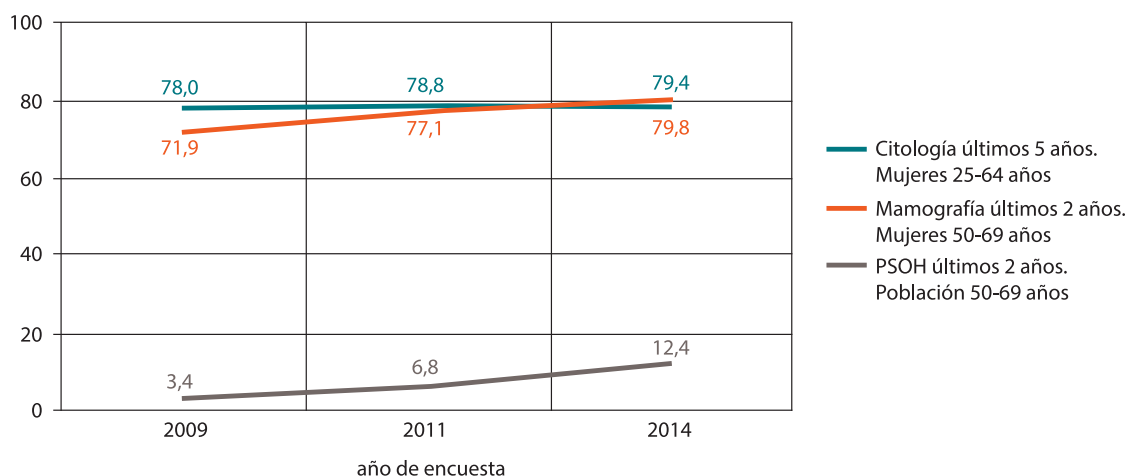
3.4. Limitación de la población diana para las pruebas

Los programas de detección precoz seleccionan límites de edad de acuerdo la incidencia del tumor y mayores beneficios terapéuticos. Sin embargo, esto deja fuera una gran masa poblacional en la que estos tumores son cada vez más frecuente, debido al envejecimiento de la población.

3.5. Complejidad

La prevención requiere un abordaje multi-sectorial con colaboración de las organizaciones y profesionales implicados.

Figura 3. Pruebas de detección precoz de cáncer de mama, cuello de útero y colorectal realizadas según lo recomendado (ESEE/ENSE 2009-2014. Fuente: Encuesta Europea de Salud 2014)¹⁶



4. BARRERAS PARA LOS TRATAMIENTOS PREVENTIVOS

El uso de terapias con capacidad preventiva del cáncer es extremadamente escaso a pesar de que se estima que puede reducir la incidencia del cáncer en un 30% si se aplica a población seleccionada¹⁴. A diferencia de las estrategias para la prevención precoz, sus beneficios son difíciles de detectar (no se pueden identificar los individuos cuyo cáncer se previene o reduce su riesgo debido a la falta de biomarcadores de eficacia) mientras que sí son notorios sus efectos secundarios. Por ello la terapia preventiva del cáncer muchas veces se descarta por sobre-tratamiento.

Disponemos de terapias preventivas para dos de los tumores más frecuentes: para el **cáncer de mama** con moduladores selectivos del receptor estrogénico e inhibidores de la aromatasa^{9,10} y para el **cáncer de colon** con antiinflamatorios no esteroideos¹¹.

A la hora de realización de estudios que demuestren los beneficios de estas terapias preventivas nos encontramos con las siguientes **limitaciones**^{12,13,14}:

- **Factor tiempo:** el beneficio de ciertas intervenciones puede tardar años en hacerse manifiesto.
- **Factor económico:** a diferencias de los nuevos tratamientos que atraen inversiones, las terapias preventivas pueden suponer una carga para los sistemas de salud.
- **Factor social:** la población general encuentra más atractiva una terapia que podría curar el cáncer que la vaga promesa de una posible prevención en el futuro.
- **Trabas administrativas:** los tratamientos disponibles no están aprobados en la indicación preventiva.
- **Factores en la población diana:** se desconocen estas terapias, se temen los efectos secundarios y subestiman los beneficios y sobrestiman los perjuicios.
- No disponemos de terapias preventivas para la mayoría de los tipos de cáncer.

5. BARRERAS SEGÚN SECTORES IMPLICADOS

Contemplamos también una serie de causas por sectores que influyen negativamente en la prevención del cáncer.

5.1. La Población

Las actitudes, conocimientos y creencias del paciente son importantes determinantes de las conductas en relación a la salud. La falta de conocimiento de la población con respecto a las causas del cáncer puede dificultar que no se adopten cambios en los estilos de vida. El temor a las incomodidades y molestias relacionadas con las pruebas de cribado y el posterior proceso diagnóstico¹⁵. El condicionante psicológico individual lleva a la resistencia de la población a prevenir algo que se teme, se desconoce, que es solo probable y a muy largo plazo. El refuerzo del placer inmediato frente a consecuencias a largo plazo, nos hace reticentes a introducir cambios en nuestro estilo de vida. Además, muchas personas consideran el cáncer como una lotería contra la que poco se puede hacer y desconocen los riesgos individuales, concibiendo la enfermedad como algo global que no se sabe cómo afrontar. El bajo nivel de cultura sanitaria incide en el desconocimiento de los signos de alarma por lo que se consulta tarde. En un estudio reciente hemos constatado la falta de conocimiento del Código europeo contra el cáncer.

5.2. La administración sanitaria

Escaso impacto de las políticas de prevención a nivel nacional y autonómico. Escasa formación de los profesionales (médicos y enfermeras) de atención primaria que son el primer eslabón en la prevención. Tampoco disponen de tiempo para dedicarlo a prevención. No existen campañas globales sobre prevención que abarquen a la mayoría de la población

5.3. Los medios de comunicación

Poca labor en difundir los estilos de vida saludable y concienciar a la población de la amenaza del cáncer y de la importancia de prevenirlo.

5.4. Grupos sociales

Poca implicación de la sociedad en general; los colectivos sociales (asociaciones, sindicatos, universidad) se implican poco en esta labor.

5.5. Sistema educativo

Se recibe escasa formación sobre hábitos saludables en el sistema educativo, con lo que no se evita la incorporación de los jóvenes a edades tempranas en el tabaquismo y consumo de alcohol.

5.6. De la propia enfermedad

Multicausalidad y complejidad biológica de la enfermedad oncológica. Ausencia de síntomas de alarma en algunos tumores.

5.7. La Sociedad Industrial

Existe una clara presión de la sociedad industrial en nuestro modo de vida.

“La sociedad industrial ofrece a la mayoría de la gente pocas oportunidades para elegir libremente donde vivir, en qué trabajar, qué aire respirar, qué agua beber, qué alimentos comer y qué publicidad ver o leer” ... (Epstein)

6. PROPUESTAS DE MEJORA. SOLUCIONES

6.1. Justificación

A lo largo de este libro (especialmente en el capítulo 30) se ha podido reflejar la enorme necesidad y el impacto que tiene la prevención del cáncer en mitigar lo que supone el mayor problema sociosanitario del siglo XXI. Esta epidemia causa mucha mortalidad y sufrimiento que en parte es evitable.

En los últimos años hemos detectado que ha mejorado claramente la predisposición de la población a los aspectos preventivos. Con frecuencia se nos solicita información práctica y sencilla para evitar en lo posible que este drama les afecte a ellos o a sus familias. Esta preocupación está surgiendo de forma espontánea derivada del conocimiento cercano y del miedo a contraer la enfermedad. No se basa en una formación sanitaria preventiva que haya calado socialmente. También en los cursos que hemos impartido para profesionales sanitarios (médicos, enfermeras, técnicos en salud) se constata la preocupación por recibir una formación correcta y por disponer de recursos organizativos para poder desarrollar la actividad preventiva. En general esta preocupación social es positiva, por lo que es responsabilidad de las autoridades sanitarias poder canalizarla hasta conseguir que la prevención del cáncer impregne nuestra sociedad.

En las consultas de oncología atendemos diariamente a muchos pacientes que acuden por primera vez. Por desgracia muchos de ellos son pacientes con enfermedades en fases avanzadas que deberían haberse diagnosticado de forma precoz, y sin embargo han sufrido un dilatado proceso diagnóstico donde se constatan numerosos problemas; son la falta de formación sanitaria de la población al no dar importancia a los síntomas de alarma, escasa formación preventiva del personal sanitario que infravalora la posibilidad de un cáncer, desorganización de medicina primaria sin tiempo para realizar prevención, derivaciones erróneas a especialistas o solicitud de pruebas inútiles por no estar protocolizados los circuitos diagnósticos ante sospecha de cáncer, los retrasos en los servicios diagnósticos de las pruebas claves por no estar priorizados, etc. La epidemia del s.XXI exige pues una actuación urgente y prioritaria sin más dilaciones, en la que se impliquen las autoridades sanitarias nacionales y autonómicas, las sociedades científicas (SEOM), las asociaciones como la AECC, los profesionales sanitarios (especialmente en atención primaria) y la sociedad en su conjunto. Ante esta realidad aplastante e ineludible, cabe continuar con la inercia actual de negativismo o afrontar la situación y poco a poco ir cambiando algunos hábitos para conseguir una vida saludable.

Existe un lado positivo del problema y es que aún tiene solución. Aún estamos a tiempo de poner remedio a este drama para que dentro de unas décadas el cáncer sea una enfermedad crónica más, que afecte a solo una pequeña parte de la población. Se calcula que con medidas sencillas de prevención podría evitarse casi la mitad de los casos. Así la Prevención Primaria podría conseguir a medio plazo una reducción del 50% de los casos cánceres y por tanto un descenso similar de la mortalidad por cáncer en España. Por otra parte, la optimización de la Prevención Secundaria puede conseguir a corto plazo un descenso en la mortalidad por cáncer en el 50% restante y una clara disminución del gasto farmacéutico en oncología. Además, la prevención del cáncer consigue una vida sana y saludable que “arrastra” a la prevención del resto de enfermedades importantes como las cardiovasculares, por lo que el efecto multiplicador está asegurado.

Tanto el Ministerio de Sanidad, instituciones y otros organismos de salud autonómicos han desarrollado planes y estrategias contra el cáncer donde se detallan líneas de actuación sobre prevención¹⁶⁻²². Estos planes institucionales no son suficientes ya que suelen ser muy técnicos, con una redacción compleja, poca aplicabilidad práctica y una eficacia limitada. Puesto que ya existen ríos de tinta preventiva en nuestro acervo sanitario, no queremos caer en la tentación de describir una declaración de intenciones estándar, por lo que nos hemos esforzado en concretar medidas prácticas y realizables que, a modo de ejemplo, pensamos que suponen un buen punto de partida. Somos conscientes que existirán más y mejores medidas por lo que aquí solo pretendemos iniciar el camino. También de las dificultades económicas actuales, por lo que nuestras propuestas pretenden reorganizar los recursos materiales y humanos ajustándose a una financiación mínima, en todo caso rentabilísima a medio plazo. Las aplicaciones de estos objetivos encontrarán dificultades, pero el solo planteamiento del mismo podría marcar el “punto de inflexión” en el nuevo tipo de vida sana de la sociedad española.

En esta sección, proponemos la aplicación “práctica” de una serie de medidas básicas que, junto con otras líneas de actuación, podrían conseguir en pocos años que la mortalidad por cáncer en España sea la más baja de Europa y que nuestro país sirva de ejemplo de vida saludable para el resto del mundo.

6.2. Objetivos

Los problemas complejos requieren soluciones complejas. Debemos abarcar todos los aspectos posibles de la prevención y recabar la implicación de todo el mundo. Los objetivos que debemos perseguir para prevenir el cáncer serían los siguientes;

- 1.- Potenciar los hábitos de vida saludable en la población española implicando a toda la sociedad en su conjunto.
- 2.- Revisión y optimización de los Programas de Detección Precoz.
- 3.- Educación Sanitaria preventiva de la población general a todos los niveles.
- 4.- Reajuste de los recursos sanitarios para optimizar el diagnóstico de la enfermedad; para coordinar las actividades de prevención podrían crearse en cada distrito sanitario un **“Equipo Preventivo”** constituidos por un médico de familia y un enfermero con formación adecuada en la prevención del cáncer. Este equipo se dedicaría íntegramente a la prevención del cáncer y servirá de apoyo al resto de compañeros de los centros de salud del distrito correspondiente. A su vez estos equipos estarían coordinados desde el servicio de epidemiología de la delegación provincial de salud correspondiente.
- 5.- Compatibilizar las líneas de actuación vigentes (entorno europeo, registro de tumores, legislación, etc.) con medidas sencillas pero aplicables, prácticas y útiles.

Con todo lo anterior, se trata de conseguir un cambio de cultura de la población obteniendo una implicación necesaria y definitiva de la misma.

Para la consecución de estos objetivos se proponen una serie de medidas encuadradas en distintas áreas, que desglosaremos a continuación.

6.3. Líneas de actuación

Describimos cuatro Líneas de Actuación prioritaria:

- 1.- Educación Sanitaria
- 2.- Organización Sanitaria
- 3.- Diagnóstico Precoz
- 4.- Implicación Social en la Prevención.

6.3.1. Educación sanitaria

Es el punto más importante. Su dimensión abarca más allá incluso de la Prevención Primaria del cáncer ya que incluye una serie de medidas de hábitos saludables básicos.

En esta primera línea de actuación las funciones del “Equipo Preventivo” serían coordinar las siguientes actividades:

- 1A- Educación Sanitaria para la Población General;

- Difusión pública continua (radios, Tv públicas) del Código Europeo Contra el Cáncer, hasta crear una corriente de opinión social acerca de este tema.
- Cursos, ponencias, talleres con contenido práctico y homogéneo para toda la comunidad en sede de asociaciones, ayuntamientos, centros hospitalarios, etc.
- Unidades móviles que realicen controles periódicos y gratuitos de parámetros de riesgo; IMC, consejos de alimentación, información antitabaco, etc.
- Expedición de una especie de Carnet “*Vida Sana*” a cargo del equipo preventivo, con informe favorable de cada médico de familia que certifique que el propietario no fuma, ni bebe, y realiza ejercicio físico de forma regular. Dicho carnet podría conllevar algunos beneficios sociales; permitirá numerosas ventajas en organismos públicos; descuentos en actividades deportivas públicas, entradas para actividades culturales, puntuación para becas y ayudas, acceso a centro de mayores, prioridad en viajes IMSERSO, etc.
- Combatir el Tabaquismo; Difundir las Unidades de Tabaquismo como algo imprescindible, contribuyendo con refuerzos positivos a las personas que abandonen el hábito (por ejemplo; regalo de libro de cocina saludable, posibilidad de obtener el Carnet, etc.). Implicar voluntarios exfumadores para que hagan campaña antitabaco directamente a los fumadores. Potenciar la imagen antitabaco en los jóvenes, en definitiva, que quien quiera fumar en España podrá hacerlo conforme a la ley, pero lo tendrá más difícil y estará desfasado, marginado y muy mal visto. En este tema no hay punto medio ya que es el factor preventivo más importante de todos.
- Coordinar acciones contra hábitos tóxicos; Discriminación positiva para los no fumadores; Descuentos en servicios públicos y municipales (polideportivos, piscinas, exposiciones, etc.), prioridad en actividades, excursiones, cursos, etc. Beneficios iguales para las personas procedentes de programas de abandono alcohólico con certificación igualmente de la asociación para obtener el carnet de “*vida sana*”.
- Potenciación de Programas de Alimentación Saludable a nivel público; Potenciar el conocimiento en programas públicos autonómicos o locales y poner en práctica sus líneas estratégicas. Realizar menús saludables, concretar los alimentos no saludables, publicación de alimentos a evitar en nuestra dieta, enseñar a valorar las etiquetas, explicar lo que es un consumo aceptable de alcohol (UBE), cambiar la merienda normal por fruta, programas de cocina saludable, concursos de cocina, aumento de los impuestos en alimentos poco saludables (bebidas azucaradas, bollería, precocinados, aceite de palma, etc.) Tanto es así que al igual que el fumador, el que consuma habitualmente productos de las listas negras repetidas una y otra vez, debería de sentirse culpable por hacerlo. Existirá una cultura “cool” sobre la alimentación saludable y selecta. En definitiva, sería el triunfo de la “*Sanidieta*” pero no como un esfuerzo sino como una mejora continua y positiva de nuestra salud que por supuesto permite excepciones y momentos sociales de premio o capricho.
- Reducir la obesidad; control en Centros de mayores y otras instituciones públicas de IMC; en caso de bajar de obesidad a sobrepeso y de sobrepeso a normalidad (<25) recibirá alguna compensación de las comentadas (o por ejemplo descuento en la cafetería del centro, prioridad en actividades, excursiones, etc.)
- Fomento de la actividad física; ventajas y gratuidad para las personas que se apunten a un programa completo y logren completar la asistencia (certificada por monitor) en caso contrario no recuperarían una pequeña fianza inicial obligatoria. Jóvenes que certifiquen una actividad regular tendrían acceso gratis a actividades deportivas y culturales públicas, etc. Fomentar actividades deportivas poco competitivas; maratones, ciclismo, senderismo, etc. Con pequeños premios para todos los participantes que terminen las pruebas (camisetas deportivas, aperitivo, etc.).
- Control de la exposición solar con campañas informativas en época estival y reparto de fotoprotectores promocionales para la población infantil. Actuaciones preventivas directamente sobre el terreno; voluntarios paseando por la playa, dando consejos y resolviendo dudas.
- Colaborar con instituciones sociales como por ejemplo la AECC en el desarrollo de sus programas preventivos.
- Potenciar el uso de sistemas informáticos (app) y de manuales supervisados dedicados a la prevención del cáncer por parte de la población. Combatir públicamente la difusión de folletos o libros pseudocientíficos repletos de remedios milagrosos.
- Utilizar herramientas de cálculo de riesgo específico e individual que comprometen más al usuario que los mensajes generales sobre factores habituales. Nuestro equipo está terminando un proyecto basado en una calculadora de riesgo individual que persigue este cometido.

- 1B.- Educación Sanitaria Escolar:

Nuestros niños y jóvenes deben comenzar a entender al igual que los adultos que para vivir en nuestro país es imprescindible una Vida Sana; Sí o Sí o Sí, no hay alternativas. Para ello proponemos Incluir en Primaria y Secundaria una asignatura obligatoria llamada “Vida Saludable” de 1-2 horas semanales y cuyos contenidos van desde la alimentación, la prevención de las drogas (botellón, tabaco, porros, etc.) o la educación sexual sana. No tendrá exámenes y las notas se darán en función de los hábitos de los alumnos (fomentando las mejores notas a los que tengan mejores hábitos, y penalizando, al contrario; mandando trabajos extra sobre el tabaco o suspendiendo a los fumadores que no abandonen el hábito, etc.). El profesor encargado de dicha asignatura será el mismo para todo el instituto y tendrá asesoramiento directo del Equipo Preventivo. También podrían colaborar las enfermeras comunitarias o escolares existentes en algunas comunidades.

- 1C.- Educación del personal sanitario:

La importancia y prevalencia del cáncer implica que sea necesario establecer un programa formativo institucional para todo el personal sanitario implicado (médicos, enfermeras, técnicos) tanto en atención especializada como atención primaria.

Abarcaría cursos cortos de Prevención primaria y secundaria con posibilidades de ampliación para los profesionales implicados directamente en la tarea. Esta formación debería tener un carácter prioritario, práctico y obligatorio.

6.3.2. Organización sanitaria

Si vamos a pedir compromiso a toda la sociedad, tendríamos que comenzar dando ejemplo nosotros mismos. El ajuste de la organización para el desarrollo del Proyecto es sencillo y económico, pero requiere determinación y empeño por parte de las Consejerías de Salud. Se indicarían directrices para que los responsables de los distintos centros colaboren y den la prioridad necesaria.

- Consulta de Prevención del Cáncer;

En cada centro de salud podría haber un médico de familia y un enfermero que alternen su actividad normal con el desempeño de consultas preventivas varios días por semana. Estas consultas se ocuparían de la prevención primaria y secundaria, pero también de supervisar el funcionamiento de los circuitos de diagnóstico rápido ante un signo de alarma que haya detectado cualquier compañero. Tendrán acceso directo a los servicios clave y sus peticiones claramente justificadas tendrán prioridad absoluta sobre cualquier otra actividad de esos servicios destino; de hecho, deben seguir circuitos rápidos y diferenciados al resto de peticiones. El resto de médicos del centro de salud podrían derivar a esta consulta los casos de alto riesgo (enfermedades premalignas, antecedentes familiares, etc.) o con sospecha de neoplasia por síntomas de alarma oncológicos, estos pacientes serán vistos a demanda, sin demora. Estos compañeros se verían liberados de esa responsabilidad y podrían dedicarse mejor a otras áreas atención primaria (HTA, niño sano, diabetes, etc.). En realidad, no se requieren más recursos sino solo una reorganización de los mismos concediendo prioridad al principal y más grave problema sanitario.

Estos profesionales encargados en cada centro de salud de la “consulta preventiva de cáncer” deberían ser en principio de forma voluntaria; profesionales motivados para esta tarea, y con conocimientos básicos en Prevención del Cáncer (Master, cursos, etc...). Deberían tener un breve proceso de reciclaje de 2 meses rotando por las consultas de los Servicios diagnósticos implicados en las neoplasias más frecuentes que son los servicios clave para esta tarea (por ejemplo; Unidad de mama, consultas de digestivo, urología, ginecología, radiología, dermatología, respiratorio, cirugía y oncología) aprendiendo exclusivamente solo el tipo de exploración y pruebas que deben o no deben solicitarse o realizar para el diagnóstico exacto de una posible neoplasia, absteniéndose del enfoque terapéutico. Así además de un diagnóstico certero y rápido a cargo de estos médicos obtendremos mayor eficiencia en todo el proceso. El entrenamiento progresivo de estos profesionales y la accesibilidad diagnóstica, podrían permitir que en el plazo de unos años los diagnósticos tardíos sean una mera anécdota.

El Equipo Preventivo participarían en la formación, apoyo y supervisión de los médicos y enfermeros encargados de la prevención, que pertenecen a los centros de salud de su ámbito.

- 2B. Formación Especializada

Para conseguir la curación del cáncer y el descenso de la mortalidad debe implicarse de forma imprescindible la estructura sanitaria especializada, al menos los Servicios Clave. Deben de constituirse circuitos de derivación rápida con atención primaria, en caso de alta sospecha, dando respuesta inmediata (<1 semana) para realización de la prueba correspondiente (mamografía, colonoscopia, etc.). Los servicios diagnósticos deben implicarse con efectividad en el diagnóstico precoz, la formación de los médicos de familia y en la prevención del cáncer. Pero de nada serviría un diagnóstico rápido si luego el paciente tarda en intervenir. Por tanto, los servicios quirúrgicos deben asegurar la intervención de los pacientes en el mínimo tiempo posible. Esta actividad debe supervisarse y coordinarse con primaria consiguiendo una continuidad asistencial adecuada. La figura de la “enfermera de enlace oncológica” es fundamental en esta tarea.

El sistema sanitario debe asumir que pudiera ocurrir que cada especialidad retrase otras actividades más banales (seguimiento radiológico de mastopatías, intervención de patologías benignas, TC de revisiones, etc.) pero es imprescindible establecer la prioridad máxima en el diagnóstico y tratamiento del cáncer.

6.3.3. Diagnóstico precoz

Aunque la Prevención Primaria es más eficaz, es cierto que su efecto es lento y que en algunos tumores es compleja (ya que se deben principalmente a factores no modificables) por ello la prevención secundaria es vital en cualquier estrategia de prevención.

Se trataría de completar la prevención secundaria en las indicaciones que están contrastadas, pero optimizándola. La Red nacional de programas de cribado, el ministerio y las consejerías de salud, deberían analizar los distintos programas autonómicos buscando la homogeneidad y la aplicación equitativa en todas las comunidades. También incluir programas más específicos para subgrupos de riesgo donde la rentabilidad es mucho mayor. Así, por ejemplo, respecto al cribado de cáncer de mama podría optimizarse evitando retraso en las lecturas, suprimiendo la segunda lectura, protocolizando el alta de las lesiones BIRADS 3, incorporando con seguimiento específico a las mujeres de entre 30-50 años pertenecientes a grupos alto de riesgo (hiperplasia atípica, varios antecedentes familiares, etc.)

La consulta de prevención de cada centro de salud debería supervisar el funcionamiento y detectar los posibles fallos de los Programas de diagnóstico Precoz lo que minimizaría los errores. En esta consulta también podrán hacerse chequeos concretos a pacientes de alto riesgo, así como realizar el diagnóstico precoz oportunista en personas candidatas.

Esta optimización de los programas de detección precoz podría conseguir un descenso en la mortalidad aproximado de un 10%. Además, la realización del diagnóstico temprano en pacientes que tengan signos de alarma y sean detectados y estudiados en la Consulta Prevención (diagnóstico precoz sintomático) podría obtener un 10 % adicional de disminución de la mortalidad. Este 20% de reducción de la mortalidad podría implicar un ahorro de muertes anuales superior a las 20.000.

6.3.4. Implicación social en la prevención

Las actividades de Salud Pública donde se encontraría ubicado este proyecto, son por supuesto competencia del MSC y de las Consejerías de Salud, por tanto, deben ser capitaneadas y dirigidas en el marco de nuestro sistema sanitario. Sin embargo, la necesidad de cambio mentalidad hacia una población saludable es un objetivo que trasciende el marco político o administrativo. Debemos fomentar la implicación de los agentes sociales, de las instituciones (asuntos sociales, consejería educación, ayuntamientos), asociaciones de pacientes, culturales o de vecinos, trabajadores públicos, universidades, etc. Sólo así es posible que el mensaje llegue a todo el mundo y cambiemos la percepción de fatalismo o desidia por la esperanza.

Salvando las distancias, tenemos ejemplos de cambios recientes de nuestra sociedad muy bien dirigidos por el ministerio, a base de campañas informativas machaconas y medidas directas como la discriminación positiva (reconocimiento de los derechos sociales de las mujeres trabajadoras, aceptación de las uniones homosexuales, reprobando la violencia de género o la mejora en la conducción vial). Este tema es aún de mayor calado y queda mucho por hacer. La población está predispuesta y asequible, aunque preocupada y desconcertada. Los profesionales que nos dedicamos a esta tarea tenemos la obligación moral de afrontar el reto antes de que sea demasiado tarde. Pero conseguir la implicación de toda la sociedad es imprescindible.

7. PLAN NACIONAL DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER

Desde nuestra modesta opinión, dado el alcance y perspectivas del problema, pensamos que es necesario un “Plan Nacional de Prevención del Cáncer”, consistiría en un plan global práctico, conjunto, institucional y dirigido por las autoridades sanitarias. Sobre todo, específico y por tanto dedicado íntegramente a la prevención y el diagnóstico precoz del cáncer. De hecho, algunos profesionales hace tiempo que venimos reclamándolo²¹.

Las autoridades sanitarias deben mirar al futuro y afrontar definitivamente el problema, con la puesta en marcha de este Plan que incluya contenidos y medidas prácticas como por ejemplo son; la educación sanitaria para la población y en las escuelas, la formación de los profesionales especialmente de atención primaria, la homogenización de los recursos oncológicos y de los programas de cribado, la garantía de plazo máximo para pruebas diagnósticas clave en caso de signos de alarma, la creación de un Registro Nacional de cáncer, combatir sin descanso la obesidad, el tabaquismo y el alcohol sobre todo en jóvenes, la creación de consultas preventivas en los centros de salud, etc. Pero quizás lo primero de todo, sea la puesta en marcha de **intensas campañas globales publicitarias** sobre prevención del cáncer, como ya se ha hecho exitosamente con el maltrato femenino o con los accidentes de tráfico. No en vano, las víctimas de tráfico son unas 1000 anuales y sin embargo el cáncer provoca más de 100.000 muertes cada año, por lo que pensamos que estas campañas estarían totalmente justificadas.

El impacto de este Plan podrá notarse pronto ya que a corto plazo se detectarán los primeros cambios de hábito de la población española, así como los diagnósticos de tumores cada vez en fases más precoces y poco después en un descenso de la mortalidad. Pero es a medio plazo, cuando dentro de unos 15 años nos encontraremos con una enfermedad crónica con clara tendencia a

disminuir que afecte a penas al 20% de la población. De lo contrario, lo que nos espera es una macroepidemia que afecte a la mitad de la población y que provoque la muerte de la cuarta parte de nosotros.

Solo necesitamos un esfuerzo continuo de divulgación y concienciación en el contexto del “Plan de Prevención del Cáncer” para que llegue a toda la sociedad, En definitiva, entre todos podríamos conseguir que España sea un país muy saludable y todo un ejemplo para el resto del mundo.

“El único paciente oncológico que se cura totalmente sin siquiera necesidad de tratamiento, es el que en realidad nunca llegó a serlo” (J.Bayo)

8. BIBLIOGRAFIA

1. Wild CP. Precision in the fight against the global cancer problem. *Health Management* 2015; 15(4).
2. WHO. Global status report on non-communicable diseases 2014.
3. Salas D, Peiró R. Evidence on the prevention of cancer. *Rev Esp Sanid Penit* 2013; 15:66-75.
4. Vineis P, Wild CP. Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet* 2014; 383; 549-57.
5. Cancer Prevention & Early Detection. Facts & Figures. 2015-2016. American Cancer Society 2015.
6. Jeter J, El-Deiry W. Preventive Oncology: Overview, Risk Assessment, Modifiable Risk Factors. *Medscape* 2016, December 28.
7. Steward BW, Bray F, Forman D, et al. Cancer prevention as part of precision medicine: 'plenty to be done'. *Carcinogenesis* 2016;37(1); 2-9.
8. Control del cáncer. Guía de la OMS para desarrollar programas eficaces
9. www.nice.org.uk/guidance: chemoprevention for women with no personal history of breast cancer.
10. Chen WY. Selective estrogen receptor modulators and aromatase inhibitors for breast cancer prevention. *UpToDate* 2017.
11. Chan A, Grover S. NSAIDS (including aspirin): Role in prevention of colorectal cancer. *UpToDate* 2017.
12. Myeskens FL, Mukhtar H, Rock CL, et al. Cancer Prevention: Obstacles, Challenges, and the Road Ahead, *JNCI J Natl Cancer Inst* 2016 108(2): dvj309.
13. Hall MJ, Egleston B, Miller SM. Et al. Barriers to Participation in Cancer Prevention Clinical Trials. *Acta Oncol.* 2010; 49(6):757-766
14. DeCensi A, Thorat MA, Bonanni B, et al. Barriers to preventive therapy for breast and other major cancers and strategies to improve uptake. *Ecancer* 2015,9:595 DOI: 10.332/ecancer.2015.295.
15. López Verde F. Principales barreras en la prevención del cáncer. Programa de formación en el marco del Plan Integral de Oncología.
16. Encuesta Europea de Salud 2014
17. Estrategia de Promoción y Prevención de la Salud en el SNS. En el marco del abordaje de la cronicidad en el SNS. Estrategia aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 18 de diciembre de 2013. Informes, Estudio e Investigación 2014. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [consultado en marzo/2017]. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Estrategia/docs/EstrategiaPromocionSaludyPrevencionSNS.pdf>
- 18.- Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III (2015). La situación del Cáncer en España: Informe 2015.
- 19.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. *Minist Sanid y Política Soc*; 2010: 1-172.
20. II Plan Integral de Oncología de Andalucía (PIOA) 2007-2012. Disponible en; http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/c_1_c_6_planes_estrategias/plan_oncologia/plan_oncologia_2007_12.pdf
21. Plan Integral de la Control del Cáncer de la Comunidad de Madrid. Disponible; <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM009363.pdf>
22. Plan contra el Càncer a Catalunya 2015-2020. Disponible en; http://cancer.gencat.cat/web/.content/mery/documents/Pla-contra-el-cancer-a-Catalunya_vs-14-abril-2015.pdf.
23. Entrevista en la cadena SER al dr. Juan Bayo donde se reclama un Plan de prevención del cáncer. Disponible; http://cadenaser.com/emisora/2016/06/01/radio_huelva/1464788044_011316.html

Capítulo 33.

ACTIVIDAD DE LA SEOM Y DEL GRUPO DE TRABAJO. RELACIÓN CON OTRAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

PEDRO PÉREZ SEGURA

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. H. Clínico U. San Carlos. Madrid. Coordinador del Grupo de Trabajo SEOM sobre Prevención.

1. EL ONCÓLOGO MÉDICO ANTE LA PREVENCIÓN

La lucha contra el cáncer se basa en 2 pilares fundamentales: el tratamiento de la enfermedad establecida y la prevención. Nadie duda en la actualidad que, si queremos acabar con esta lacra de la humanidad, debemos apostar por ambos pilares de igual manera.

Los oncólogos no somos ajenos a este planteamiento y ya dentro de nuestro Plan de Formación se recoge la necesidad de tener conocimientos en el área de prevención, tanto a nivel poblacional como en grupos de alto riesgo (cáncer hereditario).

El abordaje de la prevención en el mundo actual requiere profesionales conocedores de la historia natural del cáncer, su biología molecular, así como metodología de investigación, aspectos que están llevando, día a día, a conseguir ganar la batalla al cáncer.

El papel del oncólogo es fundamental en la prevención. Desde el rol de coordinador/articulador de la atención oncológica multidisciplinar asistencial rutinaria, pasando por la organización de la gestión oncológica y atendiendo al paciente y sus familiares, en todo el momento del proceso de enfermedad desde el diagnóstico hasta el final de la misma, el oncólogo se encuentra ubicado en un punto estratégico para impactar en la población en cuanto a prevención en cáncer.

El momento en el que se comunica a un paciente y su familia el diagnóstico de un tumor unido a la relación de confianza mutua que se establece entre el oncólogo y el paciente, hace que el profesional se encuentre en una posición óptima para incidir en los mensajes preventivos, no sólo para el paciente sino también para sus familiares.

Por todos estos motivos, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) lleva trabajando desde hace tiempo en diferentes aspectos de la prevención en sus diferentes actividades y grupos prestando especial atención a la formación de los más jóvenes: los residentes.

Pero es en mayo de 2012 cuando se crea el Grupo de Trabajo SEOM sobre Prevención, con un apoyo incondicional de la junta existente en ese momento.

2. EL GRUPO DE TRABAJO SEOM SOBRE PREVENCIÓN

2.1. Nacimiento y desarrollo

El Grupo de Trabajo en Prevención se crea por el interés de algunos oncólogos médicos en esta área y que ya desarrollaban parte de su actividad asistencial, social o docente en este campo.

Se le propone al, en ese momento, presidente de la SEOM D^o Juan Jesús Cruz Hernández, la posibilidad/necesidad de crear un grupo al respecto.

Con una apoyo unánime por parte de la junta existente en ese momento dentro de la SEOM, se procede a informar a todos los miembros de la SEOM de la creación de dicho grupo y la posibilidad de unirse al mismo.

En la actualidad, el Grupo de Trabajo está formado por 25 miembros de diferentes hospitales de España y de Latinoamérica. Una de las características más llamativas del grupo es la juventud de sus integrantes, lo que nos habla del interés de los adjuntos jóvenes en este campo.

2.2. Actividades desarrolladas

Es necesario explicar que el desarrollo de actividades en esta área de la oncología es enormemente farragoso; si unimos a la época de crisis económica que vivimos, las grandes dificultades por las que pasa la investigación en general y, en especial, la oncológica, es fácil imaginar que conseguir ayudas independientes para la realización de proyectos en el campo de la prevención es casi una labor imposible. Por otro lado, el interés de la industria privada es casi nulo en este campo, por lo que se complica más aún la situación.

A pesar de ello, el Grupo ha ido desarrollando una serie de actividades en estos años con el objetivo de implicar más a los oncólogos en la prevención (formación), así como explorar nuevas vías de conocimiento (investigación).

A continuación, se exponen las actividades más importantes del Grupo realizadas a lo largo de estos años:

- Colaboración en el Boletín SEOM: de manera periódica, los miembros del Grupo han participado en la selección y análisis de artículos científicos sobre prevención que han aparecido en el Boletín SEOM, elemento de difusión entre los socios.
- Actualización de documentos Oncosaludables/Oncovida: la colección de documentos monográficos Oncosaludables/Oncovida presenta algunos números que tiene relación con la prevención. Estos documentos se han actualizado periódicamente por parte de miembros del Grupo.
- Incrementar la presencia de ponencias/conferencias sobre prevención en los simposium/congreso SEOM: con el apoyo de la junta de la SEOM y de los comités organizadores de los diferentes simposium SEOM, en los últimos años se ha promovido la presencia de mesas específicas para la prevención, así como conferencias educativas al respecto.
- Publicaciones: el Grupo ha publicado, a través de algunos de sus miembros, artículos sobre temas como la prevención del cáncer de próstata en revistas indexadas (European Journal Cancer Prevention 2015).
- Colaboración otras Sociedades (Proyecto OBEyCAN): fruto de esta línea de trabajo se estableció una relación muy fructífera entre la SEEDO (Sociedad Española para el Estudio De la Obesidad) y el Grupo. De la misma se produjeron ruedas de prensa conjuntas para hacer ver la importancia de la obesidad en el riesgo de cáncer y en el paciente oncológico. Además, se han publicado 2 documentos de consenso en la revista *Clinical Traslational Oncology*, uno sobre la obesidad como factor de riesgo en cáncer y otro sobre la obesidad en el paciente oncológico (en estos documentos también participaron miembros de la Sección de Cuidados Continuos de la SEOM).
- Alianza de Cáncer Laboral: a propuesta de sindicatos, Administración y otras sociedades científicas se creó la Alianza para el Cáncer Laboral. Se solicitó a la SEOM la presencia de algún miembro de la misma y la junta delegó este papel en el Grupo de trabajo de prevención, asistiendo y participando de manera activa en todas las reuniones que se produjeron.
- Guidelines en Prevención: se publicaron en *Clinical Traslational Oncology* unas guías sobre prevención, en las cuales participaron varios miembros del Grupo.
- Colaboración con el proyecto "SEOM Solidaria": en este caso la SEOM organizó unas teleconferencias con compañeros de Nicaragua para conocer las necesidades y posibilidades de colaboración. El grupo participó como asistente, aportando sus propuestas.
- Estudio IBERDROLA: en colaboración con la AECC e IBERDROLA, se realizó un estudio sobre el conocimiento de aspectos generales de prevención que tiene la población activa que desarrolla su trabajo en dicha empresa. El diseño fue el siguiente: inicialmente se pasó una encuesta sencilla tipo test para conocer el nivel de conocimientos que los trabajadores de IBERDROLA tenían al respecto de la prevención y de los factores de riesgo de cáncer. Posteriormente, durante casi un año, se procedió a la emisión mensual, a través de la intranet de esta empresa, de videocomunicados al respecto de la prevención. Al finalizar la campaña, se volvió a pasar dicha encuesta. Los resultados fueron presentados como comunicación oral en un Simposium SEOM.
- Colaboración en el proyecto "Tansolo5minutos": se trata de un proyecto liderado por SEOM y coordinado por el Dr. de la Haba, en el cual, vía web se intenta crear un mapa nacional dinámico sobre factores de riesgo para prevención de cáncer. En este caso el grupo participa como asesor y participante activo.
- Comunicaciones a congresos: en estos años, los diferentes miembros del grupo han presentado ponencias y póster en diferentes simposium, intentando animar al desarrollo de proyectos originales de investigación en el campo de la prevención.

2.3. Actividades en desarrollo

- Estudios de colaboración con empresas: tras la buena experiencia del estudio IBERDROLA, en estos momentos se está diseñando un estudio a mayor escala con diferentes empresas para intentar reproducir los datos del estudio antes mencionado.
- Herramientas informáticas sobre prevención: desde el grupo se está trabajando en la creación de un área con diferentes herramientas informáticas utilizadas en áreas de prevención, que permitan calcular el riesgo desarrollar cáncer, así como el planteamiento de medidas preventivas ajustadas a grupos de riesgo.

- Establecer relaciones con otras sociedades: es necesario establecer políticas comunes con otras especialidades en cuanto a prevención se refiere. Por dicho motivo, se está trabajando en establecer líneas de trabajo comunes con otras especialidades implicadas en la prevención del cáncer.
- Activar el área de prevención en la Sección +MIR: desde el grupo creemos que es fundamental fomentar en los residentes el interés por la prevención. Por ello, estamos trabajando con la Sección +MIR para encontrar fórmulas de mejora del conocimiento en esta área.
- Libro sobre Prevención en Cáncer: la experiencia previa de otros libros realizados por la SEOM como el de Cuidados Continuos o el de Cáncer Hereditario, nos animó a trabajar en este proyecto. Liderado por el Dr. Bayo, pretende ser un texto imprescindible en el conocimiento de los aspectos más generales de la prevención.
- Estudios en quimioprofilaxis: probablemente, uno de los retos más importantes del Grupo, en cuanto a investigación se refiere. Se está trabajando en el diseño de estudios en esta área y poder realizarlos en colaboración con otros grupos cooperativos.

3. FUTURO DEL GRUPO DE TRABAJO DE LA SEOM SOBRE PREVENCIÓN

Como se ha podido ver en los anteriores apartados, a pesar de la juventud del grupo y de las dificultades inherentes a esta actividad, se han desarrollado numerosos trabajos y otros están en pleno apogeo.

Sin embargo, el futuro del grupo pasa por incrementar el interés de los socios en esta área de la oncología, así como conseguir financiación que nos permita aspirar a realizar proyectos más atractivos e ilusionantes.

Obviamente, el apoyo de la SEOM es imprescindible para continuar con esta actividad y esperamos poder seguir contando con él.

4. RESUMEN FINAL

1. La prevención en cáncer está siendo una herramienta fundamental para el control del cáncer.
2. En los últimos años se están desarrollando líneas de investigación en este campo que nos está permitiendo conocer mejor cómo evitar o, en el peor de los casos, diagnosticar de manera precoz, el cáncer.
3. El oncólogo médico debe tener los conocimientos necesarios en el campo de la prevención que le permitan avanzar en la investigación, así como en el asesoramiento de la población al respecto.
4. La SEOM apoya la prevención y entiende que es un área de desarrollo fundamental de los oncólogos, motivo por el que crea un Grupo de Trabajo al respecto.
5. El futuro de la prevención en oncología pasa por el incremento de recursos para investigación, formación y asistencia, así como por la implicación de población, profesionales y administraciones sanitarias.

5. WEBS RECOMENDADAS

www.cancerquest.org

www.seom.org

www.aecc.es

www.cancer.gov



www.seom.org