



2^a Edición

MANUAL SEOM

de prevención y diagnóstico
precoz del cáncer

2^a Edición

MANUAL SEOM

de prevención y diagnóstico
precoz del cáncer



Es un proyecto coordinado por la Dra. Ana Santaballa y llevado a cabo por la Sección SEOM de Prevención y Diagnóstico Precoz del Cáncer.

© 2024. 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 978-84-09-65861-19

Diseño y maquetación: Gonext Producciones S.L.

Edita: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)



Autores

Cristina Alba Torres

Servicio de Oncología Médica. Médico adjunto.
H. U. Virgen de las Nieves, Instituto investigación
biosanitaria ibs.GRANADA, Granada

Beatriz Alonso De Castro

Servicio de Oncología Médica.
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.
Instituto de Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC)

Ana Alonso Herrero

Servicio de Oncología Médica.
C. Hospitalario Universitario de Pontevedra

Ana Armenta Triviño

Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Reina Sofía

Victoria Aviñó Tarazona

Servicio de Oncología Médica.
Facultativa Especialista de Área.
Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

Isidoro C. Barneto Aranda

Instituto Maimónides de Investigación
Biomédica de Córdoba (IMIBIC)

Juan Bayo Calero

Jefe Servicio Oncología Médica.
Director de la UGC Oncología Médica.
Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

Matilde Bolaños Naranjo

Servicio de Oncología Médica.
Facultativa Especialista de Área.
Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

Sara Campos-Ramírez

Médico interno residente.
Servicio de Oncología Médica.
H. U. Miguel Servet de Zaragoza

Carmen Castillo Manzano

Programa Cáncer Hereditario ICO.
Unidad Asesoramiento Genético ICO Hospitalet/Badalona

Silva Díaz

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario
Universitario A Coruña. Instituto de Investigación
Biomédica A Coruña (INIBIC)

Pablo Fernández Navarro

CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP);
Centro Nacional de Epidemiología, I
nstituto de Salud Carlos III.

Natalia Fernández Nuñez

Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo

Isaura Fernández Pérez

Servicio de Oncología Médica.
C. Hospitalario Universitario de Pontevedra

Esther García Asencio

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital
Universitari i Politècnic La Fe (Valencia)

Iris María García Asencio

Médico Interno Residente. Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario de Castellón

Rosario García-Campelo

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario
Universitario A Coruña. Instituto de Investigación Biomédica
A Coruña (INIBIC)

Miguel García-Pardo

Servicio de Oncología Médica,
Hospital Universitario Ramón y Cajal

Encarnación González Flores

Servicio de Oncología Médica.
Hospital Virgen de las Nieves de Granada

Encarnación González Flores

Servicio de Oncología Médica.
Médico adjunto y responsable de investigación
del H. U. Virgen de las Nieves1.
Instituto investigación biosanitaria ibs.GRANADA2, Granada

Teresa Gorriá

Servicio de Oncología Médica, Hospital Clinic de Barcelona

Marta Gurrea Soteras

Médico adjunto. Área de Salud de la Mujer,
Sección de Ginecología Oncológica. Hospital Universitario y
Politécnico La Fe, Valencia

Carmen Hinojo González

Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Raquel Jimeno Maté

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario
Marqués de Valdecilla

Isabel Lorenzo Lorenzo

Servicio de Oncología Médica.
Hospitalario Universitario de Vigo

Diego Márquez-Medina

Facultativo especialista

Laura Mezquita

Servicio de Oncología Médica, Hospital Clinic de Barcelona; Laboratorio de Genómica Traslacional y Terapias Dirigidas en Tumores Sólidos, IDIBAPS; Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona

Luna Monreal-Cepeda

Médico interno residente. Servicio de Oncología Médica. H. U. Miguel Servet de Zaragoza

Rafael Morales Chamorro

Sección de Oncología médica. Hospital La Mancha Centro

Amelia Muñoz Lerma

Médico Residente. Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de las Nieves de Granada

Iria Parajo Vázquez

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Instituto de Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC)

Javier Pérez Altozano

Oncología Médica, HU de Manises

Ana Pertejo Fernández

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz – IdiPAZ, Madrid

Álvaro Pinto Marín

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz – IdiPAZ, Madrid

Marina Pollán

CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP); Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III.

M^a Teresa Quintanar Verdúñez

Oncología Médica, HGU de Elche

Beatriz Rodríguez Alonso

Universidad de Córdoba

Carmen Román Ortiz

Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Servicio de Epidemiología Dirección General de Salud Pública de Castilla La Mancha

Ariadna Roqué Lloveras

Programa Cáncer Hereditario ICO. Unidad Asesoramiento Genético ICO Girona

María Trinidad Rueda Cáceres

Servicio de Oncología Médica. Médico interno residente de 5º año. H. U. Virgen de las Nieves. Granada

Julia Ruiz Vozmediano

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de las Nieves de Granada

Amaia Saiz Herrero

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

M^a José Sánchez

Escuela Andaluza de Salud Pública, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA); CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

Ana Santaballa Bertrán

Jefa de la Sección de Cáncer de Mama y Tumores Ginecológicos. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

Raquel Serrano Blanch

Servicio de Oncología médica. Hospital Universitario Reina Sofía

Alex Teulé Vega

Programa Cáncer Hereditario ICO. Unidad Asesoramiento Genético ICO Hospitalet

Índice

CONCEPTOS GENERALES

CAPÍTULO	TÍTULO	PÁGINA
1	Epidemiología del cáncer; perspectiva actual y futura a nivel mundial, europeo y nacional	8
2	Estrategias preventivas; concepto de prevención Primaria, quimioprevención, prevención secundaria, terciaria y cuaternaria. Código Europeo contra el cáncer	26

PREVENCIÓN PRIMARIA: FACTORES DE RIESGO EN CÁNCER

CAPÍTULO	TÍTULO	PÁGINA
3	Tabaquismo	36
4	Consumo de alcohol	44
5	Obesidad	49
6	Alimentación	55
7	Actividad Física	61
8	Riesgo ambiental (radiación)	67
9	Riesgo ocupacional	74
10	Infecciones implicadas en el desarrollo de cáncer	81
11	Factores hormonales	87

PAPEL DE LA PREVENCIÓN Y LA DETECCIÓN PRECOZ DE LOS TUMORES MÁS FRECUENTES

CAPÍTULO	TÍTULO	PÁGINA
12	Cáncer colorrectal	95
13	Cáncer de pulmón	102
14	Cáncer de próstata	109
15	Cáncer de mama	113
16	Cáncer de cérvix	119
17	Síndromes hereditarios	124

CONCLUSIONES

CAPÍTULO	TÍTULO	PÁGINA
18	Conclusiones y recomendaciones	132

PRÓLOGO

El cáncer continúa siendo uno de los mayores desafíos de salud pública a nivel mundial. En España, según los datos más recientes de 2024, se estima que se diagnosticarán más de 290,000 nuevos casos de cáncer este año, lo que reafirma la importancia de redoblar esfuerzos en todas las áreas que inciden en la prevención, detección precoz y tratamiento de esta enfermedad. Con el envejecimiento de la población y la persistencia de factores de riesgo modificables, como el tabaquismo, la obesidad, la inactividad física y el consumo excesivo de alcohol o una dieta poco saludable, la incidencia del cáncer sigue aumentando de manera preocupante.

No obstante, hay un mensaje alentador que no debemos olvidar: más de un tercio de los casos de cáncer podrían prevenirse adoptando hábitos de vida saludables y aplicando medidas preventivas eficaces. La evidencia científica es clara: las estrategias de prevención, tanto primarias como secundarias, pueden marcar una diferencia significativa. Quitando el consumo, realizando una dieta saludable y promocionando la vacunación contra virus como el VPH y la hepatitis B, sabemos que es posible salvar vidas.

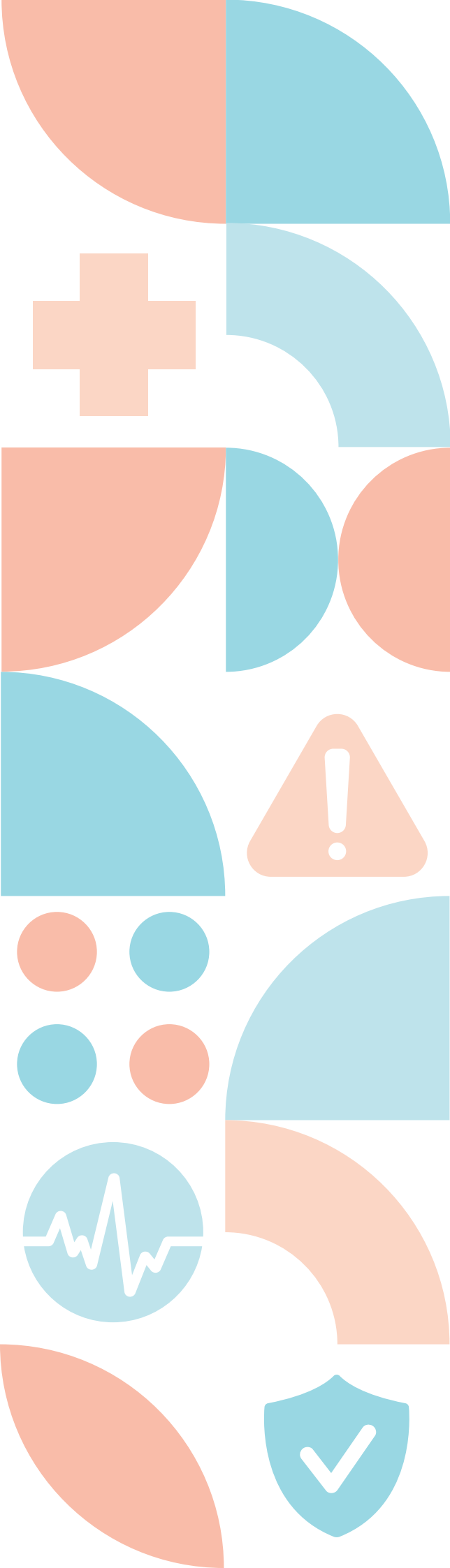
En este contexto, SEOM presenta la segunda edición de su Manual de Prevención y Diagnóstico Precoz del Cáncer, una obra de referencia imprescindible que se ha actualizado para reflejar los avances más recientes en la materia. Esta nueva edición cuenta con 18 capítulos, abarcando una amplia variedad de aspectos relacionados con la prevención, tanto desde el ámbito clínico como desde el enfoque poblacional y la salud pública. Cada capítulo ha sido elaborado por expertos de reconocido prestigio, quienes han revisado los conocimientos actuales y proporcionan recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible.

El objetivo de esta publicación es doble: por un lado, ofrecer a los profesionales de la salud una herramienta práctica y accesible para orientar y asesorar en la prevención del cáncer; y por otro, concienciar a la sociedad en su conjunto sobre la importancia de adoptar un enfoque proactivo y preventivo ante esta enfermedad. En esta edición, además, hemos incorporado nuevos temas como la prevención del cáncer en poblaciones vulnerables y la relación entre medio ambiente y cáncer, áreas que adquieren cada vez más relevancia en el contexto global.

Quiero agradecer a todos los autores y colaboradores que han contribuido con su esfuerzo y dedicación haciendo posible esta segunda edición del manual. Una mención especial para la coordinadora de esta segunda edición la Dra. Ana Santaballa. El compromiso de todos ellos refleja el espíritu de la SEOM: seguir avanzando en la lucha contra el cáncer, con el convencimiento de que la prevención debe estar en el centro de nuestras estrategias.

Confío en que este manual será una herramienta valiosa no solo para los oncólogos, sino para todos los profesionales de la salud. Si logramos que más personas tomen conciencia de los factores de riesgo y adopten medidas preventivas, habremos dado un paso importante hacia un futuro con menos cáncer.

Dr. César A. Rodríguez Sánchez
Presidente SEOM 2023-2025



CONCEPTOS GENERALES

Epidemiología del cáncer; perspectiva actual y futura a nivel mundial, europeo y nacional

Autores: **M^a José Sánchez**^{1,2}, **Pablo Fernández Navarro**^{3,2}, **Marina Pollán**^{3,2}

1 Escuela Andaluza de Salud Pública, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA); 2 CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP); 3 Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III.

INTRODUCCIÓN

Con más de 18 millones de casos nuevos cada año y casi 10 millones de muertes, de acuerdo a las últimas estimaciones de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC)¹, el cáncer es uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo. Estas estimaciones, además, no tienen en cuenta los cánceres de piel no melanoma, tumores malignos muy frecuentes, de escasa letalidad y difíciles de registrar de manera exhaustiva. Sólo en Europa se diagnostican más de 4 millones de casos nuevos/año, contabilizando casi 2 millones de muertes¹. Además, los sistemas de salud europeos atienden a los más de 13 millones de pacientes diagnosticados de cáncer en los últimos cinco años (prevalencia).

En epidemiología, utilizamos diferentes indicadores para monitorizar la situación de enfermedades como el cáncer. La incidencia hace referencia al número de casos nuevos y es el mejor indicador de la frecuencia de enfermedad. El número de muertes por cáncer refleja el impacto del cáncer en el conjunto de la población y la letalidad de la enfermedad. La supervivencia o porcentaje de pacientes que logran sobrevivir un determinado número de años, depende críticamente del buen hacer de los servicios de salud implicados en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Finalmente, la prevalencia, o número de personas vivas con cáncer diagnosticadas en los últimos 1, 3 o 5 años, es un indicador de la carga de la enfermedad dentro del sistema sanitario. Se trata de un indicador complejo que se estima teniendo en cuenta los otros indicadores.

La mortalidad es el único indicador para el que tenemos información para todo el país. La incidencia requiere de sistemas específicos de información, los registros poblacionales de cáncer, que también proporcionan los datos reales de supervivencia de los pacientes con cáncer. A partir de esta información, con modelos que tienen en cuenta la relación incidencia/mortalidad se calculan estimaciones de incidencia para toda España. La IARC lleva a cabo estas estimaciones en todo el mundo, así como estimaciones de mortalidad, supervivencia y prevalencia, accesibles en su página web¹. También están accesibles en la página web de la Red Europea de Registros de Cáncer (ENCR)². La supervivencia también procede de los registros poblacionales, como hemos comentado. La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) proporciona estimaciones de incidencia, prevalencia y supervivencia para España³. Todas las estimaciones se basan en los datos aportados por los registros poblacionales de cáncer españoles y, a la hora de interpretar las diferencias, hay que recordar que se trata de estimaciones procedentes de un modelo estadístico, con un cierto margen de incertidumbre que aumenta cuanto más se aleja el año estimado de los datos disponibles.

En este trabajo, para facilitar la comparación con los datos europeos y mundiales, utilizamos las estimaciones proporcionadas por la IARC¹. En el caso de las tendencias de mortalidad en nuestro país, mostramos los datos reales a partir del servidor interactivo ARIADNA del Centro Nacional de Epidemiología que publica periódicamente⁴.

INCIDENCIA DEL CÁNCER

Las tablas 1 y 2 muestran las últimas estimaciones de incidencia de cáncer disponibles de la IARC en hombres y mujeres para toda la población mundial, en Europa y en nuestro país. La tasa cruda o bruta es el número de casos por cada 100.000 hombres o mujeres, según la tabla, mientras que la tasa ajustada o estandarizada por edad refleja la tasa que se observaría si la pirámide poblacional fuese igual a la de la población estándar mundial. Las tasas ajustadas permiten establecer comparaciones entre países y regiones con una composición etaria muy diferente. Las figuras 1 y 2 muestran la distribución del cáncer (con la excepción de los cánceres de piel no melanoma) en el mundo en hombres y en mujeres, utilizando las tasas ajustadas a la población mundial.

En el ranking de los 185 países valorados en GLOBOCAN, la TAM de España para todos los tumores en hombres (TAM=313,1) se sitúa en el número 22 entre los países con mayor incidencia (primer quintil entre los países con mayores tasas de incidencia), siendo el primero Hungría (TAM= 371,0) y el último Níger (TAM= 64,9). La incidencia por cáncer en hombres en España es similar a países como Dinamarca, Francia, Alemania, Italia o Australia (ver Figura 1).

Figura 1: Tasa de incidencia (todos los cánceres excepto piel no melanoma) ajustada a la población estándar mundial (TAM) por 100.000 en hombres por país. Fuente: Globocan 2020.

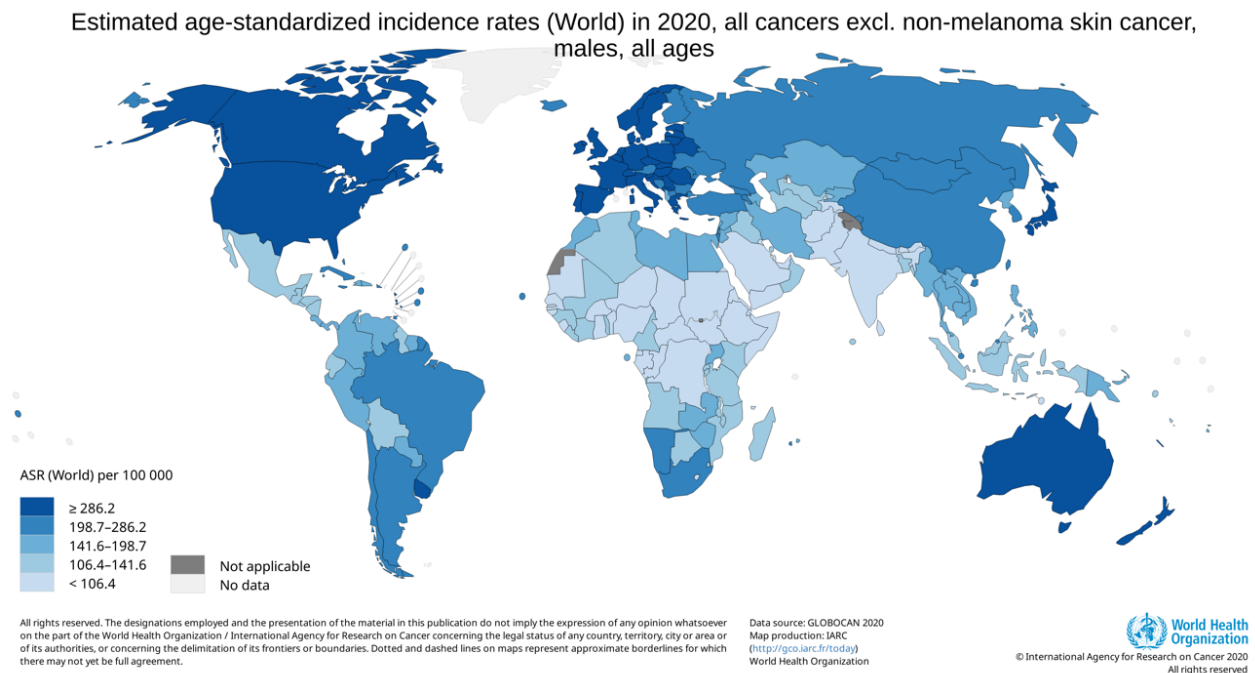


Tabla 1: Estimación de incidencia (año 2020) en el mundo, Europa y España: Número de casos, tasa cruda (TC) y tasa ajustada a la población estándar mundial (TAM) por 100.000 personas-año. Hombres.

Tumor	Mundo			Europa			España		
	Casos	TC	TAM	Casos	TC	TAM	Casos	TC	TAM
Todos los tumores	9342957	237,7	206,9	2130183	589,0	305,8	149509	650,7	313,1
Labios, cavidad oral	264211	6,7	6,0	44519	12,3	7,0	3035	13,2	6,5
Glándulas salivares	29694	0,8	0,7	5781	1,6	0,85	359	1,6	0,8
Orofaringe	79045	2,0	1,8	22522	6,2	3,7	978	4,3	2,3
Nasofaringe	96371	2,5	2,2	3795	1,0	0,68	342	1,5	1,0
Hipofaringe	70254	1,8	1,6	16727	4,6	2,7	945	4,1	2,2
Esófago	418350	10,6	9,3	40417	11,2	5,8	1840	8,0	4,0
Estómago	719523	18,3	15,8	83716	23,1	11,5	4333	18,9	8,1
Colon-r-ecto	1065960	27,1	23,4	281714	77,9	37,9	24610	107,1	47,7
Hígado	632320	16,1	14,1	58079	16,1	8,2	4876	21,2	10,4
Vesícula biliar	41062	1,0	0,9	3878	1,1	0,48	276	1,2	0,4
Páncreas	262865	6,7	5,7	70210	19,4	9,4	4267	18,6	8,2
Laringe	160265	4,1	3,6	34951	9,7	5,4	2503	10,9	5,6
Pulmón	1435943	36,5	31,5	315054	87,1	43,6	21480	93,5	44,4
Melanoma cutáneo	173844	4,4	3,8	76309	21,1	11,9	2584	11,2	6,1
Mesotelioma	21560	0,6	0,5	10119	2,8	1,2	436	1,9	0,9
Sarcoma de Kaposi	23413	0,6	0,5	2201	0,6	0,35	239	1,0	0,6
Pene	36068	0,9	0,8	6762	1,9	0,94	506	2,2	1,0
Próstata	1414259	36,0	30,7	473344	130,9	63,4	34613	150,6	70,6
Testículo	74458	1,9	1,8	25058	6,9	6,5	1093	4,8	5,0
Riñón	271249	6,9	6,1	85821	23,7	13,1	6018	26,2	13,4
Vejiga	440864	11,2	9,5	156658	43,3	20	14838	64,6	27,3
Sistema nervioso	168346	4,3	3,9	36192	10,0	6,7	2358	10,3	6,4
Tiroides	137287	3,5	3,1	19345	5,3	3,7	1102	4,8	3,1
Linfoma de Hodgkin	48981	1,2	1,2	11002	3,0	2,7	769	3,3	2,9
Linfoma no Hodgkin	304151	7,7	6,9	67378	18,6	10,4	4320	18,8	10,2
Mieloma múltiple	98613	2,5	2,2	27833	7,7	3,7	1873	8,2	3,6
Leucemia	269503	6,9	6,3	55804	15,4	9,3	3429	14,9	8,2

El cáncer de pulmón y el cáncer de próstata son los dos tumores con mayor incidencia en el mundo en los hombres. En Europa, el cáncer de próstata es el primero en el ranking, con una TAM que duplica la mundial. En España, esta predominancia del cáncer de próstata es aún más evidente, suponiendo casi una cuarta parte (23%) del total de casos nuevos. Le siguen en frecuencia el cáncer colorrectal, el cáncer de pulmón y el cáncer de vejiga, tres cánceres relacionados con el consumo de tabaco. En conjunto, estos 4 tumores suponen el 64% del total de casos nuevos en nuestro país.

Por otro lado, la TAM de España para todos los tumores en mujeres (TAM=225,2) se sitúa en el número 40 (segundo quintil entre los países con mayores tasas de incidencia), siendo el primero Dinamarca (TAM= 328,3) y el último Bután (TAM= 80,4). La incidencia por cáncer en mujeres en España es similar a países como Austria, Portugal, China, Argentina o Brasil (ver Figura 2).

Figura 2: Tasa de incidencia (todos los cánceres excepto piel no melanoma) ajustada a la población estándar mundial (TAM) por 100.000 en mujeres por país. Fuente: Globocan 2020.

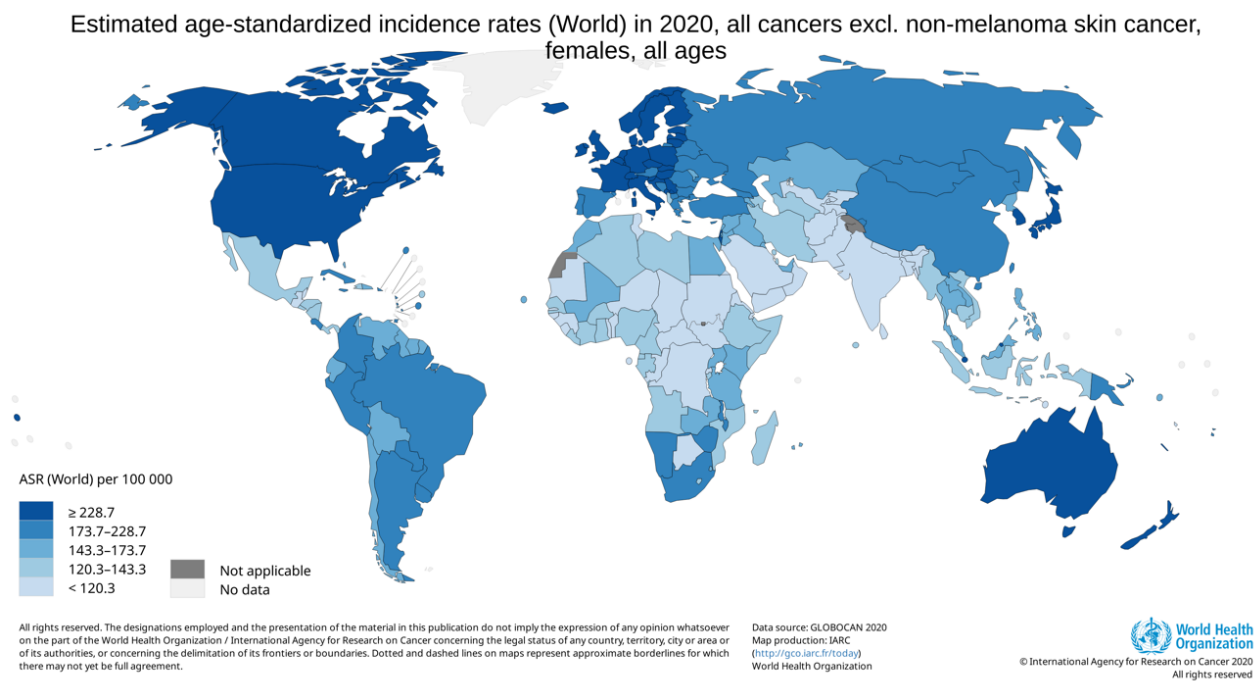


Tabla 2: Estimación de incidencia (año 2020) en el mundo, Europa y España: Número de casos, tasa cruda (TC) y tasa ajustada a la población estándar mundial (TAM) por 100.000 personas-año. Mujeres.

Tumor	Mundo			Europa			España		
	Casos	TC	TAM	Casos	TC	TAM	Casos	TC	TAM
Todos los tumores	8751759	226,4	178,1	1912080	493,8	244,9	110946	466,6	225,2
Labios, cavidad oral	113502	2,9	2,3	20760	5,4	2,4	1779	7,5	2,6
Glándulas salivares	23889	0,6	0,5	4136	1,1	0,5	230	1,0	0,5
Orofaringe	19367	0,5	0,4	6717	1,7	0,9	205	0,9	0,4
Nasofaringe	36983	1,0	0,8	1409	0,4	0,2	100	0,4	0,3
Hipofaringe	14000	0,4	0,3	2269	0,6	0,3	80	0,3	0,2
Esófago	185750	4,8	3,6	12576	3,2	1,3	418	1,8	0,7
Estómago	369580	9,6	7,0	52322	13,5	5,3	2648	11,1	3,9
Colon-recto	865630	22,4	16,2	238106	61,5	24,6	15831	66,6	25,4
Hígado	273357	7,1	5,2	29551	7,6	2,8	1765	7,4	2,5
Vesícula biliar	74887	1,9	1,4	8692	2,2	0,8	445	1,9	0,5
Páncreas	232908	6,0	4,1	69906	18,1	6,4	3944	16,6	5,6
Laringe	24350	0,6	0,5	4912	1,3	0,6	307	1,3	0,7
Pulmón	770828	19,9	14,6	162480	42,0	18,1	7708	32,4	15,4
Melanoma cutáneo	150791	3,9	3,0	74318	19,2	11,4	3144	13,2	7,6
Mesotelioma	9310	0,2	0,2	3529	0,9	0,4	150	0,6	0,3
Sarcoma de Kaposi	10857	0,3	0,3	818	0,2	0,1	56	0,2	0,1
Mama	2261419	58,5	47,8	531086	137,2	74,3	34088	143,4	77,5
Vulva	45240	1,2	0,9	16506	4,3	1,7	1018	4,3	1,7
Vagina	17908	0,5	0,4	2947	0,8	0,3	150	0,6	0,3
Cérvix	604127	15,6	13,3	58169	15,0	10,7	1957	8,2	5,4
Cuerpo de útero	417367	10,8	8,7	130051	33,6	16,6	6597	27,7	13,1
Ovario	313959	8,1	6,6	66693	17,2	9,0	3513	14,8	7,5
Riñón	160039	4,1	3,2	52790	13,6	6,4	2536	10,7	4,9
Vejiga	132414	3,4	2,4	47325	12,2	4,6	3674	15,5	6,0
Sistema nervioso	139756	3,6	3,0	30922	8,0	4,8	2062	8,7	4,8
Tiroides	448915	11,6	10,1	67817	17,5	12,8	3961	16,7	11,7
Linfoma de Hodgkin	34106	0,9	0,8	8856	2,3	2,2	531	2,2	2,2
Linfoma no Hodgkin	240201	6,2	4,8	55601	14,4	6,7	3882	16,3	7,8
Mieloma múltiple	77791	2,0	1,5	23085	6,0	2,4	1341	5,6	2,0
Leucemia	205016	5,3	4,5	44216	11,4	6,2	2506	10,5	5,6

En todo el mundo es claro el predominio del cáncer de mama, que supone el 26% de los tumores malignos diagnosticados (exceptuando el cáncer de piel no melanoma), el 28% de los observados en Europa y el 31% en nuestro país, donde la TAM triplica la tasa mundial. Le siguen a bastante distancia el cáncer colorrectal, el cáncer de pulmón y el de cuello uterino. El mismo ranking se repite en nuestro país, donde estos 3 tumores suponen un 27% adicional sobre la incidencia global.

MORTALIDAD POR CÁNCER

De acuerdo con la información disponible de la IARC para 2020¹, a nivel mundial se estimaron 5,5 y 4,4 millones de fallecimientos por cáncer en hombres y en mujeres respectivamente. Para Europa se estimaron un total de 1,10 millones de fallecimientos por cáncer en hombres y cerca de 900.000 en mujeres, y para España, alrededor de 68.000 fallecimientos en hombres y 45.000 fallecimientos en mujeres. Las figuras 3 y 4 muestran la distribución geográfica de la mortalidad por cáncer en todo el mundo, a partir de las tasas ajustadas a la población estándar mundial (TAM). Las tablas 3 y 4 presentan las tasas de mortalidad en el mundo, Europa y España para los distintos tipos de tumores. Para permitir la comparabilidad con la mortalidad observada en el mundo y en el conjunto de Europa se presentan de nuevo las estimaciones de la IARC¹, aunque los datos de la mortalidad observada en el conjunto de España están disponibles a partir de la compilación de los registros de defunción que realiza el Instituto Nacional de Estadística y en las tablas elaboradas por el Centro Nacional de Epidemiología⁴.

En el ranking de los 185 países valorados en GLOBOCAN, la TAM de España para todos los tumores en hombres (TAM=119) ocupa un lugar intermedio alto (nº 59). La mortalidad por cáncer en hombres en España es similar a países como Dinamarca, Alemania, Italia, Bélgica o Argentina (Figura 3). Por otro lado, la TAM de España para todos los tumores en mujeres (TAM=65,9) se sitúa en el número 158 (primer quintil entre los países con menores tasas de mortalidad), similar a la TAM de países como Australia, México, Nigeria, Argelia, Albania o Japón (Figura 4).



Figura 3: Tasa de mortalidad (todos los cánceres excepto piel no melanoma) ajustada a la población estándar mundial (TAM) por 100.000 en hombres por país. Fuente: Globocan 2020.

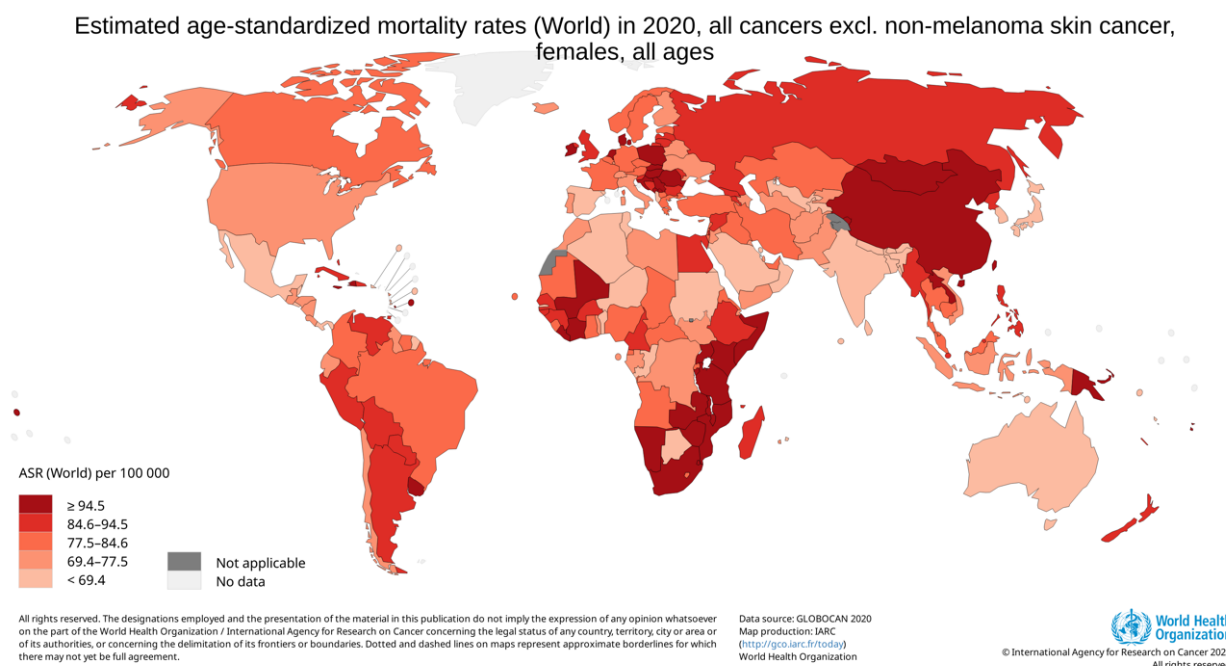


Figura 4: Tasa de mortalidad (todos los cánceres excepto piel no melanoma) ajustada a la población estándar mundial (TAM) por 100.000 en mujeres por país. Fuente: Globocan 2020.

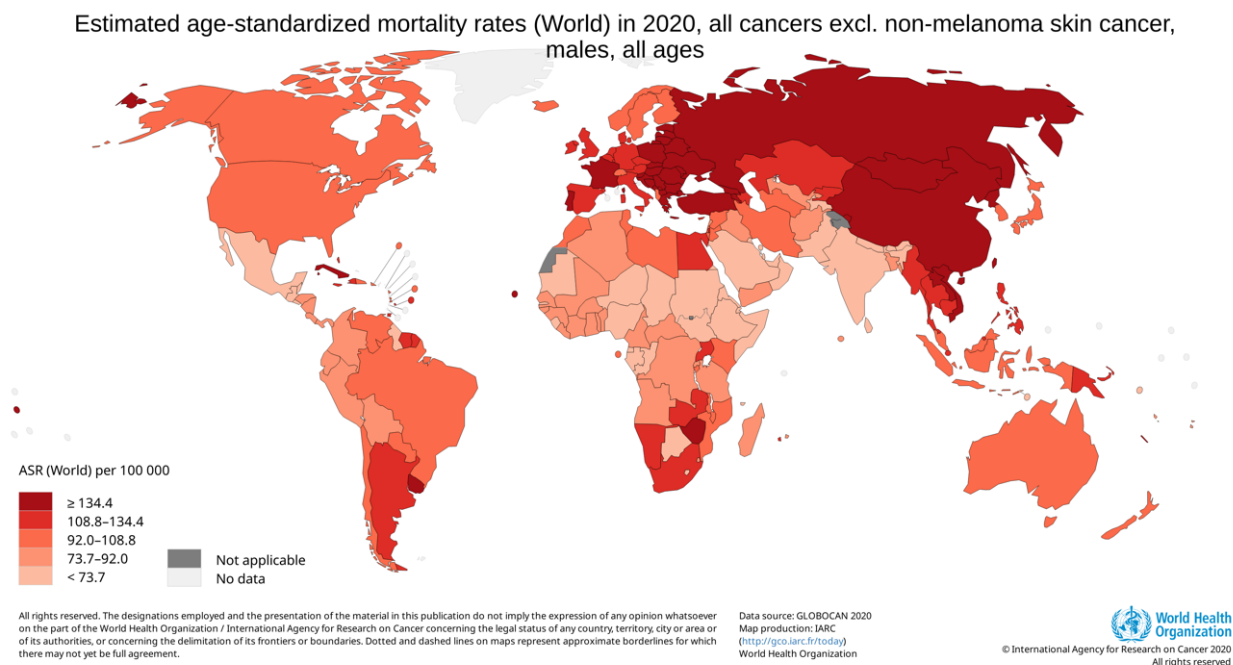


Tabla 3: Estimación de mortalidad (año 2020) en el mundo, Europa y España: Número de defunciones (Defun), tasa cruda (TC) y tasa ajustada a la población estándar mundial (TAM) por 100.000 personas-año. Hombres. Fuente: Globocan 2020.

Tumor	Mundo			Europa			España		
	Defun	TC	TAM	Defun	TC	TAM	Defun	TC	TAM
Todos los tumores	5491214	139,7	120,0	1076587	297,7	139,2	67345	293,1	119,2
Labios, cavidad oral	125022	3,2	2,8	17645	4,9	2,7	791	3,4	1,6
Glándulas salivares	13353	0,3	0,3	2656	0,7	0,4	161	0,7	0,2
Orofaringe	39590	1,0	0,9	10793	3,0	1,7	506	2,2	1,1
Nasofaringe	58094	1,5	1,3	1897	0,5	0,3	156	0,7	0,4
Hipofaringe	32303	0,8	0,7	8433	2,3	1,3	280	1,2	0,6
Esófago	374313	9,5	8,3	34910	9,7	4,9	1579	6,9	3,2
Estómago	502788	12,8	11,0	59455	16,4	7,9	3237	14,1	5,6
Colon-recto	515637	13,1	11,0	131885	36,5	16,1	9640	42,0	15,5
Hígado	577522	14,7	12,9	51344	14,2	6,8	3882	16,9	7,5
Vesícula biliar	30265	0,8	0,7	2597	0,7	0,3	165	0,7	0,3
Páncreas	246840	6,3	5,3	66698	18,4	8,8	3853	16,8	7,3
Laringe	85351	2,2	1,9	17618	4,9	2,5	1141	5,0	2,2
Pulmón	1188679	30,2	25,9	260019	71,9	34,9	17346	75,5	33,2
Melanoma cutáneo	32385	0,8	0,7	14705	4,1	2,0	614	2,7	1,2
Mesotelioma	18681	0,5	0,4	8933	2,5	1,0	375	1,6	0,7
Sarcoma de Kaposi	9929	0,3	0,2	283	0,1	0,04	23	0,1	0,04
Pene	13211	0,3	0,3	1938	0,5	0,3	119	0,5	0,2
Próstata	375304	9,5	7,7	108088	29,9	11,1	5798	25,2	7,3
Testículo	9334	0,24	0,2	1568	0,4	0,3	50	0,2	0,2
Riñón	115600	2,9	2,5	34601	9,6	4,5	2045	8,9	3,8
Vejiga	158785	4,0	3,3	50816	14,1	5,5	4433	19,3	6,4
Sistema nervioso	138277	3,5	3,2	29373	8,1	4,8	1813	7,9	4,2
Tiroides	15906	0,4	0,4	2359	0,7	0,3	127	0,6	0,2
Linfoma de Hodgkin	14288	0,4	0,3	2279	0,6	0,4	125	0,5	0,3
Linfoma no Hodgkin	147217	3,7	3,3	27227	7,5	3,5	1622	7,1	2,8
Mieloma múltiple	65197	1,7	1,4	17104	4,7	2,0	1135	4,9	1,8
Leucemia	177818	4,5	4,0	34346	9,5	4,5	2106	9,2	3,8

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer de forma global, causando casi 2 millones de defunciones, ocupando el primer lugar en hombres, seguido a gran distancia por el cáncer de hígado, el cáncer colorrectal y el de estómago. En Europa y España, el cáncer de pulmón sigue siendo la 1ª causa de muerte por cáncer en hombres, seguido del cáncer colorrectal y el de próstata (Tabla 3). En mujeres, el cáncer de mama y el de pulmón son los dos tumores con mayor mortalidad tanto en el mundo, como en Europa y España (Tabla 4).

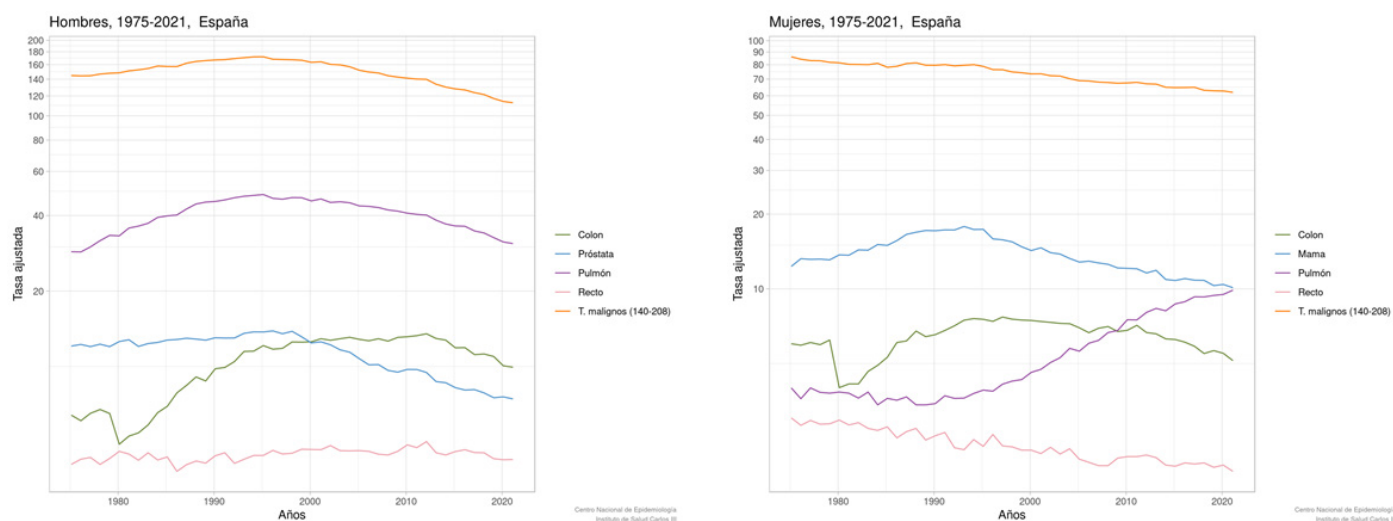
Es interesante constatar que la mortalidad estimada para los distintos tumores en España, tanto en hombres como en mujeres, es siempre más baja que la de Europa salvo en 3 localizaciones: cáncer de nasofaringe en ambos sexos y cáncer de hígado y vejiga en hombres.

Tabla 4: Estimación de incidencia (año 2020) en el mundo, Europa y España: Número de defunciones (Defun), tasa cruda (TC) y tasa ajustada a la población estándar mundial (TAM) por 100.000 personas-año. Mujeres. Fuente: Globocan 2020.

Tumor	Mundo			Europa			España		
	Defun	TC	TAM	Defun	TC	TAM	Defun	TC	TAM
Todos los tumores	4403188	113,9	83,7	865965	223,7	84,9	44990	189,2	65,9
Labios, cavidad oral	52735	1,4	1,0	6930	1,8	0,7	479	2,0	0,64
Glándulas salivares	9425	0,2	0,2	1500	0,4	0,1	69	0,3	0,09
Orofaringe	8553	0,2	0,2	2352	0,6	0,3	97	0,4	0,18
Nasofaringe	21914	0,6	0,5	689	0,2	0,1	56	0,2	0,11
Hipofaringe	6296	0,2	0,1	985	0,3	0,1	22	0,1	0,1
Esófago	169763	4,4	3,2	10601	2,7	1,0	344	1,4	0,5
Estómago	266005	6,9	4,9	37542	9,7	3,5	2059	8,7	2,8
Colon-recto	419536	10,9	7,2	112939	29,2	9,5	6830	28,7	8,2
Hígado	252658	6,5	4,8	27071	7,0	2,4	1673	7,0	2,1
Vesícula biliar	54430	1,4	1,0	6120	1,6	0,5	263	1,1	0,3
Páncreas	219163	5,7	3,8	65436	16,9	5,8	3715	15,6	5,0
Laringe	14489	0,4	0,3	1986	0,5	0,2	117	0,5	0,2
Pulmón	607465	15,7	11,2	124157	32,1	12,9	5584	23,5	10,4
Melanoma cutáneo	24658	0,6	0,5	11655	3,0	1,3	483	2,0	0,8
Mesotelioma	7597	0,2	0,1	2887	0,8	0,3	129	0,5	0,2
Sarcoma de Kaposi	5157	0,1	0,1	163	0,04	0,01	13	0,05	0,01
Mama	684996	17,7	13,6	141765	36,6	14,8	6606	27,8	10,6
Vulva	17427	0,5	0,3	6503	1,7	0,5	372	1,6	0,4
Vagina	7995	0,2	0,2	1267	0,3	0,1	62	0,3	0,1
Cérvix	341831	8,8	7,3	25989	6,7	3,8	814	3,4	1,6
Cuerpo de útero	97370	2,5	1,8	29963	7,7	2,9	1647	6,9	2,2
Ovario	207252	5,4	4,2	44053	11,4	4,9	2106	8,9	3,6
Riñón	63768	1,6	1,2	19453	5,0	1,7	954	4,0	1,3
Vejiga	53751	1,4	0,9	16473	4,3	1,2	1152	4,8	1,2
Sistema nervioso	113052	2,9	2,4	24307	6,3	3,2	1470	6,2	2,9
Tiroides	27740	0,7	0,5	4040	1,0	0,4	209	0,9	0,3
Linfoma de Hodgkin	9088	0,2	0,2	1674	0,4	0,2	97	0,4	0,2
Linfoma no Hodgkin	112576	2,9	2,1	22457	5,8	1,9	1432	6,0	1,8
Mieloma múltiple	51880	1,3	0,9	15391	4,0	1,3	973	4,1	1,2
Leucemia	133776	3,5	2,7	27916	7,2	2,7	1625	6,8	2,2

La evolución de la mortalidad por cáncer en España (Figura 5), según los datos publicados en el Servidor Interactivo de Información Epidemiológica ARIADNA, del Centro Nacional de Epidemiología, muestra una tendencia decreciente desde principios de milenio, tanto para el total de tumores como para los tumores que presentan una mayor mortalidad, salvo en el caso del cáncer de pulmón en mujeres que presenta una tendencia ascendente desde los años 90.

Figura 5: Evolución de la tasa de mortalidad ajustada a la población estándar mundial por 100.000 habitantes por tumor en Hombres (izda) y Mujeres (dcha) entre 1975 y 2021 (Fuente: Ariadna).

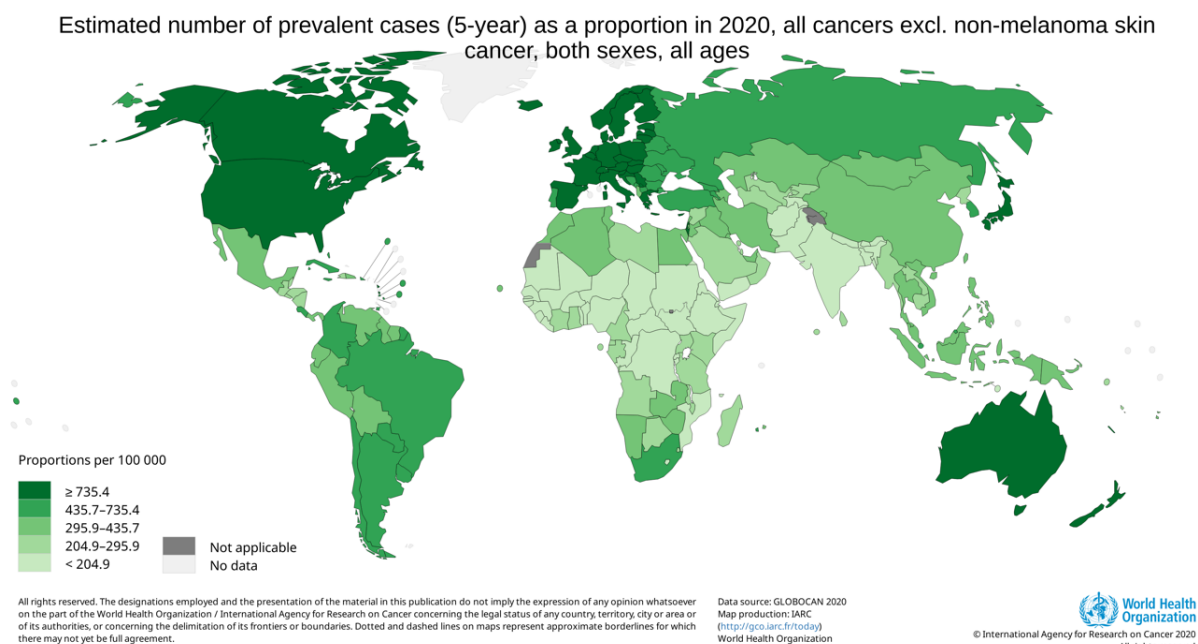


PREVALENCIA DE CÁNCER

La prevalencia de cáncer es el número de personas con la enfermedad en una determinada población, independientemente del momento del diagnóstico. Es una medida que depende claramente de la incidencia y la supervivencia, y es un indicador útil para la planificación de los recursos asistenciales, en función de la carga de la enfermedad en la población. La figura 6 muestra el número estimado de casos prevalentes en proporción a la población en 2020 en ambos sexos. En las tablas 5 y 6 se presentan la prevalencia a 1, 3 y 5 años en hombres y mujeres.

En España en 2020, el número de casos prevalentes para todos los tumores, excepto cáncer de piel no melanoma, en ambos sexos, a 1 año fue de 12.485.859, a 3 años de 30.387.907 y a 5 años de 44.091.402.

Figura 6. Número estimado de casos prevalentes a 5 años, como una proporción, en 2020 para todos los cánceres excepto piel no melanoma. Ambos sexos. Fuente: Globocan 2020.



En España en 2020, el número de casos prevalentes para todos los tumores, excepto cáncer de piel no melanoma, en ambos sexos, a 1 año fue de 12.485.859, a 3 años de 30.387.907 y a 5 años de 44.091.402.

La proporción de prevalencia, ajustada por la población mundial para todos los tumores, excepto cáncer de piel no melanoma, y ambos sexos en España en 2020 fue de 437,5 por 100.000 habitantes a un año, 1.101,6 a tres años y 1.626,3 a cinco años. Estas proporciones fueron similares al resto de países europeos, Norteamérica, Japón u Oceanía.

Tabla 5. Prevalencia estimada de cáncer en el mundo, Europa y España para el año 2020. Hombres. Fuente: Globocan 2020.

Cáncer	Prevalencia a...	Mundo		Europa		España	
		Casos	Proporción	Casos	Proporción	Casos	Proporción
Todos los cánceres, excepto piel no melanoma	1 año	6260674	159,3	1611767	445,7	115114	501
	3 años	14739121	375	3953594	1093,2	284038	1236,1
	5 años	21003803	534,5	5747946	1589,3	413913	1801,3
Labio, cavidad oral	1 año	185030	4,7	36607	10,1	2562	11,1
	3 años	454342	11,6	90757	25,1	6402	27,9
	5 años	656062	16,7	132213	36,6	9407	40,9
Glándulas salivares	1 año	22073	0,56	4849	1,3	303	1,3
	3 años	56466	1,4	12158	3,4	763	3,3
	5 años	83720	2,1	17997	5	1132	4,9
Orofaringe	1 año	59057	1,5	18726	5,2	830	3,6
	3 años	145295	3,7	46262	12,8	2070	9
	5 años	206851	5,3	65993	18,2	2978	13
Nasofaringe	1 año	70009	1,8	3208	0,89	295	1,3
	3 años	184306	4,7	8419	2,3	781	3,4
	5 años	273277	7	12513	3,5	1154	5
Hipofaringe	1 año	42649	1,1	11940	3,3	701	3,1
	3 años	84593	2,2	23767	6,6	1396	6,1
	5 años	108763	2,8	30586	8,5	1796	7,8
Esófago	1 año	225971	5,7	24178	6,7	1116	4,9
	3 años	385519	9,8	41023	11,3	1894	8,2
	5 años	462239	11,8	49118	13,6	2267	9,9
Estómago	1 año	427889	10,9	51201	14,2	2666	11,6
	3 años	865566	22	99562	27,5	5174	22,5
	5 años	1178783	30	129890	35,9	6779	29,5
Colon-recto	1 año	800665	20,4	227409	62,9	20057	87,3
	3 años	1990759	50,7	569621	157,5	50235	218,6
	5 años	2850679	72,5	822371	227,4	72618	316
Hígado	1 año	313188	8	28024	7,7	2381	10,4
	3 años	570766	14,5	49166	13,6	4182	18,2
	5 años	693917	17,7	57816	16	4919	21,4
Vesícula biliar	1 año	23155	0,59	2109	0,58	139	0,6
	3 años	42598	1,1	3859	1,1	255	1,1
	5 años	52073	1,3	4722	1,3	309	1,3
Páncreas	1 año	113845	2,9	29978	8,3	1798	7,8
	3 años	177366	4,5	46115	12,8	2755	12
	5 años	204113	5,2	52866	14,6	3158	13,7
Laringe	1 año	117077	3	29013	8	2154	9,4
	3 años	302713	7,7	75352	20,8	5622	24,5
	5 años	447999	11,4	111951	31	8393	36,5
Pulmón	1 año	734708	18,7	169750	46,9	11829	51,5
	3 años	1290682	32,8	294998	81,6	20537	89,4
	5 años	1579200	40,2	357106	98,7	24834	108,1
Melanoma cutáneo	1 año	155704	4	69413	19,2	2333	10,2
	3 años	400752	10,2	178871	49,5	6019	26,2
	5 años	578447	14,7	258303	71,4	8709	37,9
Mesotelioma	1 año	13126	0,33	6283	1,7	276	1,2
	3 años	22067	0,56	10294	2,8	466	2
	5 años	25104	0,64	11595	3,2	529	2,3

Cáncer	Prevalencia a...	Mundo		Europa		España	
		Casos	Proporción	Casos	Proporción	Casos	Proporción
Sarcoma de Kaposi	1 año	14477	0,37	1832	0,51	201	0,87
	3 años	37774	0,96	4727	1,3	524	2,3
	5 años	56521	1,4	7058	2	783	3,4
Pene	1 año	26528	0,68	5916	1,6	445	1,9
	3 años	68128	1,7	15145	4,2	1142	5
	5 años	102157	2,6	22705	6,3	1716	7,5
Próstata	1 año	1193715	30,4	434286	120,1	31896	138,8
	3 años	3275287	83,3	1216834	336,5	89151	388
	5 años	4956901	126,1	1873814	518,1	136986	596,2
Testículo	1 año	63507	1,6	23365	6,5	1025	4,5
	3 años	184023	4,7	68538	19	2981	13
	5 años	296686	7,5	111520	30,8	4805	20,9
Riñón	1 año	203226	5,2	67420	18,6	4787	20,8
	3 años	512517	13	170040	47	12062	52,5
	5 años	746547	19	247631	68,5	17577	76,5
Vejiga	1 año	353001	9	133610	36,9	12746	55,5
	3 años	907570	23,1	343929	95,1	32833	142,9
	5 años	1343119	34,2	510178	141,1	48766	212,2
Sistema nervioso	1 año	116236	3	27404	7,6	1799	7,8
	3 años	286624	7,3	66691	18,4	4375	19
	5 años	425258	10,8	98825	27,3	6483	28,2
Tiroides	1 año	108000	2,7	16712	4,6	967	4,2
	3 años	290358	7,4	44901	12,4	2603	11,3
	5 años	438719	11,2	67958	18,8	3943	17,2
Linfoma de Hodgkin	1 año	37371	0,95	9651	2,7	684	3
	3 años	102932	2,6	26795	7,4	1915	8,3
	5 años	162275	4,1	42623	11,8	3050	13,3
Linfoma no Hodgkin	1 año	222447	5,7	54822	15,2	3541	15,4
	3 años	574694	14,6	142051	39,3	9194	40
	5 años	851831	21,7	211453	58,5	13696	59,6
Mieloma múltiple	1 año	73331	1,9	22149	6,1	1472	6,4
	3 años	181430	4,6	54706	15,1	3638	15,8
	5 años	250999	6,4	75544	20,9	5014	21,8
Leucemia	1 año	193009	4,9	43042	11,9	2619	11,4
	3 años	505517	12,9	110453	30,5	6711	29,2
	5 años	762934	19,4	164365	45,4	9985	43,5

Tabla 6. Prevalencia estimada de cáncer en el mundo, Europa y España para el año 2020. Mujeres . Fuente: Globocan 2020.

Tumor	Prevalencia a...	Mundo		Europa		España	
		Casos	Proporción	Casos	Proporción	Casos	Proporción
Todos los cánceres, excepto piel no melanoma	1 año	6225185	161,1	1510851	390,2	89455	376,2
	3 años	15648786	404,9	3875659	1001	231001	971,6
	5 años	23087599	597,4	5795557	1496,9	346478	1457,2
Labio, cavidad oral	1 año	81257	2,1	17422	4,5	1474	6,2
	3 años	205373	5,3	44060	11,4	3732	15,7
	5 años	303186	7,8	65302	16,9	5571	23,4
Glándulas salivares	1 año	18149	0,47	3606	0,93	203	0,85
	3 años	49484	1,3	9698	2,5	543	2,3
	5 años	76572	2	14990	3,9	829	3,5
Orofaringe	1 año	14480	0,37	5691	1,5	175	0,74
	3 años	35798	0,93	14135	3,7	434	1,8
	5 años	51692	1,3	20437	5,3	633	2,7
Nasofaringe	1 año	26409	0,68	1159	0,3	84	0,35
	3 años	73113	1,9	3219	0,83	235	0,99
	5 años	109230	2,8	4810	1,2	347	1,5
Hipofaringe	1 año	8383	0,22	1700	0,44	62	0,26
	3 años	17691	0,46	3602	0,93	136	0,57
	5 años	23954	0,62	4847	1,3	179	0,75
Esófago	1 año	94945	2,5	7083	1,8	235	0,99
	3 años	166688	4,3	12234	3,2	408	1,7
	5 años	204149	5,3	14943	3,9	499	2,1
Estómago	1 año	212961	5,5	30376	7,8	1541	6,5
	3 años	447764	11,6	61444	15,9	3104	13,1
	5 años	627185	16,2	83123	21,5	4205	17,7
Colon-recto	1 año	650766	16,8	190943	49,3	12845	54
	3 años	1644094	42,5	484938	125,2	32601	137,1
	5 años	2402656	62,2	713797	184,4	48052	202,1
Hígado	1 año	136034	3,5	13365	3,5	772	3,2
	3 años	245321	6,3	22991	5,9	1322	5,6
	5 años	300622	7,8	27303	7,1	1566	6,6
Vesícula biliar	1 año	39404	1	4301	1,1	204	0,86
	3 años	70273	1,8	7538	1,9	350	1,5
	5 años	85393	2,2	9185	2,4	427	1,8
Páncreas	1 año	100626	2,6	29357	7,6	1620	6,8
	3 años	153982	4	44244	11,4	2447	10,3
	5 años	175845	4,5	50206	13	2782	11,7
Laringe	1 año	17834	0,46	4210	1,1	266	1,1
	3 años	47439	1,2	11125	2,9	701	2,9
	5 años	70381	1,8	16499	4,3	1031	4,3
Pulmón	1 año	435811	11,3	97789	25,3	4751	20
	3 años	817123	21,1	181604	46,9	8798	37
	5 años	1025591	26,5	225818	58,3	10895	45,8
Melanoma cutáneo	1 año	134834	3,5	67765	17,5	2860	12
	3 años	352673	9,1	177436	45,8	7478	31,5
	5 años	514371	13,3	258893	66,9	10907	45,9

		Mundo		Europa		España	
Tumor	Prevalencia a...	Casos	Proporción	Casos	Proporción	Casos	Proporción
Mesotelioma	1 año	5843	0,15	2205	0,57	98	0,41
	3 años	10078	0,26	3816	0,99	173	0,73
	5 años	11943	0,31	4540	1,2	208	0,87
Sarcoma de Kaposi	1 año	6501	0,17	675	0,17	46	0,19
	3 años	16988	0,44	1678	0,43	115	0,48
	5 años	25512	0,66	2529	0,65	172	0,72
Mama	1 año	1835883	47,5	484729	125,2	31478	132,4
	3 años	5070516	131,2	1365686	352,7	88193	370,9
	5 años	7790717	201,6	2138117	552,2	137270	577,3
Vulva	1 año	33746	0,87	13306	3,4	829	3,5
	3 años	87767	2,3	34021	8,8	2127	8,9
	5 años	135892	3,5	52384	13,5	3291	13,8
Vagina	1 año	12409	0,32	2395	0,62	121	0,51
	3 años	30654	0,79	5819	1,5	296	1,2
	5 años	44613	1,2	8480	2,2	430	1,8
Cérvix	1 año	410809	10,6	47918	12,4	1679	7,1
	3 años	1027126	26,6	119486	30,9	4165	17,5
	5 años	1495211	38,7	172721	44,6	6049	25,4
Cuerpo de útero	1 año	343524	8,9	113930	29,4	5949	25
	3 años	929672	24,1	312639	80,7	16352	68,8
	5 años	1415213	36,6	482952	124,7	25324	106,5
Ovario	1 año	224133	5,8	52393	13,5	2812	11,8
	3 años	569997	14,7	132033	34,1	7083	29,8
	5 años	823315	21,3	190105	49,1	10204	42,9
Riñón	1 año	119865	3,1	41258	10,7	1996	8,4
	3 años	309709	8	106500	27,5	5164	21,7
	5 años	461000	11,9	158352	40,9	7702	32,4
Vejiga	1 año	101014	2,6	38653	10	3015	12,7
	3 años	254339	6,6	97504	25,2	7601	32
	5 años	377506	9,8	145086	37,5	11280	47,4
Sistema nervioso	1 año	99607	2,6	23843	6,2	1602	6,7
	3 años	266411	6,9	63668	16,4	4284	18
	5 años	411894	10,7	99021	25,6	6685	28,1
Tiroides	1 año	361802	9,4	59769	15,4	3585	15,1
	3 años	997678	25,8	165458	42,7	9956	41,9
	5 años	1546208	40	257750	66,6	15551	65,4
Linfoma de Hodgkin	1 año	26696	0,69	7854	2	479	2
	3 años	74588	1,9	22124	5,7	1350	5,7
	5 años	118837	3,1	35463	9,2	2163	9,1
Linfoma no Hodgkin	1 año	177163	4,6	44962	11,6	3169	13,3
	3 años	462892	12	117857	30,4	8325	35
	5 años	692657	17,9	177799	45,9	12546	52,8
Mieloma múltiple	1 año	58187	1,5	18293	4,7	1043	4,4
	3 años	144299	3,7	45258	11,7	2563	10,8
	5 años	199580	5,2	62539	16,2	3535	14,9
Leucemia	1 año	143660	3,7	32828	8,5	1856	7,8
	3 años	377212	9,8	84583	21,8	4793	20,2
	5 años	577572	14,9	127641	33	7245	30,5

SUPERVIVENCIA

La supervivencia de cáncer a nivel poblacional es un indicador clave de la efectividad del control del cáncer en los sistemas de salud. Este indicador está muy influenciado, además de por la agresividad del cáncer, por el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico y el grado de efectividad del tratamiento.

Se describe aquí la supervivencia de cáncer, incluyendo un total de 305.056 casos de cáncer diagnosticados en mayores de 14 años, en el periodo comprendido entre 2008 y 2013, y residentes en las áreas geográficas españolas que disponen de un registro poblacional de cáncer y de datos de seguimiento actualizados⁶. Participaron 13 registros poblacionales de cáncer (Asturias, Canarias, Castellón, Ciudad Real, Cuenca, Euskadi, Girona, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra y Tarragona) que cubren el 26% de la población española. Se presenta la supervivencia observada y la neta a 1, 3 y 5 años, así como los intervalos de confianza (IC) al 95% (Tablas 7 y 8).

La supervivencia observada (SO) representa la probabilidad de sobrevivir tras un tiempo dado desde el diagnóstico (1, 3 o 5 años), independientemente de la causa de defunción. Está influenciada por la mortalidad debida al cáncer y a otras causas de muerte.

La supervivencia neta (SN) es la probabilidad, en pacientes con cáncer, de sobrevivir tras un tiempo dado desde el diagnóstico en ausencia de otras causas de muerte. Es siempre mayor que la SO para el mismo grupo de pacientes.

En los hombres, la supervivencia observada estandarizada por edad (SO) para el total de cánceres (excepto piel no melanoma) a 1, 3 y 5 años fue del 70,9%, 55,9% y 48,9%, respectivamente, y la supervivencia neta estandarizada por edad (SN), es decir la que elimina el efecto de las otras causas de muerte, fue de 72,7%, 60,1% y 55,3%, respectivamente.

En las mujeres los valores son más altos. La SO a 1, 3 y 5 años fue de 76,3%, 63,8% y 57,4%; y la SN fue de 77,4%, 66,6% y 61,7%, respectivamente. La diferencia de supervivencia entre sexos se debe en parte a la diferente distribución de los casos incidentes por tipo tumoral. Así, por ejemplo, el cáncer de pulmón, que tiene mal pronóstico, fue cinco veces más frecuente en hombres que en mujeres.

En los hombres, los cánceres con SN a 5 años más elevada fueron los de próstata (89,8%), testículo (89,2%), tiroides (86,1%) y el melanoma cutáneo (82,3%). En el otro extremo, los que presentaron supervivencias más bajas fueron los de páncreas (7,2%), pulmón (12,7%), esófago (13,1%) e hígado (17,9%).

En las mujeres, los cánceres con SN a 5 años más alta fueron el de tiroides (93,1%), el melanoma cutáneo (88,9%), el cáncer de mama (85,5%) y el linfoma de Hodgkin (82,6%). Similar a los hombres, las supervivencias más bajas correspondieron a los cánceres de páncreas (10,0%), esófago (15,7%), hígado (16,2%) y pulmón (17,6%).

Tabla 7. Supervivencia observada y neta (%) estandarizada por edad a 1, 3 y 5 años. Hombres. España, 2008-2013

Tumor	Supervivencia a...	Número de casos	Supervivencia observada	Supervivencia neta
Total del cáncer, excepto piel no melanoma	1 año	182.908	70.9 (70.7-71.1)	72.7 (72.5-72.9)
	3 años	127.686	55.9 (55.7-56.1)	60.1 (59.9-60.4)
	5 años	87.154	48.9 (48.7-49.1)	55.3 (55.0-55.6)
Cavidad oral y faringe	1 año	5.541	65.6 (64.2-66.9)	67.1 (65.7-68.4)
	3 años	3.819	43.3 (41.9-44.6)	46.2 (44.7-47.8)
	5 años	2.234	34.0 (32.7-35.4)	38.2 (36.6-39.9)
Esófago	1 año	2.597	37.3 (35.4-39.2)	38.0 (36.1-40.0)
	3 años	973	16.3 (14.8-17.9)	17.2 (15.6-18.8)
	5 años	355	11.8 (10.4-13.3)	13.1 (11.5-14.6)
Estómago	1 año	6.450	49.2 (48.0-50.5)	50.4 (49.1-51.7)
	3 años	2.983	28.5 (27.3-29.7)	30.4 (29.1-31.6)
	5 años	1.471	23.3 (22.2-24.5)	26.0 (24.7-27.3)
Colon	1 año	17.895	79.4 (78.8-80.0)	81.4 (80.8-82.0)
	3 años	13.661	64.3 (63.6-65.0)	69.2 (68.4-70.0)
	5 años	9.323	55.5 (54.7-56.3)	63.1 (62.2-64.1)
Recto	1 año	9.526	81.3 (80.5-82.0)	83.3 (82.5-84.1)
	3 años	7.607	63.5 (62.5-64.4)	68.2 (67.2-69.3)
	5 años	5.034	53.3 (52.2-54.4)	60.4 (59.1-61.7)

Tumor	Supervivencia a...	Número de casos	Supervivencia observada	Supervivencia neta
Hígado	1 año	5.313	45.4 (44.0-46.8)	46.4 (45.0-47.8)
	3 años	2.385	24.3 (23.1-25.6)	25.8 (24.5-27.0)
	5 años	1.110	16.4 (15.3-17.6)	17.9 (16.7-19.1)
Vesícula y vías biliares	1 año	1.556	39.0 (36.6-41.3)	47.2 (44.3-50.1)
	3 años	648	21.0 (19.0-23.1)	27.5 (24.7-30.2)
	5 años	286	15.4 (13.5-17.4)	21.8 (19.0-24.5)
Páncreas	1 año	4.317	26.0 (24.7-27.4)	26.5 (25.1-27.8)
	3 años	1.036	10.0 (9.1-11.1)	10.5 (9.5-11.5)
	5 años	323	6.7 (5.8-7.6)	7.2 (6.2-8.1)
Laringe	1 año	4.427	81.9 (80.7-83.1)	83.9 (82.7-85.2)
	3 años	3.698	62.8 (61.3-64.3)	67.7 (66.0-69.4)
	5 años	2.581	52.5 (50.9-54.1)	60.0 (58.0-62.1)
Bronquios y pulmón	1 año	26.560	36.7 (36.0-37.3)	37.4 (36.8-38.1)
	3 años	9.431	16.3 (15.8-16.8)	17.2 (16.7-17.7)
	5 años	3.549	11.6 (11.1-12.1)	12.7 (12.2-13.2)
Melanoma cutáneo	1 año	3.129	92.7 (91.8-93.5)	94.2 (93.3-95.1)
	3 años	2.845	82.3 (80.9-83.5)	86.3 (84.9-87.7)
	5 años	2.119	75.8 (74.2-77.3)	82.3 (80.5-84.0)
Mesotelioma	1 año	496	41.5 (37.1-45.9)	42.4 (37.9-46.9)
	3 años	204	12.0 (9.2-15.2)	12.7 (9.6-15.8)
	5 años	50	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)
Próstata	1 año	38.624	94.0 (93.8-94.2)	96.5 (96.2-96.7)
	3 años	36.258	85.5 (85.2-85.9)	92.3 (91.9-92.7)
	5 años	28.999	78.9 (78.4-79.3)	89.8 (89.2-90.3)
Testículo	1 año	1.668	92.3 (88.8-94.8)	92.8 (89.8-95.9)
	3 años	1.622	89.3 (85.6-92.0)	91.3 (87.7-94.8)
	5 años	1.390	86.0 (81.8-89.3)	89.2 (84.8-93.7)
Riñón	1 año	4.991	77.3 (76.1-78.4)	79.0 (77.9-80.2)
	3 años	3.883	65.6 (64.3-66.9)	70.3 (68.9-71.8)
	5 años	2.824	57.6 (56.2-59.0)	64.8 (63.0-66.6)
Vejiga urinaria	1 año	19.932	86.1 (85.6-86.5)	88.4 (87.9-88.8)
	3 años	16.704	72.8 (72.2-73.3)	78.6 (77.9-79.3)
	5 años	12.083	64.9 (64.3-65.6)	73.8 (73.0-74.7)
Encéfalo	1 año	2.594	47.5 (45.7-49.2)	47.7 (46.0-49.5)
	3 años	983	24.8 (23.2-26.6)	25.1 (23.4-26.8)
	5 años	380	20.5 (18.8-22.2)	20.8 (19.1-22.6)
Tiroides	1 año	1.159	91.0 (89.0-92.6)	92.0 (90.2-93.8)
	3 años	1.077	85.2 (82.9-87.1)	88.3 (86.0-90.6)
	5 años	862	80.9 (78.4-83.2)	86.1 (83.2-89.0)
Linfoma de Hodgkin	1 año	1.021	88.6 (86.6-90.3)	89.0 (87.2-90.9)
	3 años	912	80.9 (78.6-83.0)	82.4 (80.1-84.7)
	5 años	732	77.5 (75.0-79.8)	80.6 (77.8-83.4)
Linfoma no-Hodgkin	1 año	5.135	75.0 (73.8-76.2)	76.8 (75.6-78.0)
	3 años	3.891	62.6 (61.3-63.9)	67.0 (65.5-68.5)
	5 años	2.845	55.5 (54.1-56.9)	62.4 (60.6-64.1)
Mieloma múltiple	1 año	1.968	76.0 (74.1-77.7)	77.9 (76.0-79.7)
	3 años	1.426	54.3 (52.1-56.4)	58.0 (55.6-60.3)
	5 años	840	40.4 (38.0-42.7)	44.8 (42.1-47.5)
Leucemia linfoide aguda	1 año	188	66.0 (59.6-71.7)	66.4 (60.3-72.4)
	3 años	116	43.6 (36.4-50.5)	44.2 (37.1-51.3)
	5 años	65	39.9 (32.7-47.0)	41.1 (33.8-48.5)
Leucemia Linfoide Crónica	1 año	1.442	92.4 (91.1-93.5)	94.8 (93.6-96.1)
	3 años	1.292	80.5 (78.5-82.3)	87.5 (85.3-89.6)
	5 años	970	68.3 (65.8-70.7)	77.7 (74.6-80.7)

Tumor	Supervivencia a...	Número de casos	Supervivencia observada	Supervivencia neta
Leucemia Mieloide Aguda	1 año	1.192	40.5 (37.7-43.3)	41.1 (38.3-44.0)
	3 años	477	21.9 (19.5-24.3)	22.5 (20.1-25.0)
	5 años	239	18.3 (16.1-20.7)	19.2 (16.8-21.7)
Leucemia Mieloide Crónica	1 año	364	83.9 (79.4-87.5)	85.8 (81.6-90.0)
	3 años	316	69.8 (64.7-74.4)	74.4 (69.0-79.8)
	5 años	245	61.8 (56.3-66.9)	68.8 (62.4-75.1)
Leucemias, SAI y otras	1 año	624	69.0 (65.1-72.6)	70.9 (67.0-74.7)
	3 años	398	49.6 (45.3-53.6)	53.3 (48.9-57.7)
	5 años	224	41.6 (37.4-45.8)	45.9 (41.1-50.7)

Tabla 8. Supervivencia observada y neta (%) estandarizada por edad a 1, 3 y 5 años. Mujeres. España, 2008-2013

Tumor	Supervivencia a...	Número de casos	Supervivencia observada	Supervivencia neta
Total del cáncer, excepto piel no melanoma	1 año	122.148	76.3 (76.1-76.6)	77.4 (77.2-77.7)
	3 años	92.855	63.8 (63.6-64.1)	66.6 (66.3-66.9)
	5 años	67.499	57.4 (57.1-57.7)	61.7 (61.4-62.1)
Cavidad oral y faringe	1 año	1.723	78.1 (76.1-80.0)	79.4 (77.4-81.4)
	3 años	1.340	61.4 (59.0-63.7)	64.7 (62.2-67.2)
	5 años	919	52.8 (50.2-55.3)	57.2 (54.3-60.1)
Esófago	1 año	462	37.4 (32.8-41.9)	37.8 (33.3-42.4)
	3 años	162	18.2 (14.6-22.1)	18.7 (14.9-22.5)
	5 años	68	15.0 (11.6-18.8)	15.7 (12.1-19.4)
Estómago	1 año	3.789	52.5 (50.8-54.3)	53.2 (51.5-55.0)
	3 años	1.731	33.2 (31.4-34.9)	34.4 (32.6-36.2)
	5 años	924	28.4 (26.6-30.1)	30.3 (28.5-32.1)
Colon	1 año	12.270	80.2 (79.5-80.9)	81.4 (80.7-82.1)
	3 años	9.278	66.1 (65.2-67.0)	69.1 (68.2-70.0)
	5 años	6.474	58.8 (57.9-59.8)	63.9 (62.8-64.9)
Recto	1 año	5.100	82.3 (81.3-83.3)	83.6 (82.5-84.6)
	3 años	4.056	66.7 (65.4-68.0)	69.7 (68.3-71.0)
	5 años	2.793	58.1 (56.6-59.5)	62.7 (61.1-64.3)
Hígado	1 año	1.948	44.4 (41.8-47.0)	45.0 (42.4-47.6)
	3 años	740	23.0 (20.7-25.4)	23.6 (21.2-26.0)
	5 años	281	15.5 (13.3-17.8)	16.2 (13.9-18.4)
Vesícula y vías biliares	1 año	1.735	35.0 (32.6-37.5)	42.6 (39.6-45.6)
	3 años	577	20.2 (18.1-22.5)	26.2 (23.3-29.1)
	5 años	264	14.0 (12.0-16.2)	18.8 (15.9-21.7)
Páncreas	1 año	3.749	30.1 (28.4-31.8)	30.3 (28.6-32.0)
	3 años	849	12.9 (11.6-14.2)	13.2 (11.8-14.5)
	5 años	286	9.6 (8.3-10.9)	10.0 (8.7-11.3)
Laringe	1 año	352	84.8 (79.7-88.7)	85.8 (81.3-90.4)
	3 años	305	70.3 (64.3-75.5)	73.5 (67.4-79.6)
	5 años	221	60.5 (54.0-66.3)	66.1 (58.4-73.7)
Bronquios y pulmón	1 año	6.208	44.9 (43.6-46.1)	45.4 (44.1-46.7)
	3 años	2.828	23.1 (22.0-24.2)	23.9 (22.7-25.0)
	5 años	1.221	16.8 (15.8-17.8)	17.6 (16.5-18.7)

Tumor	Supervivencia a...	Número de casos	Supervivencia observada	Supervivencia neta
Melanoma cutáneo	1 año	3.473	95.9 (95.2-96.5)	96.9 (96.2-97.5)
	3 años	3.294	89.5 (88.5-90.4)	92.1 (91.1-93.2)
	5 años	2.639	84.6 (83.3-85.7)	88.9 (87.5-90.3)
Mesotelioma	1 año	156	52.4 (44.6-59.6)	52.9 (45.4-60.3)
	3 años	75	24.2 (17.7-31.3)	24.6 (17.9-31.2)
	5 años	26	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)
Mama	1 año	34.141	94.3 (94.0-94.6)	96.0 (95.7-96.3)
	3 años	32.583	85.5 (85.1-85.9)	90.1 (89.6-90.5)
	5 años	26.004	78.4 (77.8-78.9)	85.5 (84.8-86.2)
Cuello de útero	1 año	2.717	83.7 (82.2-85.1)	84.3 (82.8-85.7)
	3 años	2.300	69.4 (67.6-71.1)	70.7 (68.9-72.5)
	5 años	1.679	63.4 (61.4-65.2)	65.5 (63.4-67.5)
Cuerpo de útero	1 año	7.407	87.8 (87.1-88.5)	89.2 (88.4-89.9)
	3 años	6.537	75.2 (74.2-76.2)	78.5 (77.5-79.6)
	5 años	4.948	68.9 (67.8-69.9)	74.0 (72.7-75.3)
Ovario y anejos uterinos	1 año	4.141	69.7 (68.3-71.0)	70.4 (69.0-71.8)
	3 años	2.994	49.3 (47.8-50.8)	50.8 (49.2-52.4)
	5 años	1.911	38.9 (37.4-40.5)	40.9 (39.2-42.6)
Riñón	1 año	2.348	77.9 (76.3-79.4)	78.9 (77.3-80.6)
	3 años	1.787	67.6 (65.8-69.4)	70.2 (68.2-72.1)
	5 años	1.329	61.6 (59.6-63.6)	65.8 (63.6-68.0)
Vejiga urinaria	1 año	3.930	84.7 (83.6-85.7)	86.1 (85.1-87.2)
	3 años	3.157	75.4 (74.1-76.6)	79.2 (77.8-80.6)
	5 años	2.355	69.4 (67.9-70.8)	75.9 (74.2-77.6)
Encéfalo	1 año	2.073	50.4 (48.3-52.5)	50.6 (48.4-52.7)
	3 años	740	29.2 (27.1-31.3)	29.4 (27.2-31.5)
	5 años	322	24.0 (21.8-26.2)	24.2 (22.1-26.4)
Tiroides	1 año	4.132	94.0 (93.1-94.7)	94.5 (93.7-95.3)
	3 años	3.961	91.7 (90.7-92.6)	93.5 (92.5-94.5)
	5 años	3.373	89.6 (88.5-90.7)	93.1 (91.8-94.3)
Linfoma de Hodgkin	1 año	721	89.9 (87.7-91.7)	90.1 (88.1-92.1)
	3 años	647	83.7 (81.1-86.0)	84.4 (81.9-86.8)
	5 años	542	81.5 (78.7-83.9)	82.6 (79.9-85.3)
Linfoma no-Hodgkin	1 año	4.332	78.9 (77.8-80.0)	79.9 (78.8-81.1)
	3 años	3.342	68.9 (67.6-70.2)	71.5 (70.1-72.9)
	5 años	2.493	64.2 (62.7-65.6)	68.4 (66.8-70.0)
Mieloma múltiple	1 año	1.726	80.2 (78.2-81.9)	81.3 (79.5-83.2)
	3 años	1.307	60.8 (58.4-63.2)	63.1 (60.6-65.6)
	5 años	816	48.2 (45.6-50.9)	51.2 (48.4-54.0)
Leucemia linfoide aguda	1 año	145	59.5 (50.7-67.3)	59.8 (51.5-68.0)
	3 años	77	42.8 (33.9-51.4)	43.1 (34.3-51.8)
	5 años	46	39.6 (30.7-48.4)	40.1 (31.2-48.9)
Leucemia Linfoide Crónica	1 año	989	91.6 (90.0-93.0)	93.2 (91.7-94.8)
	3 años	864	82.1 (80.0-84.1)	86.0 (83.7-88.2)
	5 años	652	74.1 (71.3-76.6)	80.7 (77.7-83.7)

Tumor	Supervivencia a...	Número de casos	Supervivencia observada	Supervivencia neta
Leucemia Mieloide Aguda	1 año	1.022	44.6 (41.5-47.7)	45.0 (41.9-48.1)
	3 años	450	28.0 (25.2-30.9)	28.4 (25.5-31.3)
	5 años	255	24.3 (21.5-27.2)	24.9 (22.0-27.8)
Leucemia Mieloide Crónica	1 año	240	86.0 (81.1-89.7)	87.1 (82.7-91.4)
	3 años	208	76.4 (70.7-81.2)	79.7 (73.9-85.4)
	5 años	161	68.5 (62.1-74.1)	73.0 (66.1-80.0)
Leucemias, SAI y otras	1 año	373	64.0 (58.3-69.2)	64.9 (59.4-70.3)
	3 años	204	46.6 (40.5-52.4)	48.4 (42.4-54.5)
	5 años	127	39.6 (33.5-45.6)	41.9 (35.6-48.2)

La supervivencia disminuye al aumentar la edad al diagnóstico. En hombres la SN a 5 años fue de 74,6% en el grupo de 15 a 44 años, mientras que fue de 41,4% en el grupo de 75 a 99 años. En las mujeres estas cifras fueron 84,0% y 41,3%, respectivamente⁵.

CONCLUSIONES

A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer, los tumores malignos siguen siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad. Los sistemas de información del cáncer, y en concreto, los registros poblacionales de cáncer son una herramienta imprescindible para monitorizar su evolución. El envejecimiento de la población, particularmente importante en países como España, con baja natalidad y alta esperanza de vida, se traducirá en un importante aumento en el número de casos que el sistema sanitario tendrá que atender. En este contexto, la prevención primaria debe ser un objetivo irrenunciable en cualquier estrategia contra el cáncer.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M et al (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Accesible en: <https://gco.iarc.fr/today>, fecha de acceso: 15/01/2023.
2. European Network of Cancer Registries (ECNR). Accesible en: <https://encr.eu>
3. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Accesible en: <https://redecana.org/es/estadisticas-en-linea>, fecha de acceso: 15/01/2023
4. Centro Nacional de Epidemiología. Servidor ARIADNA. Accesible en: <http://ariadna.cne.isciii.es/>. fecha de acceso: 15/01/2023
5. Supervivencia de Cáncer en España, 2002-2013. Marcela Guevara, Amaia Molinuevo, Diego Salmerón, Rafael Marcos-Gragera, María Dolores Chirlaque, José Ramón Quirós, Araceli Alemán, Dolores Rojas, Consol Sabater, Matilde Chico, Rosario Jiménez, Arantza López de Munain, Visitación de Castro, María José Sánchez, Josefina Perucha, Carmen Sánchez-Contador, Jaume Galceran, Eva Ardanaz, Nerea Larrañaga. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). 2019. Accesible en: <https://redecana.org/es/proyectos/8/supervivencia-de-cancer-en-espana-2002-2013>, fecha de acceso: 5/03/2023

Capítulo 2

Estrategias preventivas; concepto de prevención Primaria, quimioprevención, prevención secundaria, terciaria y cuaternaria. Código Europeo contra el cáncer

Autores: **Rafael Morales Chamorro¹**, **Carmen Román Ortiz²**, **Raquel Serrano Blanch³**

1 Sección de Oncología médica. Hospital La Mancha Centro; 2 Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Servicio de Epidemiología Dirección General de Salud Pública de Castilla La Mancha; 3 Servicio de Oncología médica. Hospital Universitario Reina Sofía.

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).

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 sanitario.

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. Actividades preventivas

Existen cuatro tipos de atención clínica preventiva que pueden aplicarse a lo largo de la vida: asesoramiento conductual, inmunizaciones, exámenes de detección precoz y quimioprevención.

1.1.- Asesoramiento conductual o cambios en el estilo de vida

Se debe favorecer un estilo de vida saludable: consejos a los pacientes para seguir una dieta mediterránea, realizar ejercicio físico, no fumar, no beber alcohol y mantener sexuales seguras.

1.2.- Vacunación

Un calendario de vacunación es una secuencia cronológica de vacunas que se administran sistemáticamente a toda la población en un área geográfica determinada. El calendario de vacunación es una herramienta de salud pública que favorece a toda la población, tanto a las personas que se vacunan como a las que no se vacunan.

En los pacientes oncológicos la vacunación se ha convertido en una herramienta crucial en el cuidado integral del paciente para mejorar su calidad de vida y la supervivencia global. La inmunosupresión asociada con el cáncer y a sus tratamientos aumenta el riesgo de contraer infecciones, que pueden derivar en complicaciones graves e incluso mortales. Varios estudios han demostrado que la vacunación apropiada fortalece la respuesta inmunitaria en los pacientes oncológicos, reduciendo la incidencia de infecciones y mejorando su pronóstico a largo plazo⁴. Por lo tanto, la implementación de programas de vacunación efectivos y adaptados a las necesidades específicas de los pacientes con cáncer no solo es esencial para reducir la morbilidad y mortalidad, sino también para promover una mejor calidad de vida y un mayor bienestar general en este grupo de población vulnerable (tabla 2).

Tabla 2: Vacunas recomendadas en el paciente oncológico^{5, 6}

Vacunas	Recomendaciones
Gripe	1 dosis anual
Neumococo	1 dosis de VNC20
Herpes Zóster	2 dosis, 0-2 meses
Tétanos-Difteria	Si la última dosis de recuerdo >10 años: 1 dosis dTpa
Hepatitis B	Previa serología: 4 dosis, 0-1-2-6 meses
Triple vírica	Según serología / vacunación previa; pretratamiento
Varicela	Según serología / vacunación previa; pretratamiento
Otras vacunas	Haemophilus influenza b Meningitis Hepatitis A COVID-19 ...
VNC20: vacuna neumocócica conjugada 20valente dTpa: vacuna de difteria, tétanos, tosferina	

1.3.- Detección

La detección es la identificación de factores de riesgo o de enfermedades en fases asintomáticas. Las pruebas de detección forman parte de todas las actividades de prevención secundaria y algunas primarias y terciarias. Pueden iniciarse en el periodo prenatal y continúan durante toda la vida, como el cribado del cáncer de mama en mujeres.

1.4.- Quimioprevención

La quimioprevención es la indicación de medicamentos para prevenir enfermedades. Puede utilizarse en etapas tempranas de la vida, como la administración de folatos durante el embarazo para prevenir defectos del tubo neural en el feto y en adultos, como el tratamiento hormonal con tamoxifeno 20 mg en mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama.

2. Niveles de prevención

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.

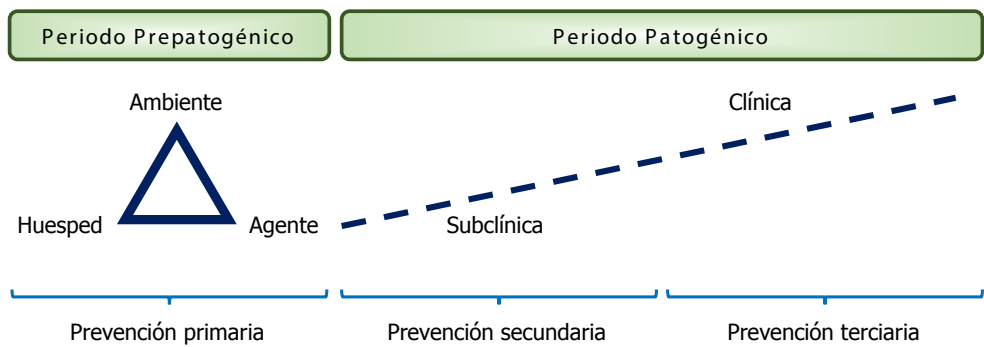
Cuanto antes se apliquen las medidas de intervención mejor puede ser el resultado en la prevención de la enfermedad o de sus secuelas.

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 cual es el ámbito de acción de cada nivel y las estrategias a utilizar (figura 1, 2):

- 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.

Figura 1: Historia natural de la enfermedad y sus niveles de prevención



2.1.- 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.

Un atributo especial de la prevención primaria es que involucra esfuerzos para favorecer la adopción de estilos de vida saludables, consiguiendo con una sola intervención prevenir múltiples enfermedades. Por ejemplo: abandonar el hábito tabáquico disminuye la incidencia de cáncer de pulmón y de enfermedades cardiovasculares.

La prevención primaria a nivel comunitario también es eficaz. Por ejemplo: la cloración y fluoración del suministro del agua. La prevención primaria engloba las acciones de promoción de la salud, prevención de la enfermedad y protección de la salud:

- 2.1.1.- 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.
- 2.1.2.- La protección específica de la salud, como por ejemplo la sanidad ambiental y la higiene alimentaria.
- 2.1.3.- La quimioprofilaxis, que consiste en la administración de fármacos para prevenir enfermedades. Como por ejemplo la administración de aspirina en personas diagnosticadas de síndrome de Lynch para prevenir el desarrollo de cáncer colorrectal.

2.2.- Prevención secundaria

La prevención secundaria detecta la enfermedad en su fase inicial cuando es asintomática y su tratamiento puede evitar la progresión. La prevención secundaria es un proceso en dos pasos, que incluye una prueba de detección y un diagnóstico y tratamiento. La mayor parte de la prevención secundaria se realiza en entornos clínicos (4). Por ejemplo: la prueba de Papanicolaou como método de prevención del cáncer de cuello uterino.

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 Carlson para justificar el screening de una patología⁷:

- 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 de la prueba realizado, el sobrediagnóstico o el diagnóstico de incidentalomas.

2.3.- Prevención terciaria

La prevención terciaria describe las actividades clínicas que previenen el deterioro o reducen las complicaciones después de que se haya declarado una enfermedad.

Las acciones de prevención terciaria están enfocadas a la recuperación de la enfermedad, a 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 identificación precoz de una recidiva tumoral mediante la determinación del marcador tumoral PSA en sangre periférica en los varones que han recibido radioterapia radical tras el diagnóstico de un adenocarcinoma de próstata en estadio inicial

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.

A medida que la práctica clínica ha involucrado la prevención, la distinción entre prevención primaria, prevención secundaria y prevención terciaria es más difusa. Históricamente se asumía que la prevención primaria consistía principalmente en el asesoramiento de hábitos de vida saludable y vacunas frente a enfermedades infecciosas. Actualmente la prevención primaria incluye la realización de cirugía profiláctica del cáncer de ovario en mujeres portadoras de mutación en los genes BRCA1 / BRCA2, o la mastectomía profiláctica, etc. Cada vez más, los factores de riesgo se tratan como si fueran enfermedades: baja densidad mineral ósea, hipertensión, hiperlipidemia, obesidad, etc. El tratamiento de factores de riesgo como enfermedad amplía la definición de prevención secundaria al dominio de la prevención primaria tradicional.

Las exploraciones complementarias utilizadas para la prevención primaria, la prevención secundaria, la prevención terciaria y el diagnóstico suelen ser idénticas. Así, por ejemplo: una colonoscopia puede utilizarse para objetivar un cáncer de colon en un paciente con rectorragia (diagnóstico), identificar y extirpar un pólipo colónico adenomatoso en un paciente con antecedentes familiares de 1º grado de cáncer de colon (prevención primaria), para diagnosticar un cáncer de colon en un paciente con un test de sangre oculta en heces positiva en el cribado poblacional del cáncer de colon (prevención secundaria), o para verificar la recurrencia de un cáncer de colon en un paciente previamente diagnosticado de carcinoma colorrectal (prevención terciaria).

El riesgo subyacente de ciertos problemas de salud suele ser mayor en personas enfermas que en personas sanas. Por ello, la misma prueba se comporta de diferente manera según el nivel de prevención. Así mismo, la relación riesgo / beneficio es diferente según el nivel de prevención en el que nos encontremos. Así, por ejemplo, los resultados falsos positivos y el sobrediagnóstico son importantes en personas sanas sometidas a un programa de prevención secundaria, pero son menos importantes en aquellas personas con la enfermedad diagnosticada.

2.4.- Prevención cuaternaria

Todo acto médico es capaz de generar daño. Alguno 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 de evitar, ya que no existe un beneficio que lo justifique.

En 2003, la World Organization of Family Doctors (WONCA), impulsada por el fuerte interés en prevenir estos daños iatrogénicos, definió la prevención cuaternaria como “la acción tomada para identificar al paciente en riesgo de sobremedicalización, para protegerlo de una nueva invasión médica, y sugerirle intervenciones que sean éticamente aceptables”⁸.

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 innecesaria frente al virus del papiloma humano (HPV). Se reduce el daño limitando el impacto perjudicial de alguna actuación, por ejemplo: empleando protectores de tejido sano u órganos críticos durante la administración de radioterapia. Se palia el daño reparando la salud deteriorada como consecuencia de una actividad médica, por ejemplo: pautando un tratamiento hormonal sustitutivo en aquellas mujeres premenopáusicas portadoras de mutación en el gen BRCA1 e intervenidas mediante salpingooforectomía bilateral profiláctica del cáncer de ovario.

Figura 2: Las actividades preventivas se pueden clasificar en 4 niveles:

	Actividades	Objetivos
Prevención 1ª	○ Promoción y Educación Sanitaria ○ Protección de la Salud	○ Disminuir la Incidencia de las Enfermedades
Prevención 2ª	○ Diagnóstico Precoz y Tratamiento Oportuno ○ Limitación del Daño	○ Reducir la Prevalencia de la Enfermedad
Prevención 3ª	○ Tratamiento para la Prevención de Secuelas ○ Rehabilitación Física, Ocupacional y Psicológica	○ Mejorar la Calidad de Vida de las Personas Enfermas
Prevención 4ª	○ Concienciar del Potencial Dañino de la Práctica Médica	○ Evitar el Perjuicio Provocado por Intervenciones Médicas

3. Evidencia sobre las intervenciones preventivas

Todas las acciones de promoción y prevención de la salud deben contar con el respaldo de la evidencia científica⁹. 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”¹⁰. *itemData":{"ISBN":"1469826259","abstract":"5th ed. Now in its fifth edition, Clinical epidemiology:the essentials is a comprehensive, concise, and clinically oriented introduction to the subject of epidemiology. Written by expert educators, this text introduces students to the principles of evidence-based medicine that will help them develop and apply methods of clinical observation in order to form accurate conclusions. The Fifth Edition includes more complete coverage of systematic reviews and knowledge management, as well as other key topics such as abnormality, diagnosis, frequency and risk, prognosis, treatment, prevention, chance, studying cases and cause. Frequency*

- **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 de los riesgos 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 población¹¹.

4. Código Europeo Contra el Cáncer

El cáncer, como la mayoría de las enfermedades crónicas, tiene una etiología multicausal: estilo de vida, factores ambientales y determinantes sociales juegan un papel fundamental en la salud. Por ello, las estrategias para mejorar la salud de la población están basadas en la prevención y el desarrollo de políticas intersectoriales saludables. Desde diversas instituciones, como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Europea (UE), han partido iniciativas que consideran la prevención como la estrategia de elección para la lucha contra el cáncer.

Las estrategias de prevención del cáncer se basan en disminuir los factores de riesgo (prevención primaria) y en el diagnóstico precoz del cáncer (prevención secundaria).

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^{12,13} advances in cancer treatment have not been as effective as those for other chronic diseases; effective screening methods are available for only a few cancers. Primary prevention through lifestyle and environmental interventions remains the main way to reduce the burden of cancers. In this report, we estimate mortality from 12 types of cancer attributable to nine risk factors in seven World Bank regions for 2001. Methods: We analysed data from the Comparative Risk Assessment project and from new sources to assess exposure to risk factors and relative risk by age, sex, and region. We applied population attributable fractions for individual and multiple risk factors to site-specific cancer mortality from WHO. Findings: Of the 7 million deaths from cancer worldwide in 2001, an estimated 2·43 million (35%.

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 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 cáncer¹⁴ (tabla 3).

4.1.- 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 fumador¹⁵.

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 es 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 faringe¹⁵.



4.2.- 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 cáncer de próstata. Entre un 4% y un 38% de estos tumores son atribuibles al sobrepeso¹⁶. 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 (¹⁷). 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 tumores¹⁸.

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 prescindiendo de la carne procesada.

4.3.- 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 etanol¹⁹.

4.4.- 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 escamoso²⁰.

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 otros²¹.

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 radón²² and this can lead to chemical changes, including DNA damage in cells. Key evidence for the carcinogenicity of ionising radiation comes from: follow-up studies of the survivors of the atomic bombings in Japan; other epidemiological studies of groups that have been exposed to radiation from medical, occupational or environmental sources; experimental animal studies; and studies of cellular responses to radiation. Considering exposure to environmental ionising radiation, inhalation of naturally occurring radon is the major source of radiation in the population – in doses orders of magnitude higher than those from nuclear power production or nuclear fallout. Indoor exposure to radon and its decay products is an important cause of lung cancer; radon may cause approximately one in ten lung cancers in Europe. Exposures to radon in buildings can be reduced via a three-step process of identifying those with potentially elevated radon levels, measuring radon levels, and reducing exposure by installation of remediation systems. In the 4th Edition of the European Code against Cancer it is therefore recommended to: “Find out if you are exposed to radiation from naturally high radon levels in your home. Take action to reduce high radon levels”. Non-ionising types of radiation (those with insufficient energy to ionise molecules.

4.5.- 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 metabólico²³ "itemData": {"DOI": "10.1016/j.canep.2014.12.007", "ISSN": "18777821", "abstract": "Breast cancer is the most frequent cancer in women, and incidence rates have been rising in European Union (EU).

4.6.- 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 ellos²⁴.

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

4.7.- 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 2006²⁵.

4.8.- 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.

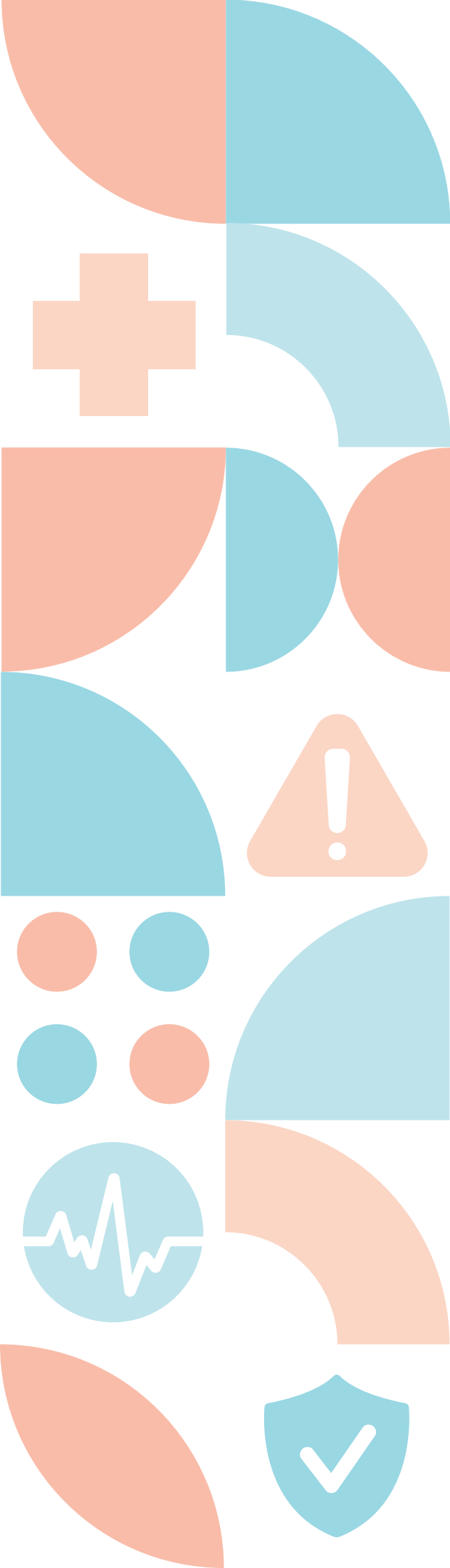


Tabla 3: Código Europeo Contra el Cáncer²⁶:

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 (los recién nacidos) - El virus del papiloma humano (las niñas)
Participe en programas organizados de cribado de cáncer: - Colorrectal (mujeres y hombres) - Mama (mujeres) - Cervicouterino (mujeres)

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Promoción de la Salud Glosario. Organ Mund 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. Ward EM, Flowers CR, Gansler T, Omer SB, Bednarczyk RA. The importance of immunization in cancer prevention, treatment, and survivorship. *CA Cancer J Clin.* 2017 Sep;67(5):398–410.
5. Sociedad Española de Oncología Médica. 2023 [cited 2024 Sep 24]. SEOM presenta recomendaciones actualizadas de vacunación en el paciente oncológico. Available from: <https://seom.org/otros-servicios/noticias/209934-seom-presenta-recomendaciones-actualizadas-de-vacunacion-en-el-paciente-oncologico>
6. Ministerio de Sanidad - Áreas - Promoción de la salud y prevención - Vacunas y programas de vacunación - Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones [Internet]. [cited 2024 Sep 24]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/Vac_GruposRiesgo_todasEdades.htm
7. 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.
8. Bentzen N. WONCA dictionary of general/family practice. Wonca International Classification Committee; 2004.
9. Harris R. Overview of screening: Where we are and where we may be headed. Vol. 33, *Epidemiologic Reviews*. 2011. p. 1–6.
10. Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. *Clinical epidemiology : the essentials*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 255 p.
11. Friedman GD, Collen MF, Fireman BH. Multiphasic Health Checkup Evaluation: A 16-year follow-up. *J Chronic Dis.* 1986;39(6):453–63.
12. 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.
13. 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.* 2011 Dec 6;105(Suppl 2):S77–81.
14. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital Health Stat* 13. 2011;(169):1–38.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Norat T, Scoccianti C, Boutron-Ruault MC, Anderson A, Berrino F, Cecchini M, et al. European Code Against Cancer 4th edition: diet and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39:s56–66.
19. Scoccianti C, Cecchini M, Anderson AS, Berrino F, Boutron-Ruault MC, Espina C, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Alcohol drinking and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39:S67–74.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. WHO. Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer. 2016 [cited 2017 May 8]. Código Europeo contra el Cáncer. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC). Comisión Europea: Doce formas de reducir el riesgo de cáncer. Available from: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/>



PREVENCIÓN PRIMARIA: FACTORES DE RIESGO EN CÁNCER

Capítulo **3****Tabaquismo**Autores: **Diego Márquez-Medina¹**, **Sara Campos-Ramírez²**, **Luna Monreal-Cepeda²**¹Facultativo especialista; ² Médico interno residente. Servicio de Oncología Médica. H. U. Miguel Servet de Zaragoza**1. Concepto de tabaquismo**

Entendemos por tabaquismo el consumo de productos derivados del tabaco (*Nicotiana tabacum*) por vía inhalada, nasal, oral o cutánea y la adicción a la nicotina —un potente alcaloide psicoactivo— que contiene.

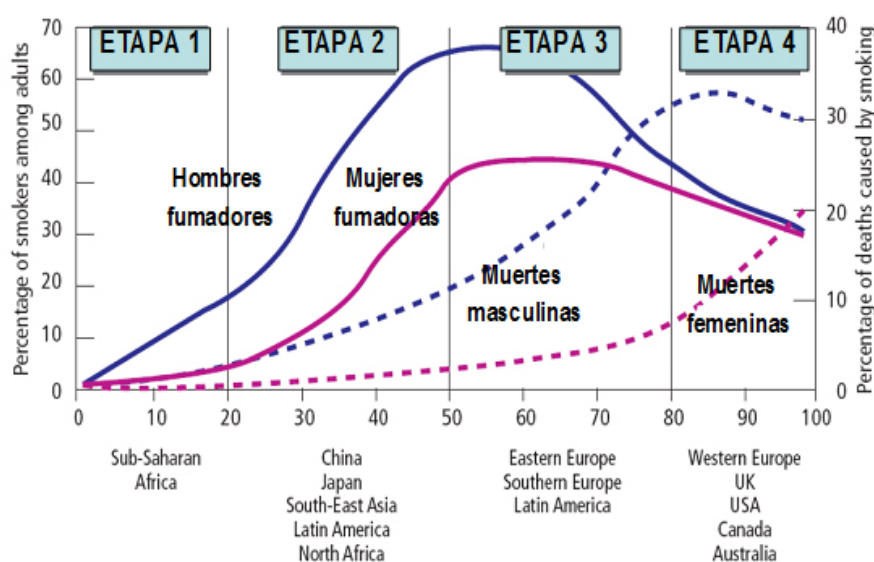
Su consumo se originó en Sudamérica, siglos antes de nuestra era, y viajó a Europa a partir del Descubrimiento. No obstante, solo se convirtió en un “hábito epidémico” a partir de su producción masiva durante la Revolución Industrial y su libre distribución en la I Guerra Mundial. A partir de ahí, los medios popularizaron su consumo extendiendo la “pandemia” y, hoy, el tabaquismo es considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la principal causa de muerte evitable en el mundo, ya que origina o empeora múltiples enfermedades cardiovasculares, respiratorias, degenerativas y tumorales^{1, 2}. De ahí que las políticas de prevención anti-tabaco se hayan convertido en una prioridad para los sistemas de salud^{1, 2}.

2. Epidemiología

El cigarrillo es la forma más común de consumo de tabaco y su venta, salvo excepciones, 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. Conforme se limita su venta y consumo, el número de fumadores se estanca y, posteriormente, se reduce, con un desfase de 15-30 años en las curvas de tabaquismo femenino. Por desgracia, a la vez, aumenta, primero en hombres y luego en mujeres, la prevalencia de tabaquismo en países menos desarrollados, hacia los que 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), iniciándose más de la mitad en la adolescencia (80% en países en desarrollo). De modo que prevenir el consumo de tabaco en mujeres y menores de países menos desarrollados es clave para frenar la epidemia. Europa, con un 18%, mantiene aún las cifras más altas en el mundo de tabaquismo femenino¹⁻⁴.

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





Se estima que el tabaco ocasiona seis millones de muertes anuales en el mundo y que estas aumentarán a ocho millones en 2030 y a más de mil millones a finales del siglo XXI, siendo un factor de riesgo asociado a siete de las ocho principales causas de muerte. La mitad de los fumadores morirá por culpa del tabaquismo entre los 35 y 69 años, reduciéndose 2-3 años su expectativa de vida si fuman 10 cigarrillos/día, 5-7 años si 20 cigarrillos/día y 8-10 años si 40 cigarrillos/día.

En España, el último análisis de mortalidad atribuida al consumo de tabaco realizado 2016, estimó que originaría 56.122 muertes en mayores de 34 años, el 13.7% de la mortalidad total de ese año, lo cual supone una cifra mayor que la obtenida sumando los accidentes de tráfico al consumo de todas las drogas ilegales juntas³⁻⁶.

La Encuesta sobre el alcohol, el tabaco y otras drogas en España (EDADES) del año 2017 alerta de un posible repunte del consumo diario de tabaco en varones de 15-34 años y mujeres de 35-64 años. Una población, la de fumadores de 35 a 64 años, en la que centrar programas de salud, ya que, pese a su alta dependencia de la nicotina, son conscientes del riesgo de su conducta y el 67.8% de ellos ha realizado al lo menos un intento serio para dejar el tabaco^{7, 8}.

Pocos datos maduros tenemos respecto al impacto en el tabaquismo de la pandemia SARS-CoV-2, aunque la mayoría de países están comunicando variaciones en el hábito de consumo durante este periodo. En España, un estudio entrado en La Rioja y Murcia muestra una reducción del 6.73% en el número de fumadores diarios y del 61.83% en la exposición al humo ambiental doméstico durante el confinamiento⁹.

3. Composición y formulaciones del tabaco. Tabaquismo pasivo

Aunque todas las formulaciones y tipos de tipos de administración tabáquica son perjudiciales, su consumo en forma de cigarrillos es el más frecuente y nocivo por incluir humo numerosos tóxicos y carcinógenos que actúan a nivel pulmonar y sistémico: nicotina —un alcaloide muy adictivo, componente natural del tabaco—, monóxido de carbono, alquitrán, sulfatos, sustancias radioactivas, irritantes y carcinógenos como las aminas e 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 regulaciones se centran en las emisiones e ingredientes¹⁻¹⁰.

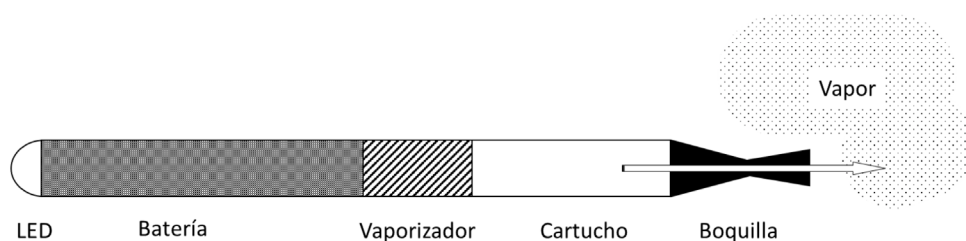
El monóxido de carbono y ciertos gases irritantes como el formaldehído, acroleína, acetaldehído y ácido cianhídrico son carcinogénicos, al originar una hipoxia tisular con formación de radicales libres., mientras que los hidrocarburos aromáticos policíclicos como el benzopireno y las nitrosaminas son carcinogénicos directos, igual que ciertos metales y elementos radioactivos del humo, que impiden los mecanismos de reparación del ADN¹¹.

La nicotina no es carcinogénica por sí misma, pero favorece la adicción, especialmente en sujetos con variantes del citocromo P450, que la metabolizan con más rapidez. Tampoco ha conseguido confirmarse un mayor efecto carcinogénico del cigarrillo mentolado, aunque se ha demostrado que este tipo de cigarrillos refuerzan la dependencia a la nicotina y actúan de “puerta de entrada” al tabaquismo y otros consumos tóxicos entre niños, adolescentes y jóvenes¹².

Los cigarrillos electrónicos¹³, referidos como una alternativa a los convencionales y lanzados al mercado en 2003, se componen de una batería, un cartucho 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 vapear (Figura 2).

Sin embargo y aunque carece de alquitrán o monóxido de carbono, este vapor no es inocuo. Produce los efectos tóxicos de la nicotina y contiene numerosos carcinógenos que provocan alteraciones similares a las del tabaco y afectan 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 sin humo”, referido al consumo de tabaco no quemado inhalado, masticado o sublingual (*snus*) contiene diversos carcinógenos que, junto a la irritación local crónica que producen, aumentan la frecuencia de tumores de boca, cabeza y cuello, esófago, faringe y páncreas⁶.

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

Aparte del cáncer, el mayor riesgo de muerte entre fumadores se asocia al desarrollo de patologías cardiovasculares, respiratorias y degenerativas¹⁻⁶:

a) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: originada por tabaquismo en un 90% de los casos. Casi desde el inicio del hábito regular, los fumadores presentan alteraciones inflamatorias de las pequeñas vías respiratorias, reversibles si se abandona el consumo, pero que al cronificarse producen una inflamación que inhibe la capacidad de reparación pulmonar y que, pasados 20 años, se vuelven irreversibles y progresan en función de la intensidad y duración del hábito.

b) Enfermedades cardiovasculares: Los consumidores de cigarrillos tienen más probabilidad de presentar aterosclerosis de grandes y de pequeños vasos, en cuyo desarrollo participan: la disfunción endotelial, que reduciendo la disponibilidad de ácido nítrico y aumenta la presencia de radicales libres de estrés oxidativo, la expresión de citocinas pro-inflamatorias y la adhesión/agregación celular a la pared; el efecto protrombótico, por liberación endotelial de sustancias coagulantes y reducción de anticoagulantes, que origina la activación plaquetaria y la producción de trombos; la inflamación crónica sistémica, que eleva leucocitos y neutrófilos y los niveles de proteína C reactiva, interleukina-6 o fibrinógeno.

Todos estos fenómenos producen un deterioro sistémico de la irrigación, traducido que 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 cataratas y de degeneración macular neovascular y atrófica, acelera la menopausia precoz y la osteoporosis, deteriora la función inmune, incrementa la incidencia de gastritis, esofagitis por reflujo y úlcera gastroduodenal, deshidrata y produce arrugas y envejecimiento de la piel.

Los principales efectos nocivos del tabaco a nivel sistémico se resumen en la **tabla 1**.

Alteraciones debidas a la nicotina	
Aparato circulatorio	↑ presión sanguínea, y vasoconstricción a nivel de pequeños vasos periféricos, lo que implica menor aporte sanguíneo.
Digestivo	↓ peristaltismo gástrico, y ↑ de las secreciones ácidas del estómago. Suprime la liberación de insulina del páncreas.
Sistema respiratorio	↑ la frecuencia respiratoria hace que se reduzca la función inmunitaria del pulmón, lo que favorece la aparición de infecciones.
Perfil lipídico	↑ LDL, VLDL y ↓ HDL. Esto favorece la formación de placas de ateroma.
Coagulación	↑ recuento y tamaño celular, ↓ en la capacidad de deformación, que junto a la ↓ en la síntesis de prostaglandinas, además de estimular la producción de tromboxano, trombina y fibrinógeno explican su efecto trombótico.
Alteraciones debidas a otros tóxicos	
Formaldehído	Irritante de la piel, ojos y vías respiratorias, además de cancerígeno.
NO ₂	Exposiciones crónicas a concentraciones bajas de NO ₂ favorece la aparición de infecciones pulmonares
Acroleína	Tiene efectos tóxicos importantes, como edema agudo de pulmón, excitabilidad miocárdica, crisis hipertensivas
Ácido cianhídrico	A bajas concentraciones produce irritaciones de ojos y mucosas de vías respiratorias superiores. A mayores concentraciones afectan al aparato respiratorio y al sistema nervioso

5. Tabaco y cáncer

El tabaco origina el 20-30% de las muertes por cáncer en el mundo, siendo su factor exógeno de riesgo más importante y primera causa aislada de morbi-mortalidad evitable.

Todas las presentaciones del tabaco exponen a carcinógenos cuyo impacto depende de la cantidad consumida y del tiempo de contacto, influidas a su vez por la edad de inicio en el hábito, grado de inhalación, tipo de tabaco, forma de fumar, cantidad de alquitrán y nicotina o uso de filtro en el cigarrillo. Aparte de estos factores exógenos, el desarrollo de tumores también dependen de la susceptibilidad individual y del tejido, como atestigua o la predisposición femenina a padecer cáncer de pulmón al verse sometidas a tabaquismo pasivo. Y, de manera inversa, el riesgo a padecer cáncer disminuye al dejar de fumar, especialmente tras los cinco primeros años.

Se ha relacionado con el consumo de tabaco el desarrollo de cánceres de pulmón, cavidad oral, laringe, faringe, esófago, estómago, hígado, páncreas, riñón, uréter, colon, recto, vejiga, cuello uterino, leucemias, hepatoblastoma y leucemia infantil^{1-5,10}.

a) Cáncer de pulmón: Fumar aumenta el riesgo de padecer cáncer de pulmón de cualquier histología, estando implicado en el desarrollo del 87-91% de los casos en el varón y del 57-86% en la mujer.

El abandono del hábito antes de los 30 años evita el 90% de su mortalidad, aumentando el riesgo por cada año que se mantiene el consumo. Así, en el varón, el riesgo de morir por cáncer de pulmón a los 75 años asciende de un 2% si se abandona el hábito antes de los 40 años a un 16% si se continua fumando al llegar a esa edad.

La mujer presenta una predisposición natural a desarrollar cánceres de pulmón de extirpe no escamosa.

b) Cáncer de cabeza y cuello: El de cavidad oral es la 8ª causa de mortalidad por cáncer en el mundo, con 73000 casos nuevos anuales en Europa que producen una mortalidad de 28200 habitantes, siendo la histología más frecuente la escamosa, con tumores que 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 de su desarrollo un 3.4%, al tiempo que el consumo de alcohol lo amplifica, aumentando la permeabilidad mucosa a los carcinógenos, su solubilidad, produciendo acetaldehído, induciendo a los citocromos CYP2E1, 3A4 y 1A2 (que elevan y activan los metabolitos tóxicos) y reduciendo la degradación de tóxicos. Suspender ambos consumos descendería el 50% de los cánceres de cabeza y cuello a cinco años y casi igualaría el riesgo de padecerlo con 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 hábitotabáquico 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 factores dietéticos también participan en su desarrollo.

6. Principales campañas contra el tabaco

El tabaquismo supone un problema de tal magnitud que la propia OMS cuenta con una Unidad Sin Tabaco dentro de su Departamento de Promoción de la Salud, dedicada a disminuir su consumo en el mundo.

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 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”, y el tabaquismo ya es reconocido como un trastorno mental y del comportamiento en la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS¹⁵.

Reducir el tabaquismo es una actividad preventiva fundamental, de elevado coste/efectividad y basada en un marco ético subyacente que reconoce los derechos de las personas a la vida, la salud y la libertad, debiéndose intervenir también sobre pacientes no motivados aún para dejar de fumar.

Las campañas anti-tabaco deben abordar tres aspectos fundamentales: evitar el inicio del hábito, especialmente entre jóvenes y adolescentes, facilitar su abandono y abstinencia y proteger a los no fumadores del humo del tabaco. Y, para garantizar el máximo impacto de estas medidas, necesitamos considerar necesidades poblacionales específicas, los motivos que llevan a iniciar y continuar el consumo y las intervenciones más efectivas para su abandono. Por ejemplo, con políticas enfocadas a menores y mujeres, objetivo de la industria tabacalera en países en desarrollo.

Las medidas diseñadas para disminuir el tabaquismo incluyen acciones informativas, sanitarias y administrativas, y pueden establecerse desde un punto de vista individual o colectivo, de mayor impacto¹⁶.

En ocasiones, estas acciones pueden proceder de organismos internacionales como la OMS, con diversas campañas anuales y una Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible, que insta a priorizar los esfuerzos para reducir el consumo de tabaco. Además, muchos gobiernos se han sumado a estas iniciativas, prohibiendo fumar en espacios públicos, eliminando la publicidad del tabaco, etiquetando sus productos con advertencias sanitarias e imágenes explícitas o incrementando su coste e impuestos. Sin embargo, aún queda mucho por hacer en este sentido y los expertos reclaman un abordaje más tajante o la dedicación exclusiva de la ganancia estatal del consumo a proyectos sanitarios globales y de deshabituación.

A la lucha contra el tabaquismo se han sumado iniciativas privadas, de organizaciones sin ánimo de lucro y de profesionales, coordinados o no con los servicios públicos, que están virando hacia la promoción de la salud como un objetivo fundamental. En este sentido y formado en deshabituación, el papel del médico es fundamental pues, aunque existe un alto porcentaje de fumadores que intentan abandonar el hábito, solo el 3-5% lo consigue sin ayuda¹⁷.

En primer lugar, el facultativo debe informar al paciente de todos los aspectos nocivos del consumo de tabaco y motivarle para su abandono. Las principales guías recomiendan al menos una intervención mínima como esta en todos los fumadores, por su alto impacto poblacional y mínimo coste, siguiendo el esquema de las 5 “A”: averiguar, aconsejar, apreciar, ayudar, acordar. A continuación, se debe realizar un adecuado diagnóstico del tabaquismo, identificando la fase de abandono en la que el paciente se encuentra (precontemplación, contemplación, preparación, acción o mantenimiento) y realizando una historia clínica general que detalle la presencia de enfermedades psiquiátricas, síntomas relacionados con la exposición al tabaco, tratamientos previos, exploración física e historial de tabaquismo (antecedentes, grado, tipo de tabaco consumido, características del fumador, intentos previos de abandono y recaídas y ambiente socio-laboral).



En este abordaje, es útil emplear cuestionarios que midan la motivación (como la escala visual analógica o Test de Richmond), la dependencia física (Test de Fagerström, HSI), la dependencia psicosocial y conductual (Test de Glover Nilsson, Test de la Unidad del Instituto de Salud Pública de Madrid), la autoestima, el estado de ánimo y la autoeficacia (Escala Visual Analógica de Autoeficiencia), así como analizar las razones por las que el paciente quiere dejar de fumar¹⁸. Al final de la entrevista motivacional, el sanitario debería desarrollar las habilidades del paciente para replantearse su conducta, siguiendo las 5 "R": relevancia, riesgo, recompensa, resistencia, repetición.

Esta estrategia aumenta las tasas de abandono en pacientes no motivados en un 30%, pero no debe enfocarse como una imposición, sino como un consenso con objetivos reales y alcanzables, donde el fumador debe ser consciente de que la recaída forma parte del proceso, que requerirá un seguimiento acompañado y una reevaluación del síndrome de abstinencia y sus distintas fases (Cuestionario MNWS, Análisis del Craving).

En pacientes sin autoeficacia suficiente como para abandonar el hábito, se puede intentar una disminución progresiva de su consumo.

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. Aún así, esta debería ser un objetivo asistencial prioritario lo más precoz posible, ya que si se consigue antes de los 40 años puede reducir el riesgo de muerte casi en un 90%.

Ciertos tratamientos farmacológicos pueden aumentar la rentabilidad de los abandonos tabáquicos y deben ser ofrecidos a todo fumador que desee intentar dejar de fumar, si no existe contraindicación formal para el mismo. Con ello, se alivia el síndrome de abstinencia, principal causa de recaída en los primeros meses.

La Terapia Sustitutiva con Nicotina fue el primer tratamiento aprobado para la deshabituación tabáquica y con el que se tiene mayor experiencia¹⁹. Consiste en la administración de suficiente nicotina como para paliar el síndrome de abstinencia, pero sin crear dependencia, en formulaciones de acción rápida como mantenida, que se pueden combinar para conseguir una mayor eficacia. Su dosis se calcula acorde a la dependencia del sujeto, realizando descensos progresivos hasta retirarla y consigue triplicar las tasas de abandono, con un buen perfil de tolerancia y seguridad²⁰.

La vareniclina fue el primer fármaco diseñado específicamente para la deshabituación tabáquica, siendo un agonista parcial de los receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ que reduce el síndrome de abstinencia y la recompensa asociada al consumo. Es bastante seguro y también consigue triplicar las tasas de abandono. Se recomienda administrarlo durante unas doce 12 semanas, aunque puede resultar necesario prolongarlo en fumadores severos²¹.

El bupropion es un antidepresivo monocíclico, antagonista de los receptores nicotínicos, que actúa como inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina. En deshabituación, se utiliza entre 7-9 semanas, pero se encuentra limitado por las múltiples interacciones en la metabolización hepática, así como sus efectos secundarios. Duplica las tasas de abstinencia respecto a placebo, pero estas pueden mejorar en combinación con nicotina.

Otras opciones, como la amitriptilina y clonidina, eficaces frente a placebo, son menos utilizados debido a sus efectos secundarios.

Sea como sea, todos estos fármacos aumentan su eficacia con una intervención multicomponente y asesoramiento especializado, ya sea grupal o individual, y con un seguimiento del proceso para mantener el abandono y atajar la recaída, si ocurriese.

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 la abstinencia del fumador activo.



9. Lecturas recomendadas

1. Leon 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, BorehamJ, 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. Pérez-Ríos M, Fernández E, López MJ. Smoking-Associated Mortality in Spain: Quo Vadis? *Arch Bronconeumol.* 2021; 57 (8): 515-6.
7. Organización Mundial de la Salud. Tabaco: datos y cifras. May 22. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
8. Rábade Castedo C, de Granda-Orive JI, González-Barcala FJ. Increased Prevalence of Smoking: What is Causing it and How Should we Intervene? *Arch Bronconeumol.* 2019; 55 (11): 557-8.
9. Rebollar Álvarez A, Nuez Vicente C, Lozano Polo A, et al. Consumo de tabaco en España durante el estado de alarma por COVID-19: resultados de una evaluación a través de redes sociales. *Rev Esp Salud Publica.* 2021; 16: 95:e202103049.
10. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-Year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368: 351-64.
11. Martín Ruiz A, Rodríguez Gómez I, et al. Efectos tóxicos del tabaco. *Revista de Toxicología.* 2004; 21 (2-3); 64-71.
12. Blot WJ, Cohen SS, Aldrich M, et al. Lung cancer risk among smokers of menthol cigarettes. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103 (10): 810-6.
13. Bracken-Clarke D, Kapoor D, Baird AM, et al, Finn SP. Vaping and lung cancer -A review of current data and recommendations. *Lung Cancer.* 2021; 153: 11-20.
14. 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.
15. Camaralles Guillem F, Salvador Llivina T, Ramón Torell JM, et al. Consenso sobre la atención sanitaria del tabaquismo en España. *Rev Esp Salud Pública* 2009; 83: 175-200.
16. Vineis P, Wild CP. Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet* 2014; 383; 549-57.
17. Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction.* 2004; 99: 29-38.
18. Ramos Pinedo A, Prieto Gómez E. Estudio clínico del fumador En: Tratado de tabaquismo Jiménez Ruiz CA. Fagerström KO. Madrid 3ª Edición. 2011; 295-308.
19. Moore D, Aveyard P, Connock M, et al. Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009; 338:b1024.
20. Shiffman S, Ferguson SG. Nicotine patch therapy prior to quitting smoking: a meta-analysis. *Addiction.* 2008; 103 (4): 557-63.
21. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 296: 64-71.
22. Jays JT, Hurt RD, Rigotti NA, et al. Sustained-released bupropion form pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001; 133: 423-33.

Capítulo **4****Consumo de alcohol**

Autores: **Esther García Asencio**¹, **Iris María García Asencio**²

1 Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe (Valencia); 2 Médico Interno Residente. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Castellón

1. INTRODUCCIÓN

La evidencia científica que apoya la relación causal entre el alcohol y cáncer es cada vez más robusta tanto desde el punto de vista epidemiológico como biológico a través de las investigaciones que muestran daños irreversibles en el ADN relacionados con su consumo.

Se ha establecido una asociación causal entre el consumo de alcohol y los cánceres de la cavidad oral, la faringe, laringe, el esófago, el hígado, el colon, el recto y además en las mujeres, la mama. También se sospecha una asociación para los cánceres del páncreas y el pulmón. La evidencia sugiere que el efecto del alcohol está modulado por polimorfismos en genes que codifican enzimas para el metabolismo del etanol (por ejemplo, deshidrogenasas de alcohol, deshidrogenasas de aldehído y citocromo P450 2E1), el metabolismo del folato y la reparación del ADN.

Esta evidencia ha incluido en el nivel más de alto (grupo 1) de la clasificación de los agentes carcinógenos para el hombre al mismo nivel que el tabaco.

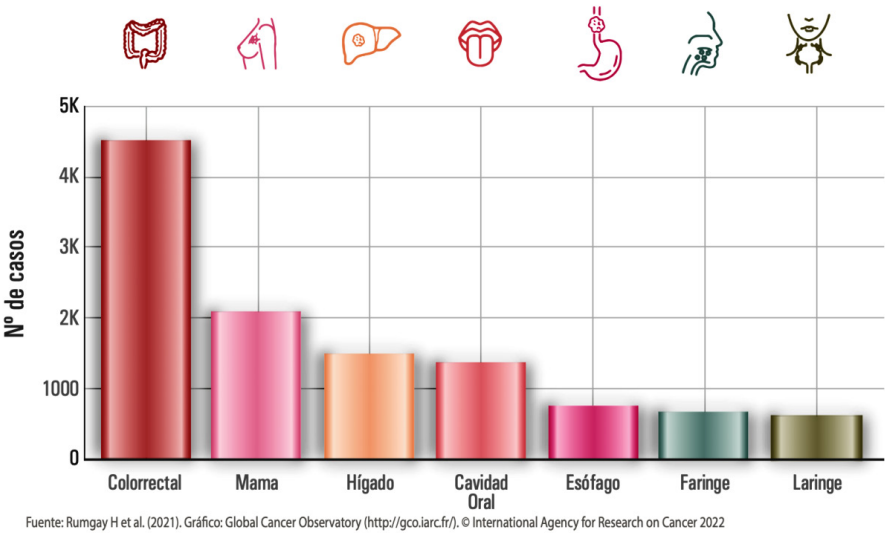
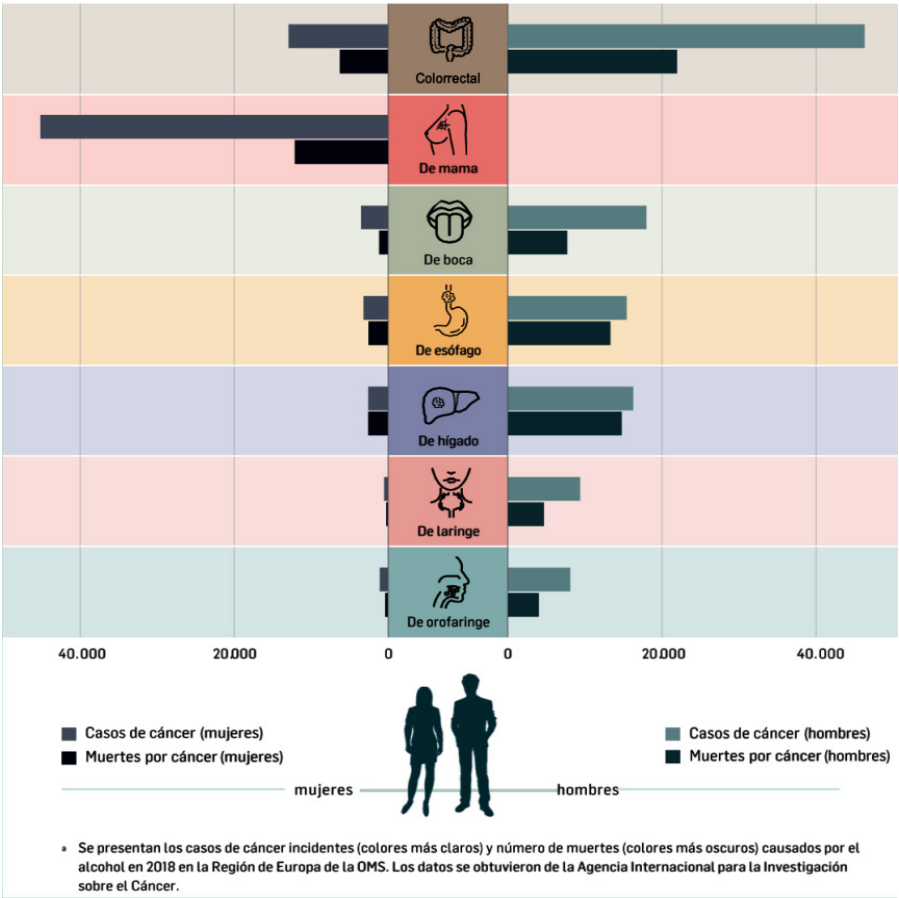
El consumo de alcohol está aumentando en muchos países y es una causa importante de cáncer en todo el mundo. En 2020, la IARC (Agencia Internacional por la Investigación del Cáncer), realizó un informe sobre la asociación entre el alcohol y cáncer en Europa, la región con el consumo de alcohol más elevado del mundo. Se estima que unos 3 millones de muertes anuales son atribuibles al consumo de alcohol, de las cuales 92.000 fueron por cáncer durante el año 2018. Unos 180.000 diagnósticos de cáncer fueron relacionados con el alcohol.

No obstante, el riesgo de padecer cáncer o morir por esta causa, varía según los distintos tipos de cáncer. En la región de Europa según la OMS, en el 2018 la proporción de resultados de muertes por cáncer causados por alcohol fue mayor para los cánceres de boca, de esófago y de orofaringe, mientras que los cánceres colorrectales y de mama conllevaron una proporción menor de muertes.

Según datos de la OMS, España se sitúa en el décimo tercer puesto en tumores asociados al alcohol, con un 4,4% de tumores causados directamente por el alcohol.

En la siguiente gráfica se presentan los casos de cáncer incidentes (colores más claros) y número de muertes (colores más oscuros) causados por el alcohol en 2018 en la Región de Europa de la OMS. Los datos se obtuvieron de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer.

Figura 1: Casos de cáncer y muertes causadas por el alcohol en la Región de Europa de la OMS, por sexo y localización del cáncer, 2018. Imagen obtenida de la guía Alcohol y Cáncer en la Región de Europa de la OMS: llamamiento a una mejor prevención. Agència de Salut Pública de Catalunya.



Se estima que aproximadamente 4.600 de casos de cáncer de mama anualmente en Europa se deben a consumos de alcohol de 1 copa de vino al día, considerada dicha cantidad como un consumo bajo, por lo que se extrae que no existe ningún consumo seguro de alcohol recomendado. ¹

A medida que ese consumo aumenta, la probabilidad de cáncer es mayor, especialmente en aquellas que consumen más de dos bebidas al día, o más de 20 gr de alcohol puro, al día.

2. IMPLICACIÓN DEL ALCOHOL EN MECANISMOS DE CARCINOGENÉISIS

A pesar de que el mecanismo exacto por el que el alcohol induce la carcinogénesis es desconocido, se cree que la vía más probablemente implicada es a través del metabolismo del etanol hacia su carcinógeno, el acetaldehído, que forma aductos con el ADN dañándolo e impidiendo su reparación. Existen al menos otros cuatro mecanismos implicados:

- 1) Alteración del 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. La deficiencia de folatos se asocia con cáncer colorrectal, entre otros.
- 2) Alteración de niveles séricos de hormonas y vías de señalización relacionadas, lo que aumentaría el riesgo de tumores hormonoinducidos como cáncer de mama y posiblemente de próstata, ovario y endometrio. Tanto el consumo crónico como agudo incrementan los niveles de estrógenos circulantes y disminuyen los andrógenos en hombres y mujeres. Especialmente en cáncer de mama hay una amplia evidencia de sus efectos incluso en exposiciones a niveles bajos.² En el caso de cáncer de próstata, sólo el consumo intenso se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer de próstata, lo cual sugiere otros mecanismos implicados.
- 3) Alteración en los niveles séricos del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF).
- 4) La combinación de alcohol y tabaco incrementa hasta 30 veces el riesgo de desarrollar cáncer, ya que en este caso el alcohol actúa como disolvente y facilita la absorción de las toxinas del tabaco, afectando particularmente a las células de la cavidad oral y el esófago.
- 5) Las dietas pobres en frutas y verduras potencian el efecto carcinógeno del alcohol en los carcinomas escamoso del área otorrinolaringológica mediante la depleción de antioxidantes y Vitamina A de los depósitos hepáticos.

3. ASOCIACIÓN ENTRE ALCOHOL Y SUBTIPOS DE CÁNCER

3.1 CANCER COLORRECTAL:

Existe una amplia evidencia de la relación entre el consumo total de alcohol y el carcinoma colorrectal como también de sus lesiones precursoras. La localización que se afecta más frecuente es el colon distal y en el recto³. Numerosos estudios indican que el consumo elevado de folatos o metionina implicados en la metilación del ADN, podrían mejorar el efecto perjudicial causado por el alcohol.

3.2 ÁREA DIGESTIVA SUPERIOR Y OTORRINOLARINGOLÓGICA

Todos los estudios hasta el momento actual objetivan un riesgo aumentado de desarrollar tumores de cavidad oral, faringe, laringe y esófago a medida que la ingesta de alcohol se incrementa de una forma dosis-dependiente. De forma que ingestas >60 gr/dl, el riesgo era tres veces mayor que en individuos no bebedores. El tiempo desde el cese de la ingesta hasta la normalización del riesgo era mayor de 10 años, aunque en otros estudios se indica que esa reducción del riesgo nunca llega a equipararse a los pacientes que nunca consumieron alcohol.⁴

Por otro lado, 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 alcohólica.⁴ 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^{5,6}.

3.3 CÁNCER GÁSTRICO

El alcohol provoca daño directo e indirecto sobre el epitelio causando aumento de la secreción ácida y generación de especies reactivas de oxígeno y otras moléculas (otras moléculas como otros radicales libres, arsénico) pudiendo causar alteraciones hormonales locales y depleción de vitaminas que favorecen la carcinogénesis.

Metaanálisis y estudios de cohortes en China y Europa^{7,8} han concluido que el consumo frecuente y mantenido es un factor de riesgo de cáncer gástrico, aunque sólo evidente en varones con tumores no cardiales y de histología intestinal.

3.4 CÁNCER DE PÁNCREAS

La ingesta alcohólica elevada es causa ampliamente conocida de 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.

3.5 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 no consumidoras.⁹

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 vejez.¹⁰ Este aumento de incidencia de cáncer de mama debido al consumo de alcohol se ha constatado en tumores de mama con receptores hormonales positivos y HER 2 positivos, sin encontrarse diferencias significativas para tumores triple negativos.¹¹

3.6 HEPATOCARCINOMA

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 C. 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 VHC.¹² Por el contrario, no hay evidencia suficiente para afirmar que la cirrosis etílica per se aumenta el riesgo de cáncer.

4. IMPLEMENTACIÓN DE POLÍTICAS DE PREVENCIÓN DE CÁNCERES ATRIBUIBLES AL ALCOHOL

Como hemos comentado previamente, dado el elevado consumo de alcohol en Europa, implementar medidas que desincentiven su consumo es una cuestión prioritaria desde el punto de vista de la Salud Pública.

Un estudio de Agencia Internacional para Investigación sobre el Cáncer (IARC) mostró que el segundo factor principal de riesgo de cáncer después del tabaco era el alcohol.¹³ Sin embargo, la percepción del alcohol por parte de la población como factor de riesgo es más baja, lo que implica una disminución de apoyo público a una serie de políticas, como las dirigidas a la asequibilidad y disponibilidad o a los límites de publicidad y promoción.

La OMS propone estas medidas para reducir su consumo y abuso:

1. Incremento de los impuestos especiales sobre las bebidas alcohólicas. Un reciente estudio de modelos llevado a cabo en cuatro países de la Región de Europa de la OMS, que representan distintos niveles y patrones de consumo, pone de manifiesto la eficacia de esta medida y el impacto en el descenso de los cánceres atribuibles al alcohol.¹⁴
2. Promulgar y aplicar prohibiciones o restricciones totales a la exposición a la publicidad de alcohol.
3. Promulgar y aplicar restricciones horarias sobre la disponibilidad física de alcohol y de su venta.
4. Inclusión de advertencias sanitarias en las bebidas alcohólicas, para aumentar el conocimiento y la sensibilización de la población a los riesgos de cáncer asociados al consumo de alcohol.

La evidencia del impacto de estas medidas ha sido ampliamente reconocida y desde una perspectiva de salud pública, serían medidas costo-efectivas, ya que aumentarían los ingresos fiscales de los países afectados al mismo tiempo que disminuirían los gastos derivados de la atención sanitaria de los problemas derivados directa e indirectamente del alcohol.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. *Br J Cancer*. 2015;112(3):580-93.
2. 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.
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. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Soerjomataram I, Shield K, Marant-Micallef C, Vignat J, Hill C, Rogel A et al. Cancers related to lifestyle and environmental factors in France in 2015. *Eur J Cancer*. 2018;105:103-13.
14. Rovira P, Kilian C, Neufeld M, Rumgay H, Soerjomataram I, Ferreira-Borges C et al. Fewer cancer cases in four countries of the WHO European Region in 2018 through increased alcohol excise taxation: a modelling study. *Eur Addict Res*. 2020. doi:10.1159/000511899.

Capítulo 5

Obesidad

Autores: **Isidoro C. Barneto Aranda**¹, **Ana Armenta Triviño**², **Beatriz Rodríguez Alonso**³

1 Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC); 2 Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía. 3 Universidad de Córdoba

INTRODUCCION

Los factores ambientales y los hábitos de vida tienen una importancia fundamental en el inicio y el desarrollo de la enfermedad neoplásica. La aplicación de medidas de prevención se ha demostrado eficaz para disminuir la incidencia del cáncer.

La obesidad representa una amenaza muy importante para la salud, tal como lo ha definido la OMS, es una enfermedad crónica con carácter epidémico en el mundo occidental. Tiene una implicación directa en la mortalidad cardiovascular, hipertensión, diabetes tipo 2 y varios tipos de cáncer. En los últimos años se han realizado estudios prospectivos que así lo demuestran. En pacientes ya diagnosticados se asocia con aumento del riesgo de recurrencia y de muerte relacionada con cáncer, interfiere con la eficacia de los tratamientos, aumenta la morbilidad y el riesgo de segundos tumores primarios.

La obesidad es una enfermedad crónica metabólica de etiología multifactorial, en la que intervienen el genotipo y factores ambientales y que resulta en un aumento de la grasa corporal. Para su clasificación se emplea el índice de masa corporal (IMC) que relaciona el peso (en Kg) con la altura (m²). Valores de IMC entre 25,0 y 29,9 Kg/m² definen sobrepeso y mayores de 30,0 Kg/m² representan obesidad. Si se emplea el perímetro abdominal, representa la grasa depositada en el abdomen, la grasa visceral, el porcentaje de población obesa aumenta.

Según datos de la OMS referidos a 2016 en la población mundial mayor de 18 años, un 39% tienen sobrepeso (39% de hombres y 40% de mujeres) y un 13% obesidad. La prevalencia de la obesidad se ha triplicado entre 1975 y 2016. En España el 39,5% de la población tiene sobre peso y el 22,9% se clasifica como obesa.

La población obesa tiene unas tasas de mortalidad más elevadas por enfermedad cardiovascular, metabólica y por cáncer. La obesidad es la segunda causa más importante del cáncer, después del tabaco, sobre la que se puede actuar mediante la prevención.

Las recomendaciones y modificaciones en los hábitos de vida dirigidos al control del peso (reducción de la ingesta calórica, mejoría de la calidad de la alimentación y aumento de la actividad física) en la población de riesgo y en pacientes con diagnóstico de cáncer han demostrado beneficios: mejoría de la calidad de vida, reducción de la fatiga, mejor imagen corporal, disminución de la incidencia de comorbilidades (cardiovasculares y metabólicas - diabetes-), mejora de la función cardio respiratoria y mejoría de los biomarcadores relacionados con el pronóstico y riesgo de cáncer ^{1,2,3}.

MECANISMOS QUE RELACIONAN OBESIDAD Y CÁNCER

La obesidad se desarrolla como resultado de un aumento crónico de la ingesta calórica. Este exceso de energía se acumula en el tejido adiposo, músculo esquelético y en otros órganos (hígado). El aumento de grasa transmite una señal de exceso de nutrientes a la célula, que desencadena una cascada de señales que intervienen en el consumo de glucosa, crecimiento y proliferación celular, angiogénesis, que favorecen la carcinogénesis. Esta modificación en el tejido adiposo produce: una alteración de las adipokinas, elevación de insulina y del factor de crecimiento de insulina (IGF) y una alteración en la síntesis hormonal ^{4,5}.

Efectos relacionados con el tejido adiposo. Adipokinas

El tejido adiposo, sobre todo a nivel visceral, es reconocido como un órgano endocrino que interviene en vías de señalización sistémicas: metabolismo de la glucosa, control del crecimiento y proliferación celular. Además, algunas mutaciones específicas del tumor pueden modificar la respuesta en el obeso, como la alteración de la vía fosfatidilinositol - 3 kinasa (PI3K) que conlleva una mayor resistencia a la restricción calórica.

Las adipokinas son citoquinas segregadas por el tejido adiposo con efectos sobre: saciedad, metabolismo, señales intracelulares y sistémicas y vías de la inflamación. El aumento del tejido adiposo en la obesidad se relaciona con un aumento de los niveles de leptina y una disminución de adiponectina.

La leptina regula el apetito y el balance energético a través de señales reguladoras entre el tejido adiposo y en sistema nervioso central (SNC). Interviene en varias vías de señalización: PI3K, kinasa activadora de mitógeno (MAPK), señales activadoras de la transcripción (JAK-STAT). También interviene en la producción de mediadores proinflamatorios: estimulan la producción de interleukinas IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , leucotrieno B4 (LTB-4) y ciclooxigenasa 2 (COX2) ⁶.

La adiponectina es una hormona sintetizada por el tejido adiposo que presenta propiedades antiinflamatorias, sus funciones son las opuestas a las que llevan a cabo las citoquinas inflamatorias, elevadas en la obesidad, que actúan inhibiendo la apoptosis, promoviendo así la proliferación celular y la metástasis. Estas citoquinas son el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la interleuquina (IL)-6 ⁴. En modelos animales inhibe el crecimiento de tumores de mama, endometrio, próstata y colon. El aumento de los niveles de adiponectina se relaciona con un aumento de las tasas de apoptosis, con papel protector frente el desarrollo de neoplasia. Esta citoquina se ha relacionado con un aumento de actividad de kinasas, entre ellas, las de la vía mTOR que promueven la parada del ciclo celular. Por ello, la disminución de actividad de adiponectina en la obesidad favorece el crecimiento de células tumorales, alterando las vías de señalización.

Los efectos de leptina y adiponectina son opuestos y se ha propuesto que la variación en los niveles de estas dos adipokinas puedan tener un papel importante en la relación entre la obesidad y el desarrollo del cáncer.

Hormonas esteroideas

La obesidad es un factor de riesgo para los tumores de mama y endometrio en las mujeres postmenopáusicas. Los estrógenos se producen fundamentalmente en el ovario, por la acción de la aromatasa sobre la testosterona y androstendiona. El tejido adiposo produce aromatasa y además disminuye los niveles de la globulina transportadora, lo que contribuye a un aumento de los niveles de estradiol, que conlleva: proliferación celular, inhibición de apoptosis y aumento de angiogénesis.

Se ha relacionado el aumento de la activación de los receptores de andrógenos por la IL-6 y el factor de crecimiento de insulina tipo 1 (IGF-1) que se elevan en la obesidad. Este mecanismo influiría en la proliferación y supervivencia de las células de cáncer de próstata.

El papel de los glucocorticoides está menos definido. Podrían intervenir en la regulación negativa del ciclo celular ⁴.

Metabolismo de la glucosa: insulina y factores de crecimiento

El sistema endocrino interviene en la regulación del crecimiento y la proliferación celular, pero en el cáncer estos mecanismos están alterados para proporcionar la energía que demanda el estado hiperproliferativo. Tal como describió Otto Warburg los tumores modifican su vía de obtención de energía desde la fosforilación oxidativa (producción de ATP) hacia la glicólisis ⁵.

La obesidad y la diabetes se han relacionado con un aumento de riesgo de cáncer, interviniendo la hiperinsulinemia, el tratamiento de la hiperglicemia, así como un estado de inflamación crónica.

La diabetes mellitus tipo 2 suele estar precedida de un periodo de resistencia a la insulina, con aumento de esta de forma compensatoria, este aumento de insulina comienza al menos 6 años antes del inicio de la enfermedad, siendo los niveles máximos de producción de la hormona de 3 a 4 años antes, con posterior disminución significativa en los dos años previos al diagnóstico ⁶.

La insulina, segregada por las células beta del páncreas en respuesta, sobre todo, a altos niveles de glucosa actúa a través de receptores de insulina (RI) de la superficie celular con actividad tirosina kinasa. Cuando este receptor se fosforila, a través de proteínas 1 y 2, interviene en varias señales intracelulares, entre ellas PI3K y MAPK. Existen dos tipos de receptores de insulina A y B. El tipo A se encuentra aumentado en algunos tumores: mama, endometrio, pulmón, colon, hígado y riñón. La unión de estas moléculas da lugar a la fosforilación del receptor de insulina (IRS), lo que desencadena la cascada de señalización por medio del cual los factores GRB2 y SOS activan la vía ERK e inducen una mayor proliferación celular. Por otro lado, ERK puede activar vías oncogénicas a través de la fosforilación de MYC y miembros de la familia ETS, como ETS1 y el factor de transcripción 1 similar a ETS (ELK1) ⁴.

El factor de crecimiento de la insulina tipo 1 (IGF-1) se produce en el hígado modulado por la hormona de crecimiento. Sus niveles en sangre están regulados por proteínas transportadoras que se unen a IGF-1, inhibiendo su unión al receptor IGF1-R. Los niveles de IGF-1 elevados se han relacionado con riesgo de cáncer, sobre todo mama y próstata.

La activación del receptor IGF1-R, de manera análoga al receptor de insulina, también desencadena vías de señalización que intervienen en la progresión tumoral y las metástasis.

El factor de crecimiento de insulina tipo 2 (IGF-2) también se produce en el hígado, con unos niveles más elevados que IGF-1. Estos niveles se correlacionan con el índice de masa corporal y están elevados en la diabetes tipo II (resistencia a la insulina). La activación de los receptores (IR o IGF R) produce respuestas celulares diferentes en cada uno de los tejidos. En el hígado controla el almacenamiento de glucosa y otros nutrientes. En el músculo esquelético favorece el acúmulo de glucosa y la síntesis de glucógeno. En el tejido adiposo regula el depósito de lípidos y la inhibición de la lipólisis. Los niveles elevados de insulina mantenidos (dietas excesivas, falta de ejercicio) conllevan a un aumento de grasas en el tejido muscular. Este depósito intramuscular es una de las vías que explica la relación de la obesidad y la insulina.

Otros tejidos responden a la insulina/IGF aumentando la captación de glucosa y activando vías mediadas por factores relacionados con la hipoxia y C-Myc, interviniendo en el crecimiento y proliferación celular.

Lípidos

Otros de los factores que pueden afectar a la carcinogénesis son los altos niveles de lípidos, tanto los lípidos provenientes de dietas ricas en grasa saturadas o ácidos grasos sintetizados por las células tumorales, actúan como factores de señalización cancerígenos a través de la vía paracrina o autocrina. La ácido graso sintasa (FASN), cuya función es catalizar la síntesis de ácidos grasos, aumenta en las células cancerosas la producción de fosfolípidos y por tanto de membranas celulares ⁷.

Obesidad: cambios genéticos y sistema inmune

La obesidad induce cambios metabólicos que intervienen en la inestabilidad genómica, que genera la tumorogénesis. La dis-regulación en el tejido adiposo altera los mecanismos de oxidación celular e induce alteraciones del ADN. Los productos derivados de la degradación oxidativa de lípidos, así como metabolitos de las sales biliares generados por la microbiota intestinal actúan como agentes genotóxicos. Asimismo la obesidad interfiere en los mecanismos reparadores del ADN y produce cambios epigenéticos ⁸.

La obesidad también se relaciona con alteraciones del sistema inmune relacionadas con la aparición y proliferación del cáncer: señales de inflamación crónica desencadenadas por el tejido adiposo y por señales inmunosupresoras intratumorales. Asimismo es necesario profundizar en el conocimiento de la relación de obesidad con la infiltración de células inmunes y su relación con el microambientes tumoral ⁹.

RELACION ENTRE OBESIDAD Y DISTINTOS TIPOS DE CÁNCER

En una revisión realizada en 2016 se recogen más de mil estudios epidemiológicos, observacionales que relacionan el exceso de grasa y la aparición de cáncer. Sin embargo hay bastantes menos estudios de disminución de riesgo de cáncer en población no obesa. En general el riesgo relativo relacionado con la aparición de cáncer es de 1,2 a 1,5 para el sobre peso y de 1,5 a 1,8 para la obesidad ¹⁰

Cáncer gastrointestinal

Se ha observado un incremento del riesgo de cáncer esófago-gástrico en poblaciones obesas, principalmente en neoplasias de la región cardial y de la unión gastroesofágica. La incidencia aumenta el doble en individuos con índice de masa corporal (IMC) de 30-35 kg/m² y el triple en aquellos con IMC mayores a 40kg/m² ¹¹. Una de las teorías que lo justifican es el aumento de reflujo gastroesofágico en personas obesas.

La obesidad también supone un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de páncreas¹².

También es un factor de riesgo de cáncer colorrectal (CCR). En una revisión sistemática y un metanálisis de trece estudios recogen que un aumento de peso en la edad adulta temprana está asociada a un aumento significativo en el riesgo de CCR. Además, los pacientes con sobrepeso u obesidad diagnosticados de CCR tienen más riesgo de desarrollo de un segundo tumor y un IMC > 35 kg/m² puede estar asociado con un aumento de la recurrencia y la mortalidad ¹³.

Cáncer ginecológico

La obesidad está relacionada especialmente con cáncer endometrial y cáncer ovario. La relación entre obesidad y otros tipos de cáncer ginecológico (cervical, vulvar y vaginal) está menos establecida.



Las pacientes con un IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$ con cáncer de endometrio tienen más probabilidades de tener un subtipo histológico menos agresivo (87% endometriode vs 75% seroso o células claras) en comparación con las pacientes con IMC $< 30 \text{ kg/m}^2$. Las pacientes obesas suelen presentar enfermedad en estadio inicial o histología de bajo grado, pero paradójicamente presentan un mayor riesgo de muerte. En un metanálisis de 26 estudios se concluye que, por cada aumento de cinco unidades de IMC, aumentó un 50 % el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio.

En pacientes ya diagnosticadas, un IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ se asocia a una mayor probabilidad de recurrencia y de mortalidad por cáncer de endometrio ¹⁴.

También se ha estudiado la relación entre obesidad y cáncer de ovario. En un metanálisis de mujeres premenopáusicas se estableció un aumento del 16% en desarrollar cáncer de ovario en mujeres con sobrepeso y del 30% en mujeres obesas ¹⁵.

Cáncer de mama

Respecto al cáncer de mama postmenopáusico, la obesidad influye tanto en su desarrollo como en su recurrencia y se asocia a peor supervivencia global y peor supervivencia libre de enfermedad. En un metanálisis de 82 estudios que relaciona el IMC y la mortalidad por cáncer de mama, los RR de mortalidad total fueron 1,41 (IC del 95 %: 1,29–1,53) para las obesas (IMC $> 30,0$), 1,07 (IC del 95: 1,02–1,12) para mujeres con sobrepeso (IMC 25,0– $< 30,0$) y 1,10 (IC del 95 %: 0,92–1,31) para mujeres con bajo peso (IMC $< 18,5$)¹⁶.

La obesidad, sobre todo, está relacionada con el cáncer de mama postmenopáusico de subtipo luminal, pero también con el perfil triple negativo. Las pacientes obesas con cáncer de mama presentan mayor riesgo de recurrencia local. Además, la quimioterapia sistémica es menos eficaz, al igual que la terapia endocrina, y se piensa que los inhibidores de la aromatasa pueden ser menos efectivos que el tamoxifeno. Por otra parte, baja la probabilidad de someterse a una reconstrucción mamaria respecto a mujeres de peso normal y aquellas que se someten a una cirugía experimentan más complicaciones quirúrgicas ¹⁶.

En las mujeres obesas se genera un microambiente en el tejido adiposo con interacción de hormonas, adipoquinas y citoquinas proinflamatorias, implicadas en la supervivencia celular y apoptosis. La producción local de estrógenos en el tejido adiposo de la mama es un de andrógenos en este tejido favorece niveles altos de estrógenos. La interacción entre insulina, leptina y marcadores de inflamación relacionados con la obesidad también han sido estudiados.

Cáncer urológico

Aproximadamente el 30 % de los nuevos casos de cáncer renal se atribuyen a la obesidad. Un IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$ se ha asociado con un riesgo 71 % mayor de cáncer renal en comparación con las personas con IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ ¹⁷.

Con relación al cáncer de próstata, los pacientes obesos tienen más probabilidades de desarrollar tumores más agresivos, presentan un mayor riesgo de recurrencia después del tratamiento con intención curativa, mayor progresión a cáncer avanzado y mayor mortalidad relacionada con el cáncer de próstata ¹⁸. Los obesos presentan menores valores del antígeno específico prostático (PSA) y más falsos negativos en la exploración digital rectal, lo que dificulta la realización de biopsias diagnósticas. En la última década se ha demostrado la relación entre obesidad y cáncer de vejiga, siendo el riesgo un 15 % superior en pacientes con sobrepeso y un 28 % superior en obesos. En un metanálisis, se vio que la tasa de recurrencia del cáncer de vejiga fue significativamente mayor en pacientes obesos ¹⁹.

Cáncer de pulmón

El IMC se ha asociado inversamente con el riesgo de cáncer de pulmón. El IMC $> 25\text{--}35 \text{ kg/m}^2$ presenta un menor riesgo de cáncer de pulmón en comparación con IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$, con RR 0.79. La obesidad central, particularmente concurrente con un IMC bajo, común en pacientes fumadores, puede ayudar a identificar poblaciones de alto riesgo de cáncer de pulmón ^{20,21}.

Cáncer de tiroides

La evidencia actual sugiere que la incidencia creciente del cáncer de tiroides está patógenamente relacionada con la obesidad, pero los mecanismos biológicos solo se han descrito parcialmente. En un estudio sobre más de doce mil pacientes se ha encontrado un riesgo estadísticamente significativo de cáncer de tiroides un 25 % mayor en personas con sobrepeso y un 55 % mayor en personas obesas. Analizando el tipo histológico se encontró una relación significativa entre obesidad y cáncer de tiroides papilar, folicular y anaplásico, mientras que hubo una asociación inversa con el cáncer de tiroides medular ²².



Tumores del sistema nervioso central

Sigue sin estar clara la vinculación entre obesidad y riesgo de glioma. Los datos actuales evidencian una asociación no lineal entre el IMC y el riesgo de glioma en los hombres. El riesgo de glioma disminuyó con el aumento del IMC entre los hombres con IMC >25 kg/m²²³.

RECOMENDACIONES

En la relación del médico con la sociedad en general y con el paciente en particular la transmisión de información relacionada con la prevención de la enfermedad y la aplicación de hábitos de vida saludables es primordial. El oncólogo debe asumir su papel, muy importante, en la prevención del cáncer: en la población general y en los pacientes ya diagnosticados.

En el caso de la obesidad, el diagnóstico de una neoplasia puede ser el momento para transmitir al paciente, sobre todo en largos supervivientes, hábitos saludables que le ayuden a mantener su peso ideal, para evitar complicaciones, mejorar tolerancia y eficacia del tratamiento y disminuir la incidencia de segundas neoplasias^{2,3}.

Recomendaciones con respecto a la alimentación:

- El componente principal de cualquier intervención dietética debe ser la reducción de la ingesta calórica.
- El plan de alimentación propuesto debe adaptarse al paciente y debe estar encaminado a facilitar la adherencia a largo plazo, además el contacto clínico continuado se asocia con mejores resultados.
- Promoción de la dieta mediterránea, al ser la que mejor se adapta a nuestra cultura y se asocia a una reducción de numerosas afecciones entre las que se encuentra el cáncer:
- Consumo equilibrado entre los tres grandes grupos de macronutrientes (50-60% carbohidratos, 15-20% proteínas y 20-30% grasas).
- Alimentación saludable, basada en los alimentos de origen vegetal, con consumo de al menos dos porciones y media al día de frutas y verduras.
- Se deben evitar el consumo de carnes rojas y procesadas, priorizando pescados y carnes magras.
- Restringir el consumo de alcohol.

Recomendaciones con respecto al ejercicio físico:

- El ejercicio físico beneficia al paciente con cáncer tanto desde el punto de vista físico como psicológico.
- Reducir el sedentarismo y seguir las recomendaciones usadas sobre la población general, si el estado de salud así lo permite (150 minutos de actividad moderada o 75 minutos de actividad vigorosa a la semana).
- Si no existe contraindicación clínica, ejercicios de fuerza al menos dos veces a la semana para promover la pérdida de grasa preservando la masa magra
- Intervención conductual:
- La intervención a nivel conductual, ha demostrado una mayor efectividad en la pérdida de peso.
- Esta terapia debe ser ejecutada por un equipo multidisciplinar que incluya dietistas-nutricionistas, enfermeras, educadores, especialistas en actividad física y psicólogos clínicos.
- Deben establecerse objetivos claros, razonables y con enfoques sistemáticos para la resolución de problemas.



BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acceso diciembre 2022.
2. Goday A., Barneto I., García Almeida J.M., Blasco A., Lecube C. Grávalos C, et al. Obesity as a risk factor in cancer: A national consensus of the Spanish Society for the Study of Obesity and the Spanish Society of Medical Oncology. Clin Transl Oncol. 2015; 17: 763–771.
3. Ligibel J.A., Alfano C.M., Courneya K.S. et al.: American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer. Journal of Clinical Oncology 2014; 32 (31) 3568 - 3574.
4. Hopkins B.D., Goncalves M.D., Antele L.C.: Obesity and cancer mechanism: cancer metabolism. Journal of Clinical Oncology 2016; 34 (35): 4277 - 4283
5. Hsu PP., Sabatini DM., Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. Cell 2008; 134: 703-707
6. Iliana C Lega, Lorraine L Lipscombe. Review: Diabetes, Obesity, and Cancer—Pathophysiology and Clinical Implications. Endocrine Reviews.2020; 41: 33–52,
7. Konstantinos I. Avgerinos, Nikolaos Spyrou et al. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. Metabolism. 2019; 92: 121-135.
8. Kompella P., Vasquez KM.: Obesity and cancer: a mechanistic overview of metabolic changes in obesity that impact genetic instability. Mol Carcinog, 2019. Sep 58 (9): 1531-1550.
9. Kulkarni A., Bowers LW.: The role of immune dysfunction in obesity associated risk, progression and metastasis. Cell Mol Life Sci 2021. Apr 78(7): 3423-3442.
10. Lanby B., Scoccianti C., Loomis D.: Body fat and cancer. Viewpoint of the IARC working group. N. Engl. J. Med 2016, 375: 794-798
11. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman N, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2014;23(5):700-713.
12. Kasenda B, Bass A, Koeberle D, Pestalozzi B, Borner M, Herrmann R, et al. Survival in overweight patients with advanced pancreatic carcinoma: a multicentre cohort study. BMC Cancer. 2014;14:728.
13. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol 2015; 181:832.
14. Renée L Kokts-Porietis , Seham Elmrayed , Darren R Brenner 3, Christine M Friedenreich. Obesity and mortality among endometrial cancer survivors: A systematic review and metaanalysis. Obes Rev. 2021 Dec;22(12): e13337.
15. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolahdooz F, Webb PM. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2007; 43 (4): 690-709.
16. Chan DS, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. Ann Oncol. 2014;25:1901–14.
17. Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, et al. Factores de riesgo de carcinoma de células renales en el estudio VITAL . J Urol 2013; 190 :1657–61.
18. Yin C., Jing M. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. Cancer Prev Res (Phila). 2011 Apr;4(4):486-501.
19. Yunyan W., Qin W., Hua J., Gaoxiang M., Hanting L., Meilin W., et al. Association between obesity and bladder cancer recurrence: A meta-analysis. Clin Chim Acta. 2018 May; 480:41-46.
20. Yang Y, Dong J, Sun K, Zhao L, Zhao F, Wang L, et al. Obesity and incidence of lung cancer: a meta-analysis. Int J Cancer. 2013;132:1162–9.
21. Danxia Y., Wei Z., Mattias J., Qing L., Yikyung P., Emily W., et al. Overall and Central Obesity and Risk of Lung Cancer: A Pooled Analysis. J Natl Cancer Inst. 2018 Aug 1;110(8):831-842
22. Schmid D., Ricci C., Behrens G., Leitzmann MF. Adiposidad y riesgo de cáncer de tiroides: revisión sistemática y metanálisis. Obes. Rev. 2015; 16 :1042–1054.
23. Chuan S., Hui T., Xiaoya W.g, Jiaquan H., Pan W. Nan W. Body mass index and glioma risk: A prospective multicenter study. Front Endocrinol (Lausanne) 2022 Aug 29;13: 933921.

Capítulo 6

Alimentación

Autores: **Matilde Bolaños Naranjo**¹, **Juan Bayo Calero**², **Victoria Aviñó Tarazona**³

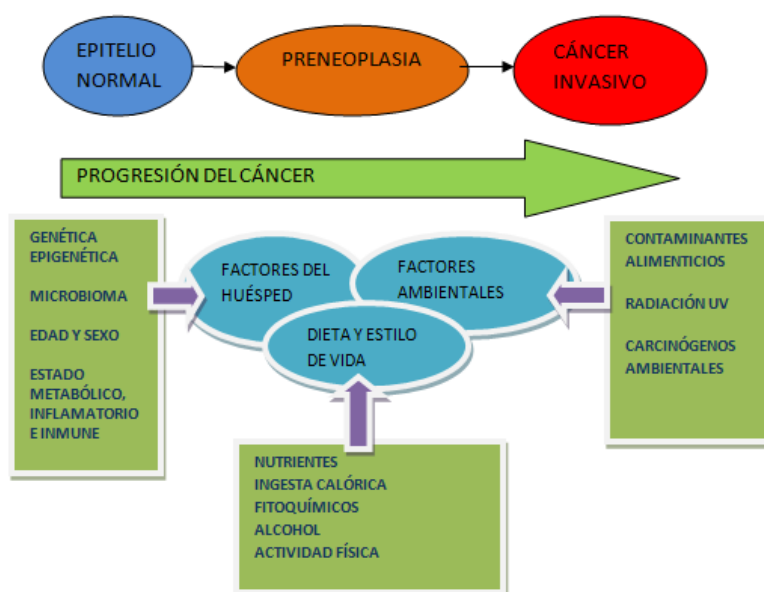
1 Servicio de Oncología Médica. Facultativa Especialista de Área. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva; 2 Servicio de Oncología Médica. Director de la UGC Oncología Médica. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva; 3 Servicio de Oncología Médica. Facultativa Especialista de Área. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

1. INTRODUCCIÓN

Se calcula que entre el 30 y 50% de los casos de cáncer se deben a factores de riesgo modificables¹ (consumo de tabaco, exposición a luz ultravioleta, dieta inadecuada, sobrepeso, alcohol, sedentarismo, infecciones y exposiciones ambientales), observándose que estos factores de riesgos modificables no suelen darse aislados sino que tienden a agruparse.

El proceso cancerígeno es resultado de una interacción compleja que involucra la dieta, la actividad física y otros factores del estilo de vida y ambientales, con factores del huésped en relación con su herencia y cambios genéticos (figura 1). La interacción entre estos factores a lo largo de la vida, es crítica a la hora de la mayor susceptibilidad o protección frente al cáncer.

Figura 1: factores que actúan en el proceso de transformación de células normales a cáncer invasivo. Adaptado del Tercer Informe de la Fundación Mundial para el Cáncer (WCRF) e Instituto Americano para la Investigación del Cáncer (AICR), WCRF/AICR 2018².



Los comportamientos individuales y de la comunidad orientados a mantener un peso y dieta saludable, la actividad física y el reducir o evitar el consumo de alcohol pueden disminuir en un 15-20% la incidencia y mortalidad por cáncer, solo por detrás de evitar el consumo de tabaco³. En concreto, entre el 4,2 y 5,2 % de los casos de cáncer se pueden atribuir a una dieta inadecuada, aunque es más elevada para algunos tipos específicos y patrones de dieta concretos. Por ejemplo, hasta un 10,3% de los cánceres colorrectales pueden deberse a una ingesta pobre en fibra y un 5,4% y 8,2% al consumo de carne roja y procesada respectivamente. Un bajo consumo de fruta y verduras puede contribuir al 17,6% de los casos de cáncer de orofaringe y al 8,9% de los de pulmón^{3,4}. Incluso algunos datos apuntan a que una dieta sana puede reducir el riesgo de cáncer en hasta en un 10-20%⁵.

La asociación de nutrientes y comidas concretos con el desarrollo del cáncer es débil y los estudios que han investigado grupos de alimentos en relación al riesgo de cáncer no han conseguido demostrar una relación directa^{6,7,8}. Sin embargo, patrones de dieta específicos, donde la adición e interrelaciones entre estos alimentos pueden ser importantes, sí que pueden ofrecer un cierto grado de protección frente al cáncer. De ahí que las principales recomendaciones se encaminen a promover patrones dietéticos saludables.

Es complicado investigar el papel de la alimentación en la prevención del cáncer. Los ensayos clínicos aleatorizados con intervenciones dietéticas no resultan prácticos y algunos no serían éticos. Por eso la mayoría de la evidencia que tenemos actualmente sobre la relación entre cáncer y alimentación, proviene de estudios epidemiológicos observacionales, fundamentalmente estudios prospectivos de cohortes, así como estudios con animales y cultivos celulares⁹.

2. PATRONES DIETÉTICOS Y RIESGO DE CÁNCER.

Los patrones dietéticos saludables pueden reducir el riesgo de cáncer a través de mecanismos múltiples. Con variaciones entre ellos, tienen en común que consideran que un patrón nutricional recomendable es aquel que incluye un consumo abundante de frutas y verduras, cereales integrales, proteínas de origen vegetal o de pescado y aves, lácteos bajos en grasa y uso de grasas de origen vegetal para cocinar, con bajo consumo de carne roja y procesada, alimentos muy procesados, cereales refinados y bebidas azucaradas, sin bebidas alcohólicas o con bajo consumo de las mismas¹⁰. Ejemplos de patrones de dieta saludables son las que se ajustan al Índice de Dieta Saludable de Harvard o del Departamento de Agricultura de Estados Unidos o la Dieta Mediterránea³.

Un metaanálisis de estudios prospectivos de patrones dietéticos “sanos” e “insanos” encontró una asociación favorable entre una dieta sana y menor riesgo de ciertos tipos de cáncer¹¹. Un amplio estudio de cohortes de la dieta mediterránea (ingesta elevada de frutas, verduras, frutos secos, legumbres, pan integral, pescado, aceite de oliva para cocinar y aliñar), mostró que una mayor adherencia a esta dieta se asociaban con entre el 4 y el 12% de reducción del cáncer^{12,13}. En contraste, los estudios con dietas “occidentales” han encontrado una asociación con un incremento de ciertos tipos de cáncer⁴.

En un estudio de cohortes, las dietas altas en alimentos ultraprocesados (panes envasados, aperitivos envasados, refrescos, productos cárnicos reconstituidos con nitritos como preservantes, sopas instantáneas, platos preparados congelados, y otros, se asociaron a un incremento mayor del 10% de riesgo de todos los tipos de cáncer y de cáncer de mama¹⁵.

3. COMPONENTES DE LA DIETA Y RELACIÓN CON EL CÁNCER.

Como hemos comentado previamente, la asociación de grupos de alimento con el riesgo de cáncer es más complicada de demostrar que con los patrones dietéticos y no hay evidencia contrastada. Las mejores evidencias están recogidas en el informe de WCRF/AICR de 2018².

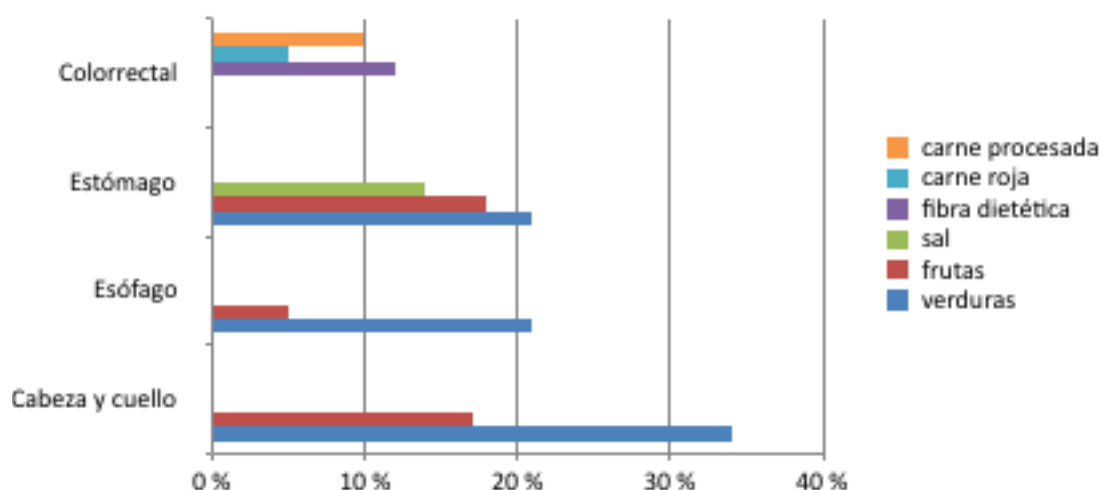
- Frutas y verduras: aunque la relación entre el consumo de frutas y verduras es más débil de lo que previamente se pensaba, con evidencia inconsistente sobre su papel protector, el informe de la WCRF/AICR de 2018 concluye que esos alimentos probablemente tienen un papel protector frente a varios tumores, incluyendo del área orofaríngea, esófago, pulmón, estómago y colorrectal. La recomendación más habitual es de al menos 5 raciones de fruta y verduras, unos 400 gr al día².
- Cereales integrales: la AICR considera probable que el consumo de cereales integrales disminuye la incidencia de cáncer colorrectal. Se estima que cada 30 gramos de consumo diario de cereales integrales disminuye la incidencia de este tipo de cáncer hasta un 5%.
- Fibra dietética: se considera probable que la fibra proveniente de legumbres, cereales, frutas, verduras, frutos secos y semillas, reduzca el riesgo de cáncer colorrectal¹⁶. Es recomendable el consumo de al menos 30 gr diarios de fibra procedente de alimentos².
- Carne roja y procesada: según la Organización Mundial de la Salud, la carne roja es toda aquella carne muscular de los mamíferos, incluyendo carne de res, ternera, cerdo, cordero, caballo y cabra. Respecto a la carne procesada se refiere a la carne que ha sido transformada a través de la salazón, el curado, la fermentación, el ahumado, u otros procesos para mejorar su sabor o su conservación. En el año 2015 el panel de expertos de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) concluyó que la carne procesada es un carcinógeno del grupo I y la carne roja es un probable (grupo 2 A) carcinógeno en humanos, basado en la evidencia de aumento del riesgo de cáncer colorrectal^{2,3,17} y posiblemente de cáncer de mama y de próstata³. Se desconoce si hay un nivel de consumo seguro, ya que se sabe que el riesgo de cáncer colorrectal aumenta un 23% por cada 50 gr de carne procesada y 75 gr de carne roja. El AICR recomienda limitar el consumo de carne roja a 350-500 gr semanales y limitar o no consumir carne procesada².
- Azúcar añadido: independientemente de su contribución a la obesidad y el riesgo de cáncer que el aumento de grasa corporal conlleva, hay evidencia que un patrón dietético con alto consumo de azúcar tiene influencia en los niveles de insulina y hormonas relacionadas, lo que por sí puede incrementar el riesgo de ciertos tipos de cáncer^{3,6}. Además un consumo frecuente de alimentos con alta carga glucémica se asocia probablemente a un mayor riesgo para cáncer de endometrio².



- Alimentos procesados: los alimentos llamados ultraprocesados suelen ser altos en grasa, azúcares añadidos, cereales refinados y sodio y se asocian a perjuicios para la salud, incluyendo mayor riesgo de cáncer en algunos estudios¹⁵.
- Calcio, lácteos y vitamina D: existen escasos datos que apuntan a que las dietas altas en calcio y lácteos podrían disminuir el riesgo de cáncer de colon, mama en premenopáusicas y aumentar el de próstata. Por eso, ni la Sociedad Americana del Cáncer (ACS)³ ni el AICR² ofrecen recomendaciones específicas sobre el consumo de lácteos en cuanto a la prevención del cáncer. Respecto a la vitamina D, algunos estudios observacionales y de laboratorio han encontrado un potencial papel en la prevención del cáncer, específicamente para el cáncer colorrectal, que los estudios aleatorizados no han conseguido demostrar. Las investigaciones respecto al papel preventivo de la vitamina D sobre el cáncer siguen en marcha y actualmente la única recomendación es evitar la deficiencia de vitamina D³.
- Suplementos dietéticos: los suplementos dietéticos tienen un papel beneficioso en la salud de aquellas personas que no pueden lograr una ingesta adecuada o con patologías asociadas a malabsorción de los mismos. Respecto a la prevención del cáncer, la evidencia es escasa e incluso contradictoria. Ni la ACS ni la WCRF/AICR recomiendan el uso de suplementos para la prevención del cáncer.
- Café: el consumo de café se ha asociado en algunos estudios a una reducción de riesgo de cáncer de endometrial y hepatocarcinoma³.
- Sal: los estudios observacionales y ecológicos han encontrado relación entre el consumo de sal y el desarrollo de adenocarcinoma gástrico. La sal de la dieta tiene un efecto sinérgico con el *Helicobacter Pylori* en la carcinogénesis gástrica y, adicionalmente, la sal podría aumentar el efecto cancerígeno de las nitrosaminas⁶.
- No se considera que el consumo de aditivos alimentarios autorizados, edulcorantes artificiales ni el consumo total de grasas ni de ácidos grasos omega 3 modifique el riesgo de cáncer.

En la figura 2 se muestra una estimación de la posibilidad de prevención de determinados tipos de cáncer en población de nuestro entorno, en relación a modificar factores dietéticos considerados convincentes o probables por la AIRC⁶

Figura 2: estimación de la posibilidad de prevención de algunos tipos de cáncer atendiendo reducir o incrementar el consumo de determinados factores dietéticos. Adaptado de la 4ª edición del Código Europeo Contra el Cáncer: Dieta y Cáncer⁶.



4. TÉCNICAS CULINARIAS. MÉTODOS DE COCINADO.

Determinadas técnicas culinarias como el ahumado, los asados a la parrilla y las frituras a altas temperaturas pueden producir reacciones químicas en los aminoácidos y carbohidratos de los alimentos que generan compuestos tóxicos con potencial cancerígeno: hidrocarburos aromáticos policíclicos (HPA), acrilamidas y nitrosaminas^{2,3,6}. La cocción en microondas no se asocia a mayor riesgo de cáncer³. Por este motivo, para la prevención del cáncer se recomienda limitar las técnicas culinarias que utilizan el asado en parrillas (producción de HPA), los fritos a altas temperaturas y en tiempo prolongado, el horneado o tostado excesivo (acrilamida), el ahumado (HPA), el secado (HPA) y las carnes procesadas (nitrosaminas)³.

5. FACTORES DE RIESGO DIETÉTICOS PARA DIFERENTES TIPOS DE CÁNCER.

Uno de los estudios más amplios que investigan la relación entre alimentación y cáncer es el Investigación Europea Prospectiva sobre Cáncer y Nutrición (EPIC), cuyos resultados actualizados se han publicado recientemente²⁰. Se trata de un estudio prospectivo de cohortes con 519.978 participantes de 10 países europeos cuyo objetivo es investigar la relación de factores dietéticos, entre otros, con la incidencia del cáncer. Sus comunicaciones contribuyen a las recomendaciones internacionales sobre prevención del cáncer. Se resumen los hallazgos en relación entre los 4 tipos más frecuentes de cáncer en población europea (colorrectal con 45 estudios, mama con 41 estudios, pulmón 11 y próstata 25, con seguimientos medios de 8-10 años) con las exposiciones dietéticas habituales.

El consumo de fruta y verdura tendría un papel protector frente al cáncer colorrectal, mama y pulmón. Un consumo elevado de pescado y bajo de carne roja y procesada se relaciona con menor riesgo de cáncer colorrectal y el consumo de pescado grasos con un menor riesgo de cáncer de mama. Un patrón de dieta mediterráneo tiene un papel protector frente al cáncer colorrectal y de mama.

Sobre otros tipos de cáncer disponemos de la siguiente evidencia⁷: las comidas conservadas en sal incrementan la incidencia de cáncer de cavidad oral y faringe y el consumo de fruta y verduras podría tener un factor protector. El cáncer de esófago epidermoide podría aumentar con las dietas con escaso consumo de fruta y verdura y deficitarias en micronutrientes, así como consumo habitual de bebidas a altas temperaturas. El cáncer gástrico puede aumentar su riesgo con comidas en salazón en elevadas cantidades o vegetales encurtidos. El consumo de fruta y verdura podría reducir el riesgo. La aflatoxina, un compuesto producido por hongos en determinadas condiciones de conservación de alimentos, se considera un carcinógeno tipo I por el IARC y es un importante factor de riesgo para el hepatocarcinoma en países concretos. Algunos estudios han encontrado una asociación inversa entre el consumo de café y el riesgo de hepatocarcinoma. Los estudios dietéticos no son concluyentes para adenocarcinoma de páncreas.

Los factores dietéticos considerados como convincentes o probables causantes o protectores para el cáncer por la WCRF y IARC, son escasos y se muestran en la tabla I².

Tabla I: Factores dietéticos clasificados por la WCRF y IARC como CONVINCENTES* o PROBABLES causantes o protectores para el cáncer. Modificado WCRF/AICR 2018².

	INCREMENTO	REDUCCIÓN
Colorrectal	Carne procesada* Carnes rojas	Fruta verdura Fibra dietética Lácteos Alimentos ricos en calcio
Hepatocarcinoma	Aflatoxinas*	
Cavidad oral y faringe		Fruta y verdura
Esófago	Bebidas altas temperaturas	Fruta y verdura
Gástrico	Comidas en salazón Alcohol	Fruta y verdura
Hepatocarcinoma		Café
Endometrio	Carga glucémica	Café
Riñón		Alcohol

6. CONCLUSIONES. RECOMENDACIONES DIETÉTICAS PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER.

El papel de la nutrición en el campo de la prevención del cáncer es un área de alto interés en investigación, cuya relevancia es indiscutible. Disponemos de datos científicos que demuestran la importancia de llevar una dieta equilibrada y basada en alimentos de alto valor nutricional y poco o nulo procesado. Desafortunadamente, es complicado demostrar una relación inequívoca entre el consumo de determinados alimentos y el riesgo de cáncer y muchos estudios realizados no son concluyentes e incluso presentan resultados contradictorios. Se añade la complejidad de la interrelación entre la alimentación y otros factores ambientales y de estilo de vida. A pesar de las dificultades que conllevan, es importante continuar realizando estudios que relacionen la dieta con la incidencia de cáncer.

No hay ningún alimento por sí solo con un claro papel protector, pero un patrón de dieta sano, con alimentos en cantidad necesaria para proporcionar todos los nutrientes y mantener un peso adecuado, con abundancia de productos vegetales, que excluya o limite las carnes rojas y procesadas y favorezca el consumo de pescado, limite los alimentos muy procesados o ricos en grasas o azúcares añadidos, puede prevenir el desarrollo del cáncer. En nuestro medio debemos fomentar la adherencia al patrón de dieta mediterráneo, de amplia disponibilidad y relativamente económico.

Los factores económicos, sociales y culturales tienen una influencia extrema sobre los patrones dietéticos. Además, una alimentación sana puede resultar más gravosa económicamente y la disponibilidad de ciertos alimentos es limitada en algunas localizaciones geográficas. Son fundamentales las campañas de información de las sociedades y autoridades competentes, fomentando la educación nutricional desde etapas precoces de la vida y se debe facilitar el acceso y consumo de una alimentación saludable a todos los grupos poblacionales.

Basándonos en las guías elaboradas por diversos organismos internacionales (Guía para la dieta y actividad física para la prevención del cáncer de la ACS³ y el Código Europeo frente al cáncer 4^o Edición⁶ y otras ^{18,19}), proponemos las siguientes recomendaciones en cuanto a un patrón de alimentación saludable que podría reducir el riesgo de cáncer :

PREFERIR O INCREMENTAR:

Alimentos de alto valor nutricional en cantidades que ayuden a lograr y mantener un peso corporal saludable y conseguir todos los nutrientes necesarios para evitar déficit que requieran suplementación

Verduras variadas (sobre todo de color verde oscuro, rojos y naranjas),
Legumbres ricas en fibra (lentejas, alubias, guisantes, otras)

Frutas, especialmente frutas enteras, de color variable
Frutos secos y semillas

Aceites vegetales poliinsaturados

LIMITAR O EVITAR:

Carnes rojas y procesadas

Bebidas y alimentos con azúcar añadido

Alimentos altamente procesados
Productos con cereales refinados
Grasas saturadas y trans

Suplementos alimenticios con intención de prevenir el cáncer

Alimentos con alto contenido de azúcar, grasas o sal

TÉCNICAS CULINARIAS PREFERENTES

Hervir

Horno (y microondas) a baja temperatura

Al vapor

Plancha

TÉCNICA CULINARIAS A EVITAR O LIMITAR

Fritos sobre todo a alta temperatura

Alimentos muy procesados

Alimentos a la parrilla

Alimentos ahumados o en salazón

Consumo de alimentos variados y en cantidad adecuada para mantener el peso dentro de límites saludables.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1- World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
- 2- World Cancer Research Fund (2018). Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: A Global Perspective. <http://www.wcrf.org/dietandcancerreport>
- 3- Rock CL, Thomson C, Gansler T, Gapstur SM, McCullough ML, Patel AV, et al. American Cancer Society Guideline for Diet and Physical Activity for Cancer Prevention. *CA CANCER J CLIN* 2020;70:245–271
- 4- Islami F, Sauer AG, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ et al. Proportion and Number of Cancer Cases and Deaths Attributable to Potentially Modifiable Risk Factors in the United States. *Ca CANCER J CLIN* 2018;68:31–54
- 5- Schwingshackl L, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the Healthy Eating Index, the Alternate Healthy Eating Index, the Dietary Approaches to Stop Hypertension score, and health outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Acad Nutr Diet*. 2015 May;115(5):780-800.e5. doi: 10.1016/j.jand.2014.12.009.
- 6- Norat T, Scoccianti C, Boutron-Ruault MC, Anderson A, Berrino F, Cecchini M, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Diet and cancer. *Cancer Epidemiology* (2015);39,S56-S66. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2014.12.016>
- 7- Key TJ, Bradbury K E, Perez-Cornago A, Sinha R, Tsilidis KK, Tsugane S. Diet, nutrition, and cancer risk: what do we know and what is the way forward? *BMJ* 2020;368:m511.doi:10.1136/bmj.m511
- 8- Boffetta P, Couto E, Wichmann J, Ferrari P, Trichopoulos D, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Fruit and vegetables intake and overall cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition(EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2010;102:529. DOI: 10.1093/jnci/djq072
- 9- Armstrong B, Doll R.Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices *Int J Cancer*, 15 (4) (1975), pp. 617-631
- 10- Rogers CJ, Petersen K, Kris-Etherton PM. Preventive Nutrition: Heart Disease and Cancer. *Med Clin N Am*106(2022):767-784. doi: 10.1016/j.mcna.2022.06.001
- 11- Grosso G, Bella F, Godos J, Sciacca S, Del Rio D, Ray S et al. Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutr Rev* 2017; 75:405 DOI: 10.1093/nutrit/nux012
- 12-Benetou V, Trichopoulou A, Orfanos P, Naska A, Lagiou P, Boffetta P et al. Conformity to traditional Mediterranean diet and cancer incidence: the Greek EPIC cohort. *Br J Cancer* 2008; 99:191. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604418
- 13- Couto E, Boffetta P, Lagiou P, Ferrari P, Buckland G, Overvad K et al. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *Br J Cancer* 2011; 104:1493. DOI: 10.1038/bjc.2011.106
- 14- Brennan SF, Cantwell MM, Cardwell CR, Velentzis KS, Woodside JV. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010 May;91(5):1294-302. doi: 10.3945/ajcn.2009.28796
- 15- Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot, E, Allès B, Mèjean C,et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ* 2018; 360:k322. doi: 10.1136/bmj.k322.
- 16- Norat T, Vieira AR, Abar L, et al. World Cancer Research Fund international systematic literature review: The associations between food, nutrition and physical activity and the risk of colorectal cancer. Available at: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/colorectal-cancer-slr.pdf>
- 17- Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissasi F, Benbrahim-Tallaa L et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* 2015; 16:1599. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00444-1
- 18- Cabo de R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease *R N Engl J Med* 2019;381:2541-51. DOI: 10.1056/NEJMr1905136
- 19- Das M, Webster NGJ, Obesity, cancer risk, and time-restricted eating. *Cancer Metastasis Rev* 41, 697–717 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10555-022-10061-3>
- 20- Ubago-Guisado E, Rodríguez-Barranco M, Ching-López A, Petrova D, Molina-Montes E, Amiano P. Evidence Update on the Relationship between Diet and the Most Common Cancers from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: A Systematic Review. *Nutrients* 2021, 13, 3582. <https://doi.org/10.3390/nu13103582>

Capítulo 7

Actividad Física

Autores: **Julia Ruiz Vozmediano¹**, **Encarnación González Flores²**, **Amelia Muñoz Lerma³**

1 Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de las Nieves de Granada; 2 Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de las Nieves de Granada. 3 Médico Residente. Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de las Nieves de Granada

Introducción

Los datos publicados por la OMS en el Informe Mundial del Cáncer 2014, informaban de la reducción drástica de muertes asociadas al cáncer, hasta 30%, si se interviniese sobre los principales factores modificables: la exposición activa y/o pasiva al tabaco, las infecciones, la ingesta de alcohol, el sedentarismo, y las dietas de baja calidad^{1,2}.

Así mismo la World Cancer Research Fund³ incluye además estudios específicos sobre el papel de estos factores de riesgo modificables en la progresión de la enfermedad, revisando información sobre supervivientes de cáncer.

Dentro de estos factores modificables, la actividad física que realiza la población, constituye un pilar fundamental tanto en la prevención primaria como terciaria, llegando a postularse en la actualidad como un tratamiento coadyuvante en los pacientes oncológicos.

Los datos en cuanto a inactividad física de la población mundial alcanzan casi un 35%, más de 1/3 de la población mundial no llega a las recomendaciones mínimas de actividad física diaria y supone el cuarto factor de riesgo de mortalidad según la OMS¹.

En los últimos años se ha observado la importancia de la actividad física en la prevención, tratamiento y pronóstico del cáncer, respaldado por un aumento sustancial en la evidencia científica que así lo demuestra³.

El papel que supone la actividad física en la prevención del cáncer queda reflejado en multitud de estudios, impactando de manera notable como factor protector en los tumores de más incidencia como tumores de colon, mama y endometrio entre otros, aunque se puede afirmar que, en mayor o menor medida, la actividad física actúa como factor protector para todos los tipos de cáncer, siendo el factor modificable con mayor relevancia en el caso del cáncer de colon en términos de prevención^{3,4}. También se ha visto que la intensidad de la actividad física influye en la reducción del riesgo, siendo las personas más activas las que mayores beneficios obtienen, así se reflejó en un estudio reciente donde participaron 755.459 personas con un seguimiento durante 10 años, concluyeron que aquellas personas con una actividad de 7,5-15 MET horas/semana, se asoció con un riesgo menor estadísticamente significativo de 7 de los 15 tipos de cáncer estudiados⁴.

Así mismo una revisión sistemática de los estudios publicados hasta junio de 2013, concluyó que la actividad física realizada antes o después del diagnóstico de cáncer está asociada con una disminución del riesgo de mortalidad en pacientes con cáncer de mama o cáncer colorrectal⁵. En otro meta-análisis, que incluía 12.108 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, se investigó la relación entre el ejercicio físico y la supervivencia tras el diagnóstico, encontrándose que aquellas mujeres que realizaban ejercicio reducían su riesgo de muerte por cáncer de mama en un 30%, y de muerte por cualquier causa en un 41%; cifras que aumentaban a un 50% y 64% en mujeres con tumores que expresaban receptores hormonales⁶. En este mismo sentido, otro estudio mostró que la actividad física reduce la probabilidad de recurrencia y diseminación metastásica⁷.

Los mecanismos moleculares mediante los cuales la actividad física ejerce un efecto protector están extensamente estudiados. Cabría destacar entre ellos la disminución de la resistencia a la insulina, la mejora de la función inmune, la reducción de la producción hormonal y de la leptina, y/o la neutralización de radicales libres^{7,8}. La bibliografía científica también muestra que la actividad física contribuye a aumentar las tasas de supervivencia después de la remisión del cáncer de mama y a prevenir la recaída en pacientes con esta patología⁸. También es importante destacar su efecto preventivo contra las comorbilidades asociadas como obesidad y diabetes, además de enfermedades cardiovasculares e hipertensión, conocidos factores de riesgo que aumentan la posibilidad de recaídas y muerte por cáncer o por otras causas no específicas⁹.

Sin embargo toda esta información científica no está siendo transferida de manera adecuada a la población, ya que la población no tiene, en general, una actividad física adecuada según los datos actuales, pero tampoco a los profesionales sanitarios, dado que no están incorporando esta evidencia científica disponible a su práctica clínica.

Para reducir el sedentarismo a nivel mundial en 2018, la OMS¹ acordó una meta mundial para reducir la inactividad física en un 10% para el año 2030. Para ello los líderes mundiales se comprometieron en implementar planes estratégicos que ofrezcan la oportunidad de reorientar y renovar las iniciativas para promover la actividad física.

El conjunto de instrumentos de la OMS ACTIVE, puesto en marcha en 2019, proporciona una orientación técnica más específica sobre la manera de iniciar y aplicar las 20 recomendaciones de política esbozadas en el plan de acción mundial¹⁰.

Conceptos

ACTIVIDAD FÍSICA: La OMS define la actividad física como cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos, con el consiguiente consumo de energía. La actividad física hace referencia a todo movimiento, incluso durante el tiempo de ocio, para desplazarse a determinados lugares o como parte del trabajo de una persona. La actividad física, tanto moderada como intensa, mejora la salud.

EJERCICIO FÍSICO: es aquella actividad física programada. Se caracteriza por ser una actividad planificada, estructurada y repetitiva.

DEPORTE: el deporte es una actividad que implica competición.

Herramientas de medida

Para medir el nivel de actividad física de una persona podemos utilizar diferentes herramientas, que nos ayuden a la hora de realizar una valoración más fiable sobre la intensidad de la actividad física de la persona.

Utilizar varias técnicas subjetivas, tales como los autoinformes, los cuestionarios, las entrevistas, los diarios y escalas de equivalencia según la actividad informada. Estas técnicas presentan la ventaja de ser relativamente poco costosas y fáciles de usar con muestras de gran tamaño, son más prácticos que las evaluaciones objetivas, pero su validez en la medición individual tiene algunas limitaciones. Estos pueden servir para realizar una primera valoración acerca de los patrones de actividad y a la vez, como estrategia para motivar el incremento del nivel de actividad física en el paciente.

Para ello podemos utilizar:

- **Test de IPAQ:** que valora la actividad en 4 esferas: transporte, trabajo, hogar y tiempo libre, cuantificando duración e intensidad. Es uno de los más utilizados para medir el nivel de actividad física de una población. Existen estudios de confiabilidad y validez en 12 países, por lo cual se aprobó en muchos de ellos su utilización para investigaciones de prevalencia de participación en actividad física¹¹.
- **GPAQ versión 2.0:** Cuestionario Global de Actividad Física. En la actualidad es el recomendado por la Organización Mundial de la Salud, en el método STEPwise de vigilancia de Enfermedades crónicas y promoción de la salud¹². Tiene 16 preguntas y el periodo de tiempo que evalúa es de una semana. tiene en cuenta varios elementos: la intensidad, la frecuencia, la duración y el tipo de actividad física en diferentes dominios o escenarios, ya que evalúa la actividad física realizada mínimo durante 10 minutos en el trabajo, la actividad física relacionada con el transporte o los desplazamientos y la actividad física realizada durante el tiempo libre, como también el comportamiento sedentario.

Además podemos realizar mediciones específicas de la condición física de la persona que nos ayuden en la valoración global junto con los test comentados. Algunos ejemplos de estas mediciones:

- **Valoración física exhaustiva,** incluyendo impedanciometría, control de frecuencia cardiaca en reposo y tras ejercicio y valoración ecográfica de composición corporal.
- **Test Fuerza y Resistencia de Miembros Inferiores (Sit-to-Stand Test):** Consiste en determinar el número de veces que el sujeto es capaz de sentarse y levantarse de una silla durante 30 segundos, a mayor número de veces, mayor capacidad de resistencia y fuerza de miembros inferiores. No se permite usar las manos para apoyarse, de modo que mantendrá ambos miembros superiores cruzados sobre su pecho o extendidos hacia delante. Se le avisa cuando pasen 15 segundos del inicio y al quedar 5 segundos para el final de la prueba. La altura de la silla es estándar de unos 40-47 cm, esta debe tener respaldo para la espalda pero ningún apoyo para los brazos.
- **El Test de la marcha de 6 minutos o 6MWT** (por sus siglas en inglés 6 minutes walking test): es una prueba funcional cardiorrespiratoria consistente en medir la distancia máxima que puede recorrer un sujeto durante 6 minutos. Se utiliza ampliamente para conocer la evolución y calidad de vida de pacientes con enfermedades cardiorrespiratorias, ya que se considera una prueba fácil de realizar, bien tolerada, y que refleja muy bien las actividades de la vida diaria.

- El test “Get up and go”: fue diseñado como una herramienta de cribado para detectar problemas de equilibrio en la población, en la que el sujeto debía levantarse de una silla con reposabrazos, caminar tres metros, girar sobre sí mismo, retroceder los tres metros y volver a sentarse. Para obviar su subjetividad, el examinador cronometra el tiempo que precisa para realizar la prueba.
- Escala Modificada de Borg (Borg Modified Scale): sobre una escala visual de 0-10, donde 0 es la ausencia de Fatiga/Disnea y 10 es la máxima fatiga que las pacientes puedan sufrir, se les pide que indiquen un valor acorde al grado de cansancio/disnea tras haber realizado los test físicos.

Para valorar la intensidad y duración de la actividad realizada se usa comúnmente el equivalente MET o la unidad metabólica o índice metabólico que es el gasto de oxígeno (3,5 ml/Kg/min de O₂) en reposo, el cual equivale aproximadamente a 1 kilocaloría por kilogramo de peso por hora. Se puede calificar los niveles de intensidades en diferentes tipos de actividad expresados en equivalentes metabólicas METs, considerando una intensidad Baja: <3 MET (el consumo de oxígeno no triplica al de reposo); intensidad Moderada: 3-6 MET y Vigorosa: >6 MET. Las recomendaciones actuales son aproximadamente 3000 MET minutos a la semana para obtener beneficios en salud.

Tabla 1. Equivalencias MET según actividad física.

Baja intensidad <3 MET	Moderada intensidad 3-6 MET	Vigorosa intensidad >6 MET
dormir, estar tumbado, estar sentado o de pie sin moverse o moverse en llano	tareas domésticas, tareas de jardinería, jugar al golf, jugar al ping-pong, nadar suave, montar en bicicleta sobre terreno llano. Subir o bajar escaleras, cargar o transportar objetos. Práctica deportiva de moderada intensidad como fútbol, tenis, baloncesto, senderismo, baile.	Trabajos de carga y descarga con objetos pesados, subir o bajar escaleras corriendo, trabajos de agricultura o jardinería de gran intensidad. Cualquier disciplina deportiva practicada de forma intensa como correr, jugar al fútbol, jugar al baloncesto, jugar al tenis, natación, esquí de fondo, escalada, aeróbic.

Recomendaciones de ejercicio en población general

Las recomendaciones en población general actuales según la OMS¹:

Los adultos de 18 a 64 años:

- deberían realizar **actividades físicas aeróbicas moderadas durante al menos 150 a 300 minutos;**
- o **actividades físicas aeróbicas intensas durante al menos 75 a 150 minutos;** o una combinación equivalente de actividades moderadas e intensas a lo largo de la semana;
- también deberían realizar **actividades de fortalecimiento muscular** moderadas o más intensas que ejerciten todos los grupos musculares principales **durante dos o más días a la semana**, ya que tales actividades aportan beneficios adicionales para la salud;
- pueden prolongar la actividad física aeróbica moderada **más allá de 300 minutos;** o realizar actividades físicas aeróbicas intensas durante más de 150 minutos; o una combinación equivalente de actividades moderadas e intensas a lo largo de la semana **para obtener beneficios adicionales para la salud;**
- deberían **limitar el tiempo dedicado a actividades sedentarias.** La sustitución del tiempo dedicado a actividades sedentarias por actividades físicas de cualquier intensidad (incluidas las de baja intensidad) es beneficiosa para la salud, y
- para ayudar a reducir los efectos perjudiciales de los comportamientos más sedentarios en la salud, todos los adultos y los adultos mayores deberían tratar de incrementar su actividad física moderada a intensa por encima del nivel recomendado.

Los adultos de 65 o más años:

Se aplican las mismas recomendaciones que para los adultos; y como parte de su actividad física semanal, los adultos mayores deberían realizar actividades físicas variadas y con diversos componentes, que hagan hincapié en el equilibrio funcional y en un entrenamiento de la fuerza muscular moderado o de mayor intensidad, tres o más días a la semana, para mejorar la capacidad funcional y prevenir caídas.

El ejercicio ha demostrado también numerosos beneficios en la calidad de vida de los pacientes con cáncer, aliviando el impacto negativo del cáncer en la salud física y psicológica, teniendo como veíamos anteriormente, un impacto positivo en la supervivencia del paciente. Diversos estudios han demostrado que la actividad física regular favorece un microambiente tisular que contrarresta la carcinogénesis, y que la actividad aeróbica hace que los tumores sean más vulnerables a los efectos de la quimioterapia¹³.

Las primeras pautas de ejercicio para pacientes oncológicos fueron publicadas en el año 2010 por el American College of Sports Medicine (ACSM); posteriormente estas pautas se han ido revisado en función de la evidencia científica disponible. Las recomendaciones actuales, basadas principalmente en las pautas generales de la OMS para la población general, consideran que el ejercicio físico regular en pacientes con cáncer es seguro y ejerce efectos positivos, particularmente en su calidad de vida¹⁴.

El sedentarismo se asocia con una peor calidad de vida, tanto física como mental, en supervivientes de cáncer. En el consenso publicado en 2019 por un grupo de expertos a nivel internacional, se dan recomendaciones para abordar a través del ejercicio físico diferentes efectos secundarios derivados del tratamiento oncológico¹⁵.

Tabla 2. Rrecomendaciones de ejercicio según efecto secundario¹⁵.

CALIDAD DE VIDA			
Cáncer de mama, próstata, colorrectal, pulmón, cabeza y cuello, vejiga, cáncer ginecológico, hematológico, trasplante de células madre hematopoyéticas			
PRESCRIPCIÓN			
TIPO	A* (30min)	F ** (2-3 series, 8-15 repeticiones)	A+F (mejor)
INTENSIDAD	MODERADA (60-80 % FCmáx***)		
FRECUENCIA	2-3/SEMANA		
DURANCIÓN	12 SEMANAS		
SUPERVISIÓN	SUPERVISADO MÁS EFECTIVO		

*A: aeróbico. **F: fuerza. ***FCmáx: frecuencia cardíaca máxima.

FUNCIÓN FÍSICA			
Cáncer de mama, próstata, colorrectal, pulmón, cabeza y cuello, vejiga, hematológico, trasplante de células madre hematopoyéticas			
PRESCRIPCIÓN			
TIPO	A (30-60 min)	F (2 series, 8-12 repeticiones)	A (20-40 min)+F (mejor)
INTENSIDAD	MODERADA (60-80 % Fcmáx)		
FRECUENCIA	2-3/SEMANA		
DURANCIÓN	8-12 SEMANAS		
SUPERVISIÓN	SUPERVISADO MÁS EFECTIVO		

FATIGA			
Cáncer de mama, próstata			
PRESCRIPCIÓN			
TIPO	A (30 min)	F (2 series, 12-15 repeticiones)	A+F (mejor)
INTENSIDAD	MODERADA (60-80 % Fcmáx)		
FRECUENCIA	2-3 SEMANA		
DURANCIÓN	12 SEMANAS		
SUPERVISIÓN	SUPERVISADO MÁS EFECTIVO		

LINFEDEMA Solo linfedema relacionado con el cáncer de mama	
PRESCRIPCIÓN	
TIPO	FUERZA (comenzar con bajo peso) 1-3 series 8-15 repeticiones
INTENSIDAD	MODERADA (60-70 % Fcmáx)
FRECUENCIA	2-3/SEMANA
DURACIÓN	52 SEMANAS
SUPERVISIÓN	SUPERVISADO (necesario)

DEPRESIÓN Cáncer de mama, próstata, colorrectal, hematológico		
PRESCRIPCIÓN		
TIPO	A (30-60 min)	A+F (20-40 min +2 series de 8 a 12 repeticiones)
INTENSIDAD	MODERADA (60-70 % Fcmáx)	
FRECUENCIA	2-3/SEMANA	
DURACIÓN	12 SEMANAS	6-12 SEMANAS
SUPERVISIÓN	SUPERVISADO (mejor)	

ANSIEDAD Cáncer de mama, próstata, colorrectal, ginecológico, cabeza y cuello, pulmón, hematológico		
PRESCRIPCIÓN		
TIPO	A (30-60 min)	A+F (20-40 min+2 series de 8 a 12 repeticiones)
INTENSIDAD	MODERADA (60-70 % Fcmáx)	
FRECUENCIA	2-3/SEMANA	
DURACIÓN	12 SEMANAS	6-12 SEMANAS
SUPERVISIÓN	SUPERVISADO (mejor)	

SUEÑO	
PRESCRIPCIÓN	
TIPO	A (caminar 30-40 min)
INTENSIDAD	MODERADA (60-80 % Fcmáx)
FRECUENCIA	3-4/SEMANA
DURACIÓN	12 SEMANAS
SUPERVISIÓN	SUPERVISADO (no precisa)

SALUD ÓSEA Cáncer de mama y próstata	
PRESCRIPCIÓN	
TIPO	FUERZA
INTENSIDAD	MODERADA -INTENSA
FRECUENCIA	2-3/SEMANA
DURACIÓN	8-12 SEMANAS
SUPERVISIÓN	1 AÑO SUPERVISADO

Conclusiones

Los profesionales sanitarios debemos implicarnos en la promoción en salud y sumarnos con la implementación de las medidas oportunas dentro del marco acordado por la OMS ACTIVE, para alcanzar la reducción del sedentarismo en un 10%-15% para el 2030. Tenemos la suficiente evidencia científica para prescribir ejercicio físico regular a una intensidad modera-alta a nuestros pacientes, como herramienta para disminuir la incidencia y mortalidad del cáncer, y por tanto es nuestro deber incorporar esta medida a nuestra práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO: World Health Organization Cancer Prevention. Disponible en: <https://www.who.int/cancer/prevention/es/>
2. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
3. WCRF: World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective: The Third Expert Report, 2018. Disponible en: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/resources-and-toolkit>.
4. Matthews CE, Moore SC, Arem H, Cook MB, Trabert B, Håkansson N, et al. Amount and intensity of leisure-time physical activity and lower cancer risk. *J Clin Oncol*. 2020; 38(7):686-697.
5. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2014; 25(7):1293-1311.
6. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol*. 2011; 28:753-765.
7. De Boer MC, Wörner EA, Verlaan D, van Leeuwen PAM. The mechanisms and effects of physical activity on breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2017; 17(4):272-278.
8. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, Siddiqi SM, McTiernan A, Alfano CM. Physical activity, biomarkers and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(11):815-840.
9. Lynch BM, Dunstan DW, Vallance JK, Owen N. Don't take cancer sitting down. A new survivorship research agenda. *Cancer*. 2013; 119(11):1928-1935.
10. Organización Mundial de la Salud . (2019). Plan de acción mundial sobre actividad física 2018-2030: personas más activas para un mundo más sano. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/327897> .
11. Craig C.L., Marshall A.L., Sjöström M., Bauman A.E., Booth M.L., Ainsworth B.E., et al; y el IPAQ Consensus Group and the IPAQ Reliability and Validity Study Group, 2003.
12. Armstrong T., Bull F. Desarrollo del cuestionario de actividad física global (GPAQ) de la organización mundial de la salud J. *Public Health*. 2006; 14 :66-70.
13. Betof AS, Lascola CD, Weitzel D, Landon C, Scarbrough P M, Devi G R, et al. Modulation of murine breast tumor vascularity, hypoxia and chemotherapeutic response by exercise. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107(5):djv040.
14. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors [published correction *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(1):195]. *Med Sci Sports Exerc*. 2010; 42(7):1409-1426.
15. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(11):2375-2390.

Capítulo 8

Riesgo ambiental (radiación)

Autores: **Teresa Gorriá**¹, **Miguel García-Pardo**², **Laura Mezquita**^{1,3,4}

1 Servicio de Oncología Médica, Hospital Clinic de Barcelona; 2 Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal. 3 Laboratorio de Genómica Traslacional y Terapias Dirigidas en Tumores Sólidos, IDIBAPS; 4 Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona

1. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que los factores ambientales son responsables de alrededor de un 20% de los casos de cáncer a nivel global¹ expert opinion and information on disease transmission pathways. Population attributable fractions were used to calculate global deaths and global disease burden from environmental risks. Results Twenty-three percent (95% CI: 13–34%. Esto implica aproximadamente 1,3 millones de muertes por año en el mundo.

Entre los muchos factores de riesgo ambientales para el cáncer que se conocen, los principales son las radiaciones ionizantes y ultravioleta. La radiación ionizante y ultravioleta han puesto a prueba a lo largo del tiempo la integridad genética de los organismos vivos. Al inducir la aparición de mutaciones mediante daño directo en el ADN, estos agentes físicos han promovido la diversidad mediante la selección natural, con la expresión de genes que codifican proteínas para salvaguardar el material genético mediante mecanismos de reparación del ADN. A pesar de estas sofisticadas herramientas que poseemos para proteger el genoma humano del efecto mutagénico de la radiación, no todas las células expuestas son capaces de reparar adecuadamente la integridad del ADN; y algunas células pueden malignizarse dando lugar a neoplasias.

En ese capítulo abordaremos los riesgos ambientales y ocupacionales ocasionados por la radiación.

2. RADIACIÓN IONIZANTE

La radiación ionizante se define como radiación que tiene la energía suficiente para ionizar moléculas, desplazando electrones de los átomos. Las fuentes naturales de radiación constituyen el 80% de la exposición humana a radiación ionizante; de estas, la más relevante es el radón².

2.1. Radón

Efectos del radón sobre la salud y riesgo de cáncer de pulmón

El radón-222 (²²²Rn) es un gas radioactivo que se genera naturalmente como producto de la degradación del uranio-238. Es la fuente más importante de radiación ionizante de origen natural. Se genera espontáneamente en el suelo y las rocas; por ello, su concentración en el interior de edificios está relacionada con el contenido de uranio de las rocas de la corteza terrestre debajo de las viviendas, entre otros factores. Tiene una vida media de 3,8 días, permitiendo su difusión a través del suelo y en el aire antes de descomponerse emitiendo partículas alfa, mediante una serie de radionúclidos de vida corta como el polonio-218 o el polonio-214.

Cuando el radón es inhalado, dichas partículas alfa entran en contacto con las células epiteliales de la vía respiratoria, causando daño en el ADN, si bien se desconoce el mecanismo exacto de carcinogénesis. Dado que incluso una sola partícula alfa puede teóricamente ocasionar daño genético en una célula sana, no hay un umbral concentración seguro por debajo de la cual el radón no tenga el potencial de causar cáncer de pulmón.

Los efectos del radón en la salud se han investigado en las últimas décadas, con evidencia creciente de su potencial carcinógeno. Inicialmente, las investigaciones se centraron en mineros, expuestos a altas concentraciones de radón en su entorno laboral. A principios de la década de 1980, se realizaron estudios de concentraciones de radón en viviendas y otros edificios; los resultados de estos estudios, junto con las estimaciones de riesgo basadas en los estudios de mineros, proporcionó evidencia indirecta de que el radón puede ser una causa importante de cáncer de pulmón en la población general.

El radón fue declarado carcinógeno humano por la OMS en 1987, y por la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de los Estados Unidos en 1988. Actualmente se considera que el radón es la segunda causa más importante de cáncer de pulmón después del tabaquismo en la población general, y la principal causa de cáncer de pulmón en no fumadores³.

Análisis combinados de estudios epidemiológicos de casos y controles han demostrado que la concentración de radón en el interior de los hogares aumenta el riesgo de cáncer de pulmón en la población general, con un aumento relativo del riesgo de 16% por cada 100 Bequerels por metro cúbico (Bq/m^3)^{4,5}. No hay un umbral mínimo de concentración por debajo del cual la exposición no presente ningún riesgo; incluso bajas concentraciones de radón podrían resultar en un incremento del riesgo de cáncer de pulmón según la susceptibilidad individual, los años de exposición al radón, la exposición en etapas precoces de la vida y la exposición a otros cancerígenos como el tabaquismo, la contaminación atmosférica o el amianto. La OMS recomienda concentraciones de radón en interiores por debajo de 100 Bq/m^3 , aunque la directiva europea 2013/59/EURATOM es mucho menos restrictiva, recomendando niveles por debajo de 300 Bq/m^3 .³

En fumadores, el efecto combinado del radón y el humo del tabaco es sinérgico con un impacto (sub)multiplicativo más que aditivo, aumentando de 20 a 25 el riesgo de muerte por cáncer de pulmón en fumadores expuestos a concentraciones de radón superiores a 200 Bq/m^3 . En no fumadores, dado que desarrollan más frecuentemente tumores con dianas moleculares, se está estudiando la hipótesis de que el daño celular inducido por la exposición al radón podría provocar cáncer de pulmón con alteraciones genómicas moleculares, pero la evidencia en la actualidad es aún limitada⁷.

En Europa, existen grandes diferencias entre países en términos de exposición al radón en las viviendas. Los países con grandes cantidades de granito o suelos ricos en uranio generalmente tienen niveles muy altos de radón. Hay varias áreas propensas al radón, como el Macizo de Bohemia, el noroeste de España, el Macizo Central, el Macizo de los Vosgos, los Alpes centrales, el norte de Estonia y ciertas estructuras volcánicas en el centro de Italia⁶. Aunque la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) y el Consejo de la Unión Europea han recomendado niveles de radón de referencia para viviendas y lugares de trabajo, solo unos pocos países han impuesto niveles de corte; además, cada país establece límites diferentes. Por ejemplo, Alemania tiene un nivel de referencia recomendado de 250 Bq/m^3 , mientras que Suiza y Suecia de 400 Bq/m^3 y España de 300 Bq/m^3 .⁶

En 2006, el Centro Común de Investigación de la Comisión Europea lanzó un proyecto para estudiar los niveles de radón a nivel europeo, como parte de un Atlas Europeo de Radiación Natural planificado. Actualmente, este mapa incluye datos de 29 países, cubriendo una buena parte de Europa: más del 30% de la superficie de los países participantes en el Mapa Europeo de Radón en Interiores presenta una concentración mediana superior a 100 Bq/m^3 , y un 4,2% está por encima de 300 Bq/m^3 .⁶ La Directiva Europea revisada de 2013 obligó a los estados miembros de la Unión Europea a establecer un plan de acción nacional en relación con la exposición al radón, y la Comisión Europea de Energía Atómica (2013/59/EURATOM) estableció una directiva de no superar los 300 Bq/m^3 en hogares europeos. España aún no ha llevado a cabo la trasposición de la directiva europea, que se espera para el 2023.

Medición de los niveles de radón. Prevención y mitigación

Las mediciones de radón en los hogares son fáciles de realizar, pero deben basarse en protocolos estandarizados para garantizar mediciones consistentes. Además, es preferible realizar mediciones a largo plazo para evaluar la concentración media anual de radón dentro de una casa. La alta variación temporal del radón en interiores hace que las mediciones a corto plazo no sean informativas³.

Es necesario desarrollar tanto estrategias de prevención en la construcción de nuevas viviendas, como estrategias de mitigación en viviendas existentes para lograr una reducción general del riesgo. Además, es importante identificar a las poblaciones expuestas a altas concentraciones de radón en interiores (tanto en el hogar como en el trabajo) que están en riesgo de desarrollar cáncer de pulmón y podrían en el futuro beneficiarse de programas de cribado.

Los profesionales del sector de la construcción son actores clave para en la prevención y mitigación. Se necesitan estrategias nacionales para asegurar su competencia en esta área, mediante directrices y/o estándares basados en la evidencia científica disponible.

Por último, los análisis de costo-efectividad brindan información útil para la elaboración de políticas de prevención y mitigación.

Conclusión

En resumen, la radiación ambiental ionizante representa un gran reto epidemiológico a nivel mundial. El cáncer de pulmón es un problema de salud pública y la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, siendo el radón el principal factor de riesgo de cáncer de pulmón en no fumadores y el segundo factor en pacientes fumadores, con efectos sinérgicos en estos últimos. El radón causa daño en el ADN y una alta inestabilidad genómica del tumor, pero se desconoce su mecanismo exacto de carcinogénesis y su relación con el cáncer de pulmón.



Es necesario ampliar el conocimiento sobre el radón: estudiar sus mecanismos de daño celular, sus posibles consecuencias para la salud a largo plazo y su innegable relación con el cáncer de pulmón. En los próximos años, es necesario promover la investigación en esta área para profundizar en el conocimiento científico sobre la carcinogénesis del cáncer de pulmón, y cómo afecta el radón a la evolución mismo y su pronóstico, así como promover políticas y estrategias relacionadas con el radón en la prevención del cáncer.

2.2. Efectos indirectos de exposición a radiación secundaria a catástrofes nucleares

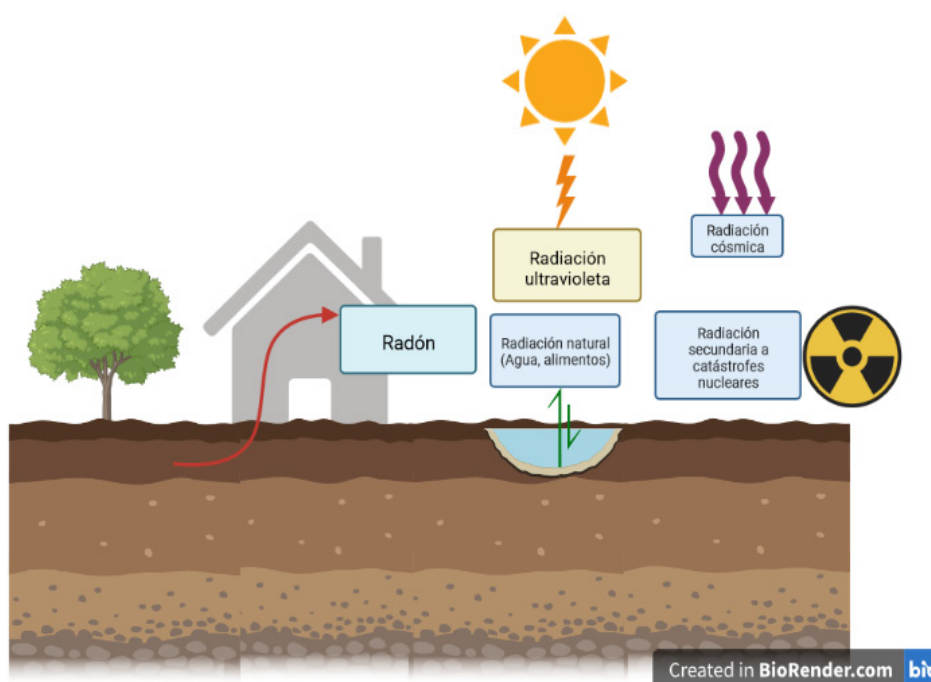
Estudios epidemiológicos realizados tras la bomba atómica y catástrofes nucleares demostraron que la exposición a dosis altas o moderadas de radiación ionizante pueden inducir cáncer. Veinte años después de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki al final de la Segunda Guerra Mundial, se observó un aumento significativo en la incidencia de cáncer de tiroides y leucemia. Sin embargo, hubieron de pasar 50 años antes de observar un aumento en la incidencia de tumores sólidos como consecuencia de la exposición a la radiación de las bombas atómicas. La incidencia de cáncer de mama, ovario, vejiga, pulmón o colon se duplicó en el grupo expuesto durante este tiempo.

Tras las catástrofes nucleares de Chernóbil y Fukushima, estudios epidemiológicos mostraron un claro incremento en la incidencia de cáncer de tiroides tan pronto como cuatro años tras los accidentes, especialmente en la población pediátrica; muchos de los casos podrían haberse prevenido evitando al consumo de leche local contaminada con yodo radioactivo.

La firma molecular de los tumores radioinducidos es compleja, pero se han encontrado mutaciones puntuales que llevarían a la activación del oncogén RAS o a la inactivación del gen supresor tumoral p53. Además, la radiación ionizante induce roturas en la doble cadena de ADN que puede no ser reparada adecuadamente por la vía de recombinación no homóloga, llevando a reordenamientos cromosómicos. En el 50-90% de los tumores de tiroides relacionados con el accidente de Chernóbil, se encontró una fusión en RET; y en la gran mayoría de tumores de tiroides en la población pediátrica expuesta se encontraron fusiones oncogénicas afectando a la vía de señalización MAPK⁸.

La correlación entre la exposición a altas concentraciones de radiación ionizante y el desarrollo de cáncer tras las bombas atómicas y los accidentes de Chernóbil y Fukushima es clara, lo cual ha llevado a acalorados debates sobre la seguridad de la energía nuclear. Sin embargo, es aún más relevante explorar el impacto de la exposición a dosis bajas de radiación ionizante en el día a día, como el radón u otros tipos de radiación ambiental.

Figura 1. Principales tipos de radiación ambiental



2.3. Otros tipos de radiación ambiental

La radiación natural se forma a partir de radionucleótidos que ya estaban presentes en la Tierra desde su origen y que aún no se han extinguido por transmutación ya que son poco radioactivos y su semivida es comparable a la edad de nuestro planeta, aunque hay otros que se generan constantemente. La radioactividad natural dependerá de la presencia o ausencia de rocas y sedimentos que contienen elementos radioactivos. Serán nocivos el ⁴⁰K, ²³⁸U, ²³⁵U y ²³²Th que pueden tener un impacto negativo sobre la salud a largo plazo pudiendo desarrollar diferentes tipos de cáncer. La afección será proporcional a la dosis recibida y variará según la zona por el tipo de roca presente, lo que llegue al subsuelo y lo que finalmente se filtre a las aguas subterráneas⁹. La radioactividad natural del agua afecta principalmente a agua extraída de pozos profundos entre 150-200 metros, que son excavados en entornos graníticos y que quedan contaminados por la presencia de radionucleótidos asociados a algunos metales como el uranio. Todo ello está regulado por la ley que obliga a determinar los siguientes parámetros para garantizar el uso del agua en la población: el radón, el tritio y la dosis indicativa (se emplea la medida del índice de concentración de actividad alfa total y del índice de concentración beta total o resto).

Por otro lado, los alimentos también pueden contener radionucleótidos naturales que se transfieren, del agua a los peces de ríos, mares y lagos, y también del suelo a los cultivos agrícolas. Al igual que en el agua, la afección dependerá de la geología y también del clima y las prácticas agrícolas⁽¹⁰⁾. Desde los años 80 existen los reglamentos Euratom en Europa que fija las concentraciones máximas de radioisótopos en los alimentos que garanticen seguridad para su consumo tras una catástrofe nuclear.

A nivel internacional, para los países que no tienen una normativa para el control de radiación en sus alimentos, la comisión mixta de la OMS/FAO del Codex Alimentarius publicó cuáles deberían ser los niveles de radionucleótidos óptimos en los alimentos¹⁰.

Por último, la radiación cósmica a la cual están expuestos sobre todo pilotos de avión y su tripulación, tiene dos orígenes diferentes: el Sol y las partículas energéticas del universo (radiación galáctica cósmica). Esta última es una mezcla de radiaciones como son las partículas subatómicas, rayos gamma y rayos-X que a su vez interactúan con la atmósfera terrestre generando nuevas partículas. Esta radiación puede causar daño genético y citogenético sobre células y tejidos pudiendo promover la carcinogénesis¹¹. Hay estudios epidemiológicos que observan un aumento de la incidencia de cáncer sobre los trabajadores aéreos sin embargo aún se desconoce si este fenómeno se debe solo por esta radiación o se podría ver influida por otros factores de su vida cotidiana como el tabaco, la radiación ultravioleta o el estilo de vida¹¹.

3. RADIACIÓN ULTRAVIOLETA

Generalidades e impacto sobre la salud

La radiación ultravioleta (RUV) es una forma de energía radiante invisible que se extiende desde una longitud de onda de 100 hasta los 400 nanómetros generando tres categorías distintas: UV-C (100-280 nm), UV-B (280-320 nm), UV-A (320-400 nm). A menor longitud de onda mayor energía y menor penetrancia; en cambio a mayor longitud de onda mayor penetrancia, pero menor energía. Los UV-A son los que llegan en mayor cantidad a la Tierra favoreciendo el envejecimiento, en cambio los UV-B nos llegan en menor cantidad, pero al tener más energía serán los que tendrán efectos más nocivos ya que son más activos en la inducción de mutaciones en los genes supresores de tumor y oncogenes promoviendo la carcinogénesis cutánea¹².

La emisión está evocada de forma natural y artificial. Por un lado, el sol constituye la fuente de radiación natural más predominante pudiendo emitir RUV de distinta longitud de onda de forma continua, aunque esta radiación solo representa el 5% de la radiación solar total. Su intensidad de penetrancia sobre nuestra piel dependerá de las múltiples capas que tenga que penetrar (capa de ozono, atmósfera, ropa, ventanas...).

La RUV es un agente carcinógeno del grupo 1 (carcinógeno para humanos) y los principales efectos agudos sobre la piel van desde quemaduras solares (eritema), hasta provocar daños en el ADN tales como los dímeros de pirimidina de ciclobutano y fotoproductos, que generalmente se reparan mediante la reparación por escisión de nucleótidos. En este proceso, el gen p53 juega un papel fundamental para provocar cambios en el ciclo celular¹². Sin embargo, la exposición crónica a la RUV conduce al fotoenvejecimiento, la inmunosupresión y, en última instancia, la fotocarcinogénesis que implica la acumulación de cambios genéticos promoviendo el desarrollo de cáncer en la piel.

El cáncer de piel, tanto melanoma como no-melanoma son de los tipos de cáncer más frecuentes en las poblaciones caucásicas. Ambas entidades muestran un aumento en la tasa de incidencia, pero una estabilidad o descenso en la tasa de mortalidad en los últimos años. Esto se puede explicar por los cambios en el estilo de vida como el aumento de actividades en el exterior, el deseo de estar bronceado y la búsqueda de climas cálidos para las vacaciones, todo ello unido al mayor índice de RUV en más lugares del mundo. En el año 2020, Europa fue el continente de mayor afectación de melanoma tanto en incidencia

(46.4%) como en mortalidad (46.2%), seguido de Norte América en incidencia (32.4%) y Asia en mortalidad (21%). Por otro lado, el cáncer de piel no-melanoma tuvo una mayor incidencia en Norte América (49%) seguida de Europa (29.7%) y la de mayor mortalidad es Asia (43.6%) seguido de Europa (19.9%)¹³. Aunque la carga del melanoma está aumentando, se estima que una cantidad sustancial de nuevos casos de melanoma podrían prevenirse siguiendo estrategias de prevención efectivas para reducir la exposición al sol, facilitar la protección solar, prevenir las quemaduras solares y reducir el bronceado en interiores. Un programa integral de prevención del cáncer de piel que aborde estos factores de riesgo de cáncer de piel puede ayudar a retrasar el crecimiento de la incidencia del melanoma y reducir los costes derivados del tratamiento del melanoma.

Fotoprotección

Una conducta clave para hacer frente a todos los efectos nocivos de la RUV es la fotoprotección mediante métodos naturales y artificiales. Si bien, el uso de la fotoprotección es importante también lo es una correcta conducta frente la exposición solar, es por eso que la academia Española de Dermatología recomienda evitar la exposición solar de 12 a 16h, no dormir bajo el sol, cobijarse bajo la sombra, una correcta hidratación y evitar baños de RUV artificial¹⁴. Los métodos de protección principal son los protectores solares; estos incluyen barreras físicas que reflejan y dispersan la luz y barreras químicas que absorben la luz. Se deben aplicar de forma tópica formando una película uniforme de 2mg/cm² (30 ml/aplicación corporal), quince minutos antes de la exposición solar, cada 2h y después de nadar o sudar¹⁵ which reflect UV, to provide broad-spectrum protection. Newer triazole and camphor-derivative based sunscreens, also provide broad-spectrum protection and are more cosmetically acceptable than many traditional agents. Currently licensed sunscreen ingredients in common use rarely cause allergic or photoallergic reactions. Vitamin D levels are not significantly affected by regular use of a sunscreen. Sunscreen use reduces both the development of precancerous solar keratosis and the recurrence of squamous cell carcinomas. Sunscreen use early in life may be important in prevention of basal cell carcinomas. Increased melanoma risk is influenced by the behaviour patterns of regular sunscreen users, as opposed to any direct effect of sunscreens. Sun protection factor (SPF). Hay que usar protectores de amplio espectro es decir que nos protejan para los rayos UVB y UVA. A su vez, hay que tener en cuenta que por muy alto que sea el factor de protección solar (FPS), la “pantalla total” no existe y que el FPS+50 frena el 98% de los rayos UV. Dentro de los métodos primarios encontraríamos la ropa, las gafas de sol, sombreros, gorras y filtros solares. La ropa ofrece protección frente a los rayos UVA y UVB y se recomiendan telas de colores y holgadas. Los sombreros y gorras ayudan a proteger el cuero cabelludo, la cara, las orejas y la nuca. Las gafas de sol son muy importantes para la fotoprotección de los ojos ya que la exposición continuada crónica aumenta la incidencia de neoplasias y cataratas. Se recomienda que las lentes absorban del 99 % al 100 % del espectro UV completo. Otros factores incluirían los antioxidantes, osmolitos y enzimas reparadoras del ADN, que ayudan a limitar el daño de la piel al promover la cascada fotoquímica que se produce con la luz solar ultravioleta.

Finalmente, las estrategias de detección precoz de melanoma en población de riesgo, es clave para disminuir tanto su incidencia como mortalidad. La población de riesgo abarca persona con fenotipo caracterizado por tez blanca, ojos azules, pelo rubio o pelirrojo, presencia de muchos lunares y nevus atípicos, población con gran exposición continua a la RUV, antecedentes familiares o determinadas enfermedades (por ejemplo, el Xeroderma pigmentosum). Para la población no considerada de alto riesgo, las campañas educativas, sobre fotoprotección, la concienciación del problema y la auto-examinación junto con el aprendizaje del ABCDE (Asimetría, Borde irregular, más de dos Colores, Diámetro mayor a 6mm. y Evolución en el tiempo) para especialistas y la medicina primaria tienen un efecto beneficioso en la población.

Conclusiones

En resumen, la RUV tiene efectos nocivos sobre la salud a diferentes escalas siendo el melanoma cutáneo una de sus peores consecuencias. El melanoma se encuentra en auge en cuanto a su incidencia por lo que es clave la educación sanitaria sobre la fotoprotección des de la infancia ya que resultaría una buena inversión de futuro para evitar el aumento de la incidencia de las neoplasias cutáneas y todas las demás afecciones descritas anteriormente.

Tabla 1: Relación entre diferentes tipos de tumor y su carcinógeno de radiación

Tipo de Tumor	Radiación Carcinógena
Tumores de cabeza y cuello	RUV, radiación-gamma, radiación-X, radioiodo, Radio-226 y 228
Gástrico-Esofágico	Radiación-gamma, radiación-X
Colorrectal	Radiación-gamma, radiación-X
Hígado	Plutonio, torio-232
Páncreas y vía biliar	Plutonio, torio-232
Tumores torácicos	Radón, cadmio, plutonio, Radiación-gamma, radiación-X
Tumores óseos	Plutonio, radio-224, 226 y 228, Radiación-gamma, radiación-X
Tumores cutáneos	RUV, radiación-gamma, radiación-X
Tumores de partes blandas	No relación
Mama	Radiación-gamma, radiación-X
Tumores Ginecológicos	No relación
Próstata	No relación
Tumores uroteliales y renal	Radiación-gamma, radiación-X
Tumores cerebrales	Radiación-gamma, radiación-X
Tumor de tiroides	Radiación-gamma, radiación-X, radioiodo

4. BIBLIOGRAFIA

1. Prüss-Ustün A, Wolf J, Corvalán C, Neville T, Bos R, Neira M. Diseases due to unhealthy environments: an updated estimate of the global burden of disease attributable to environmental determinants of health. *J Public Health (Oxf)*. 2017 Sep;39(3):464–75.
2. Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 572 p.
3. WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009 [cited 2022 Nov 14]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143216/>
4. Darby S, Hill D, Deo H, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, et al. Residential radon and lung cancer--detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14,208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scand J Work Environ Health*. 2006;32 Suppl 1:1–83.
5. Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW, et al. A combined analysis of North American case-control studies of residential radon and lung cancer. *J Toxicol Environ Health A*. 2006 Apr;69(7):533–97.
6. Riudavets M, Garcia de Herreros M, Besse B, Mezquita L. Radon and Lung Cancer: Current Trends and Future Perspectives. *Cancers*. 2022 Jan;14(13):3142.
7. Mezquita L, Benito A, Ruano-Raviña A, Zamora J, Olmedo ME, Reguera P, et al. Indoor Radon in EGFR- and BRAF-Mutated and ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Clin Lung Cancer*. 2019 Jul;20(4):305–312.e3.
8. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology [Internet]. [cited 2022 Nov 23]. Available from: <https://www.wolterskluwer.com/en/know/cancer-principles-and-practice-of-oncology>
9. Análisis de los riesgos derivados de la exposición de la población a las sustancias radiactivas en el agua de consumo humano. MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. 2019, Madrid, España.
10. General standard for contaminants and toxins in food and feed. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Adopted in 1995 Revised in 1997, 2006, 2008, 2009 Amended in 2010, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019.
11. Di Trolío R, Di Lorenzo G, Fumo B, Ascierto PA. Cosmic radiation and cancer: is there a link? *Future Oncology*. 2015 Apr;11(7):1123–35.
12. Linos E, Katz KA, Colditz GA. Skin Cancer-The Importance of Prevention. *JAMA Intern Med*. 2016 Oct 1;176(10):1435–6.
13. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
14. Recomendaciones de la Fundación Piel Sana de la AEDV para protegerse del sol durante las vacaciones. Academia Española de Dermatología y Venereología. Julio 2022, España.
15. Moloney FJ, Collins S, Murphy GM. Sunscreens: safety, efficacy and appropriate use. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(3):185–91.

Capítulo **9****Riesgo ocupacional**Autores: **M^a Teresa Quintanar Verdúñez¹, Javier Pérez Altozano²**

1 Oncología Médica, HGU de Elche; 2 Oncología Médica, HU de Manises

Hasta que en 1950 se reconoce el efecto cancerígeno del consumo de tabaco, casi la única causa conocida de cáncer humano era la exposición laboral. En la mayoría de casos de aumento del riesgo, la información se refería a una ocupación o industria concreta, con pocos o ningún dato que permitiera atribuir el riesgo a sustancias químicas concretas. Desde entonces, se han identificado muchas más causas de cáncer, tanto ocupacionales como no ocupacionales. Aunque el descubrimiento de carcinógenos ocupacionales permite la prevención del cáncer ocupacional, su beneficio potencial va más allá de las fábricas, ya que la mayoría de los carcinógenos ocupacionales también se encuentran en el medio ambiente en general y en productos de consumo, a veces en concentraciones tan altas como las encontradas en el lugar de trabajo.

La exposición a la mayoría de los agentes cancerígenos ocupacionales también se produce en el medio ambiente en general y/o durante el consumo de productos. Además, de forma recíproca, la mayoría de las exposiciones ambientales y las asociadas al uso de determinados productos de consumo, (medicamentos, alimentos, etc.), también pueden producirse en algún contexto ocupacional. Por ejemplo, mientras que la exposición al humo del tabaco, la radiación solar y los medicamentos inmunosupresores no suelen considerarse exposiciones profesionales, hay personas cuya ocupación les pone en contacto con estos agentes en un grado que de otro modo no se produciría. Además, aunque el amianto, el benceno, los gases de los motores diesel y el gas radón se consideran carcinógenos profesionales, la población general también está expuesta a estos agentes: de hecho, es probable que muchas más personas estén expuestas a estas sustancias en su vida cotidiana que en su trabajo.¹

Dada la ambigüedad de la definición, se adopta la siguiente convención: se considera que un carcinógeno es “ocupacional” si existe una exposición significativa en el lugar de trabajo, ya sea en términos de prevalencia o de nivel de exposición, y/o si los principales estudios epidemiológicos que llevaron a la identificación de un riesgo elevado de cáncer se realizaron entre trabajadores.

La carcinogenicidad de un producto químico se determina en base a las propiedades de dicho producto que son invariables en el tiempo y en el espacio; en función del nivel de exposición, los productos químicos deben considerarse siempre capaces de provocar cáncer. No obstante, una determinada ocupación no debe considerarse que implique siempre riesgo cancerígeno. Los riesgos de cáncer asociados a una ocupación o industria pueden cambiar si existen diferencias en las tecnologías o procesos entre los trabajadores estudiados y otros trabajadores de la misma ocupación, pero de épocas o lugares distintos.² El descubrimiento y la caracterización de los carcinógenos profesionales es una carrera plagada de obstáculos. Debido a la larga latencia entre la exposición a los carcinógenos y la aparición del cáncer, es necesario poder determinar las circunstancias profesionales muchos años antes de la aparición del cáncer. La documentación necesaria suele encontrarse fragmentada, ser poco fiable o inexistente.

Aunque las grandes empresas pueden disponer de datos sobre la higiene industrial de su plantilla, estos datos suelen ser de dudosa representatividad. Las pequeñas empresas rara vez disponen de estos datos. En empresas de países subdesarrollados todavía es menos probable que se disponga de estos datos y se mantengan durante periodos prolongados. Incluso si se pueden obtener datos de exposición a largo plazo, el tratamiento estadístico de esta información relacionada con el tiempo plantea importantes retos. En muchos estudios sobre cáncer profesional, es difícil o imposible obtener información fiable sobre posibles variables de confusión, como el tabaquismo.³

Por otra parte, sería útil que los médicos o los organismos gubernamentales registraran de forma rutinaria las ocupaciones de los pacientes, pero es algo que no suele ocurrir. Aunque los estudios epidemiológicos y toxicológicos son los más adecuados para la investigación de agentes únicos, el entorno laboral es complejo, cambiante y comprende múltiples agentes, lo que plantea enormes dificultades a la hora de evaluar los riesgos. La potencia estadística de los estudios epidemiológicos se ve a menudo limitada por el tamaño de las distintas plantillas; esta limitación podría superarse mediante la agregación de datos entre investigadores.

En el pasado, la investigación epidemiológica sobre los factores de riesgo laboral se ha centrado en gran medida en las exposiciones laborales asociadas a entornos industriales “sucios”. Sin embargo, en las últimas décadas se ha mejorado en higiene laboral en muchas industrias o se ha adoptado una tecnología diferente, de modo que los riesgos históricos ya no son

aplicables, al menos en los países más desarrollados. Cada vez se presta más atención a los agentes no químicos en el entorno laboral. Se han investigado agentes físicos como la radiación solar y los campos electromagnéticos, así como las características ergonómicas y de comportamiento de determinadas ocupaciones, como la actividad física y el trabajo por turnos. Para casi todos estos factores de riesgo, la distinción entre exposición ocupacional y no ocupacional es cada vez más difusa.

La industria y las profesiones evolucionan constantemente, por lo que la vigilancia del riesgo de cáncer ocupacional continúa siendo relevante: las circunstancias de exposición cambian con el tiempo y pueden aparecer nuevas: ejemplos recientes son las pantallas de reproducción y las nanopartículas.⁴

Agentes profesionales o exposiciones evaluados como carcinógenos o probablemente carcinógenos

La International Agency for Research on Cancer (IARC) proporciona información autorizada para elaborar una lista de carcinógenos profesionales. Desde 1971, publica revisiones críticas de datos epidemiológicos y experimentales sobre la carcinogenicidad de sustancias químicas, grupos de sustancias químicas, procesos industriales, mezclas complejas, agentes físicos y agentes biológicos a los que están expuestos los seres humanos, y evalúa los datos indicativos de carcinogenicidad. En la tabla 1 se enumeran 50 agentes ocupacionales, ocupaciones e industrias que han sido clasificados como carcinógenos para los seres humanos (Grupo 1). La tabla distingue explícitamente entre 38 agentes químicos o físicos y 12 ocupaciones e industrias que implican un mayor riesgo de cáncer, pero para las que no se ha especificado el agente responsable.

Tabla 1. Exposiciones profesionales, ocupaciones, industrias y actividades clasificadas como carcinógenas para los seres humanos (Grupo 1) por la IARC

Agente, profesión o industria	Localización o tipo de cáncer	Industria, profesión o uso
Agente químico o físico		
Vapores ácidos, compuestos inorgánicos fuertes	Laringe, pulmón	Operaciones de decapado, industrias siderúrgica y petroquímica, fabricación de fertilizantes fosfatados
4-Aminobifenilo	Vejiga	Caucho
Arsénico y compuestos inorgánicos de arsénico	Pulmón, piel, vejiga	Vidrio, metales, pesticidas
Amianto (todas las formas)	Laringe, pulmón, ovario, mesotelioma	Aislamiento, construcción, reformas
Benceno	Leucemia (leucemia no linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda)	Industria química, disolventes
Bencidina	Vejiga	Pigmentos
Benzo[a]pireno	Incierto	Licuefacción y gasificación de carbón, producción de coque, hornos de coque, destilación de alquitran de hulla, techado, pavimentación, producción de aluminio ...
Berilio y compuestos de berilio	Pulmón	Industria aeroespacial, metalúrgica y nuclear
Bis(clorometil)éter;clorometil metil éter	Pulmón	Producción de bis(clorometil)éter; fabricación de plásticos, resinas y polímeros
1,3-Butadieno	Leucemia y/o linfoma	Plásticos, caucho
Cadmio y compuestos de cadmio	Pulmón	Pigmentos, baterías
Compuestos de cromo	Pulmón	Metalizado, pigmentos
Brea de alquitran de hulla	Pulmón, piel	Construcción, electrodos
1,2-dicloropropana	Vías biliares	Producción de productos químicos clorados
Escape de motores diesel	Pulmón	Transporte, minería
Óxido de etileno	Incierto	Muchos, incluido el químico, agente esterilizante
Formaldehído	Nasofaringe, leucemia	Producción de formaldehído; plásticos, textiles
Radiaciones ionizantes (incluido radón-222)	Tiroides, leucemia, glándula salival, pulmón, hueso, riñón, esófago, estómago, colon, piel, recto, mama, vejiga, cerebro	Radiología, industria nuclear, minería subterránea
Polvo de cuero	Cavidad nasal	Fabricación y reparación de calzado
Lindano	Linfoma no Hodgkin	Pesticida
4,4'-Metilenbis(2-cloroanilina)(MOCA)	Incierto	Caucho
Aceites minerales, sin tratar o ligeramente tratados	Piel	Lubricante
2-naftilamina	Vejiga	Pigmentos

Compuestos de níquel	Cavidad nasal, pulmón, paranasales	Aleación metálica
Contaminación del aire exterior	Pulmón	Trabajadores al aire libre
Pentaclorofenol	Linfoma no Hodgkin	Pesticida
Bifenilos policlorados (PCB)	Melanoma	Fabricación de transformadores, trabajadores del sector eléctrico
Aceites de esquisto bituminoso	Piel	Lubricante, combustible
Polvo de sílice, cristalino, en forma de cuarzo o cristobalita	Pulmón	Construcción, minería
Radiación solar	Piel, melanoma	Trabajo al aire libre
Hollín	Pulmón, piel	Deshollinadores, albañiles, bomberos
Tabaquismo pasivo	Pulmón	Bares, restaurantes, oficinas
O-toluidina	Vejiga	Pigmentos
Tricloroetileno	Riñón	Disolvente, limpieza en seco
Radiación ultravioleta de la soldadura	Melanoma ocular	Soldadura
Cloruro de vinilo	Hígado	Plásticos
Humos de soldadura	Pulmón	Soldadores, trabajadores de la construcción
Polvo de madera	Fosas nasales, nasofaringe	Aserrado de madera, construcción, muebles
Profesión o industria, sin especificación del agente responsable		
Proceso de Acheson	Pulmón	Producción de fibras de carburo de silicio
Producción de aluminio	Pulmón, vejiga	-
Producción de auramina	Vejiga	-
Gasificación del carbón	Pulmón	-
Destilación de alquitrán de hulla	Piel	-
Producción de coque	Pulmón	-
Minería de hematites (subterránea)	Pulmón	-
Fundición de hierro y acero	Pulmón	-
Fabricación de alcohol isopropílico con ácidos fuertes	Cavidad nasal	-
Producción de magenta	Vejiga	-
Pintor	Vejiga, pulmón, mesotelioma	-
Fabricación de caucho	Estómago, vejiga, leucemia	

Algunos de los carcinógenos se producen de forma natural (polvo de madera, radiación solar), mientras que otros son antropogénicos (1,3-butadieno, cloruro de vinilo). Algunos son compuestos químicos únicos (benceno, tricloroetileno), pero también existen familias de compuestos y mezclas de composición química variable (gases de motores diésel, aceites minerales). La mayoría de carcinógenos humanos conocidos induce sólo uno o pocos tipos de cáncer, pese a que hay excepciones como las radiaciones ionizantes y el amianto, asociados a múltiples órganos diana.⁵

Entre las profesiones e industrias de alto riesgo que figuran en la segunda parte de la tabla, la mayoría representa aquellas con un número de trabajadores bastante reducido, al menos en los países de renta alta. Sin embargo, hay un grupo profesional, el de los pintores, que destaca por su elevada prevalencia. El exceso de riesgo de cáncer de vejiga entre los pintores puede deberse a las aminas aromáticas presentes en las pinturas, y el exceso de riesgo de cáncer de pulmón puede deberse a la exposición al amianto o al sílice en la industria de la construcción.⁶

La tabla 2 enumera los agentes ocupacionales, las ocupaciones y las industrias que se han clasificado como probablemente cancerígenos para los seres humanos (Grupo 2A). La tabla distingue explícitamente entre 41 agentes químicos o físicos, 4 ocupaciones e industrias para los que se ha determinado un riesgo probable pero no se ha identificado un agente causal, y otras 2 circunstancias ocupacionales de riesgo (freír alimentos y trabajo por turnos). La mayoría de los agentes enumerados son carcinogénicos en animales de experimentación, con poca o ninguna evidencia epidemiológica que confirme o contradiga la evidencia en animales. Sin embargo, los estudios en seres humanos y en animales de experimentación, en conjunto, proporcionan evidencia limitada de carcinogenicidad para los seres humanos según los criterios de la IARC, debido a que no pueden excluirse sesgos, factores de confusión o el azar, o porque diferentes estudios ofrecen resultados contradictorios.

Tabla 2. Exposiciones profesionales, ocupaciones, industrias y actividades clasificadas como probablemente carcinógenas para los seres humanos (Grupo 2A) por la IARC

Agente, profesión o industria	Localización o tipo de cáncer	Industria, profesión o uso
Agente químico o físico		
Acrilamida	-	Plásticos
Betunes (productos de combustión)	Pulmón	Tejados
Captafol	-	Fungicida
α-Toluenos clorados combinados con cloruro de benzoilo	-	Pigmentos, productos químicos
4-cloro-orto-toluidina	Vejiga	Pigmentos, textiles
Cobalto metal con carburo de tungsteno	Pulmón	Producción de metales duros
Creosotas	Piel	Conservación de la madera, fabricación de ladrillos
Diazinona	-	Insecticida
4,4'-Diclorodifeniltricloroetano(DDT)	-	Biocida
Diclorometano (cloruro de metileno)	-	Disolvente orgánico
Dieldrina y aldrina metabolizada en dieldrina	Mama	Biocida
Sulfato de dietilo	-	Producción de tintes, pigmentos y textiles
Cloruro de dimetilcarbamoilo	-	Producción, fabricación de productos farmacéuticos, plaguicidas y colorantes
Dimetilformamida	-	Disolvente en la producción de fibras acrílicas, plásticos, productos farmacéuticos, pesticidas, adhesivos, pieles sintéticas y revestimientos de superficies
1,2-Dimetilhidrazina	-	Uso exclusivo en laboratorio, metilación del ADN
Sulfato de dimetilo	-	Usado en la metilación de fenoles, aminas y tioles; plásticos, productos farmacéuticos y herbicidas.
Epiclorhidrina	-	Plásticos
Dibromuro de etileno	-	Fumigación
Glicidol	-	Industria farmacéutica
Glifosato	Linfoma no Hodgkin	Herbicida, agricultura
Hidrazina	Pulmón	Producción de gases, propelentes, productos farmacéuticos, pesticidas, disolventes
Fosfuro de indio	-	Semiconductores
Compuestos de plomo, inorgánicos	Pulmón, estómago	Metales, pigmentos
Malatión	-	Insecticida organofosforado
2-Mercaptobenzotiazol	-	Vulcanización del caucho por azufre
Metanosulfonato de metilo	-	Agente metilante
6-Nitrocriseno	-	Transporte, mecánica de vehículos
1-Nitropireno	-	Transporte, mecánica de vehículos
2-Nitrotolueno	-	Producción de colorantes
Insecticidas no arsenicales	-	Agricultura
Hidrocarburos aromáticos policíclicos Ciclopenta[cd]pireno Dibenzo[a,h]antraceno Dibenzo[a,j]acridina Dibenzo[a,l]pireno	-	Combustión de materia orgánica, licuefacción y gasificación del carbón, producción de coque, hornos de coque, destilación de alquitrán de hulla, techado, pavimentación, producción de aluminio, fundiciones, acerías, bomberos, mecánica de vehículos.
1,3-Propano sultona	-	Uso en laboratorio, productos químicos fotográficos, productos farmacéuticos, insecticidas, colorantes, industria química
Bigotes de carburo de silicio	-	Minerales, abrasivos
Estireno y óxido de estireno-7,8	-	Plásticos
Tetrabromobisfenol A	-	Ignífugo
Tetracloroetileno(percloroetileno)	-	Disolvente
Tetrafluoroetileno	-	Agente alquilante utilizado en la producción de polímeros, revestimientos antiadherentes, tubos resistentes
1,2,3-Tricloropropano	-	Disolvente de uso general
Tris(2,3-dibromopropil)fosfato	-	Plásticos, textiles
Bromuro de vinilo	-	Plásticos, textiles
Fluoruro de vinilo	-	Producción de diversos polímeros, paneles solares

Profesión o industria, sin especificación del agente responsable		
Vidrio artístico, recipientes de vidrio y loza prensada (fabricación)	Pulmón, estómago	-
Fabricación de electrodos de carbono	Pulmón	-
Peluqueros o barberos	Vejiga, pulmón	-
Petroleum refining	-	-
Actividad ocupacional, sin especificación del agente responsable		
Freír alimentos a alta temperatura	-	-
Trabajo en turno de noche	Mama, próstata, colon, recto	Atención sanitaria, transporte, servicios

Estimaciones de la fracción de cáncer atribuible a la exposición profesional

Se han realizado estimaciones en varios países, utilizando diversas metodologías, de la fracción de cáncer que puede atribuirse a las exposiciones profesionales y que podría evitarse si se eliminaran esos riesgos. En general, se ha estimado que la fracción de cáncer atribuible a las exposiciones profesionales oscila entre el 2-8% en los países más desarrollados, aunque dichas estimaciones varían considerablemente entre los distintos tipos de cáncer.⁷

Las estimaciones de la carga ocupacional del cáncer varían entre países, dependiendo de su perfil industrial, y cambiarán con el tiempo a medida que se descubran nuevos carcinógenos ocupacionales o disminuya el impacto de los antiguos. Las estimaciones también varían según la metodología utilizada, si se basan sólo en carcinógenos establecidos o incluyen también los carcinógenos probables.

El esfuerzo más detallado e intensivo realizado hasta la fecha para estimar la carga ocupacional del cáncer se llevó a cabo en Gran Bretaña. El estudio, que tuvo en cuenta la latencia del cáncer, la rotación de la mano de obra y los cambios en las tendencias del empleo y la esperanza de vida a lo largo del tiempo, estimó que el 5,3% de todos los cánceres (8,2% en hombres y 2,3% en mujeres) eran atribuibles a la exposición pasada a carcinógenos profesionales, lo que corresponde a unos 13.600 nuevos cánceres al año y unas 8.000 muertes al año en Gran Bretaña en 2004 (se espera que las cifras aumenten con el tiempo). Los principales tipos de cáncer atribuibles a los carcinógenos profesionales fueron el mesotelioma, cáncer de pulmón, vejiga, mama, piel no melanoma y nasosinusal. Entre las principales exposiciones profesionales se encontraban el amianto, el trabajo por turnos (nocturno), los aceites minerales, la radiación solar, la sílice, los gases de escape de motores diésel y las siguientes industrias: construcción, metalurgia, servicios, minería y varios sectores manufactureros.⁸

La Organización Internacional del Trabajo y la OMS han calculado que entre el 5-7% de las muertes mundiales son atribuibles a enfermedades y lesiones profesionales relacionadas con el trabajo, lo que corresponde a 2,3 millones de muertes anuales relacionadas con el trabajo (2,0 millones se deberían a enfermedades profesionales). En general, el cáncer constituye el mayor componente (~32%), correspondiente a 660.000 muertes, y el amianto es la exposición que contribuye en mayor proporción.⁹ Los estudios sobre la carga del cáncer profesional influyen en la priorización y el desarrollo de estrategias para la reducción del riesgo, impulsando campañas para aumentar la concienciación sobre los problemas relacionados con el cáncer profesional y fomentando la introducción o la reducción de los valores límite profesionales. En Europa, una evaluación del impacto socioeconómico, sanitario y medioambiental dio lugar a la fijación de límites de exposición profesional vinculantes para los estados miembros de la Unión Europea. Estos estudios también han llamado la atención sobre las desigualdades en la carga de cáncer profesional entre los distintos sectores de la sociedad.¹⁰

Prevención del riesgo ocupacional

La designación de un agente como carcinógeno constituye una importante declaración científica y de salud pública que, junto con los resultados de la investigación ocupacional, tiene implicaciones para las medidas de ingeniería y/o higiene industrial destinadas a reducir o eliminar la exposición ocupacional al agente.¹¹

Los enfoques para prevenir la exposición en el lugar de trabajo a carcinógenos ocupacionales y la reducción del cáncer ocupacional incluyen la eliminación de la producción o el uso de carcinógenos, así como el control de la exposición por debajo de un nivel de riesgo mínimo (límite de exposición ocupacional).¹²

Aunque las industrias más antiguas y “sucias” están decayendo como fuente de empleo en los países desarrollados, las pequeñas empresas en cualquier país pueden seguir operando con tecnologías y procesos más antiguos y sucios sin medidas preventivas adecuadas. En el caso de los países más desarrollados y de aquellos en fase de rápida industrialización, se ha demostrado la eficacia de las estrategias de reducción de riesgos, como la mejora del cumplimiento de los límites actuales de exposición profesional y la focalización en las pequeñas y medianas industrias. El problema es más grave en los países de

ingresos bajos y medios. Algunos trabajos industriales especialmente sucios y peligrosos, como la retirada del amianto de los barcos desmantelados, se realizan actualmente en países de renta baja. Además, el rápido crecimiento de la industria en los países de ingresos bajos y medios a menudo no está regulado y la higiene en el trabajo es inadecuada.¹³

La regulación y las medidas de control eficaces deben adaptarse adecuadamente a las diferentes circunstancias. Para algunos agentes, la reducción de los niveles de exposición es factible y adecuada; para otros, pueden ser apropiadas medidas más extremas, como la prohibición de su uso. Un gran número de trabajadores siguen estando expuestos a bajos niveles de carcinógenos profesionales, pudiendo algunos desarrollar cáncer como resultado de estas exposiciones.¹⁴

La exposición simultánea a múltiples carcinógenos es preocupante y a veces puede ser necesaria una estrategia centrada en la industria. Las medidas de protección frente a un único carcinógeno también pueden reducir simultáneamente la exposición a otros y reducirán potencialmente la incidencia de enfermedades profesionales no malignas, como la mala salud respiratoria. La vigilancia del lugar de trabajo puede basarse en varios tipos de enfoques, desde la higiene industrial hasta la biovigilancia. Deben fomentarse los avances técnicos en estos ámbitos. Debe animarse a todas las partes interesadas, incluidos los organismos reguladores, los empresarios y los trabajadores, a colaborar en la prevención y a desarrollar políticas y procedimientos eficaces. Por desgracia, no siempre se dispone de datos precisos y fiables sobre la magnitud de los riesgos asociados a los distintos agentes y sobre la naturaleza de la relación dosis-respuesta. Además, los sistemas fiables de notificación de enfermedades profesionales son escasos, especialmente en el caso de las neoplasias de larga latencia.¹⁵

Conclusiones

- Desde hace tiempo, sabemos que una gran parte de los carcinógenos humanos conocidos son agentes que se encuentran en el lugar de trabajo.
- Los carcinógenos conocidos incluyen agentes químicos, físicos y biológicos de varias familias. Los carcinógenos ocupacionales más relevantes son los hidrocarburos aromáticos policíclicos, las aminas aromáticas, determinados metales que intervienen en la fundición y trabajos relacionados, y los polvos derivados de la exposición al amianto y los cristales de sílice.
- El cáncer de pulmón, de vejiga y de piel son los más frecuentes en los que se ha observado un exceso de riesgo debido a uno o más carcinógenos ocupacionales.
- Uno de los retos que plantea la categorización de carcinógenos profesionales es que suele transcurrir mucho tiempo entre la exposición a los carcinógenos y la aparición del cáncer, por lo que se necesita información sobre la exposición de los trabajadores muchos años antes de la aparición de la neoplasia.
- La prevención del cáncer profesional puede lograrse mediante el uso de materiales menos peligrosos y equipos de protección individual, controles técnicos, mejores protocolos y mayor formación, junto con la vigilancia de los niveles de exposición. Estas medidas deben estar respaldadas por la legislación.

Bibliografía

1. IARC. World cancer report: 2020 cancer research for cancer prevention / edited by Christopher P. Wild, Elisabete Weiderpass, Bernard W. Stewart. : Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. ISBN 978-92-832-0447-3 (pbk.) | ISBN 978-92-832-0448-0 (ebook)
2. 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
3. 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, IARC Press
4. Siemiatycki J, Richardson L, Boffetta P (2006). Occupation. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, editors. Cancer epidemiology and prevention. 3rd ed. New York (NY), USA: Oxford University Press; pp. 322–54. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195149616.003.0018>
5. Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, Latreille B, Lakhani R, Campbell S, et al. (2004). Listing occupational carcinogens. Environ Health Perspect. 112(15):1447–59. <https://doi.org/10.1289/ehp.7047> PMID:15531427
6. Loomis D, Guha N, Hall AL, Straif K (2018). Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs. Occup Environ Med. 75(8):593–603. <https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104944> PMID:29769352
7. IARC (2019). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volumes 1–123. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://publications.iarc.fr/>.
8. Purdue MP, Hutchings SJ, Rushton L, Silverman DT (2015). The proportion of cancer attributable to occupational exposures. Ann Epidemiol. 25(3):188–92. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.11.009> PMID:25487971
9. Rushton L, Bagga S, Bevan R, Brown TP, Cherrie JW, Holmes P, et al. (2010). Occupation and cancer in Britain. Br J Cancer. 102(9):1428–37. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605637> PMID:20424618
10. Zand M, Rushbrook C, Spencer I, Donald K, Barnes A (2016). Costs to Britain of work-related cancer. Health and Safety Executive, Research Report RR1074. Available from: <http://www.hse.gov.uk/research/rrhtm/rr1074.htm>.
11. Takala J (2015). Eliminating occupational cancer. Ind Health. 53(4):307–9. <https://doi.org/10.2486/indhealth.53-307> PMID:26377441
12. GBD 2017 Risk Factor Collaborators (2018). Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 392(10159):1923–94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6) PMID:30496105
13. IOSH (2016). Institution of Occupational Safety and Health “No Time to Lose” campaign: working together to beat occupational cancer. <https://www.notimetolose.org.uk/>
14. Cherrie JW, Hutchings S, Gorman Ng M, Mistry R, Corden C, Lamb J, et al. (2017). Prioritising action on occupational carcinogens in Europe: a socioeconomic and health impact assessment. Br J Cancer. 117(2):274–81. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.161> PMID:28609433
15. Hutchings S, Cherrie JW, Van Tongeren M, Rushton L (2012). Intervening to reduce the future burden of occupational cancer in Britain: what could work? Cancer Prev Res (Phila). 5(10):1213–22. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-12-0070> PMID:22961776

Capítulo 10

Infecciones implicadas en el desarrollo de cáncer

Autores: **Natalia Fernández Nuñez**

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo

Se estima que el 13 % de todos los nuevos cánceres en todo el mundo se deben a infecciones¹.

VIRUS

Por un lado los virus pueden aumentar el riesgo de cáncer a través de la transformación celular, la interrupción del control del ciclo celular, el aumento de las tasas de renovación celular y la supresión inmunitaria debido a la excesiva inflamación que se produce durante una infección persistente.²

La mayoría de las infecciones asociadas con el cáncer se deben a virus que se propagan a través del contacto con sangre o fluidos corporales infectados. Así, las estrategias para prevenir dicha transmisión incluyen prácticas sexuales más seguras, uso de agujas desechables estériles para un solo paciente en entornos de atención médica, programas de intercambio de agujas, regulación de tatuajes, detección continua de sangre, órganos y donantes de semen, y el desarrollo de productos de sangre artificial.

Virus del Papiloma Humano (VPH)

Los VPH pertenecen a la familia Papillomaviridae y son un grupo de pequeños virus dsDNA sin envoltura. Hasta la fecha se han identificado unos 200 tipos de VPH y se pueden subdividir en función de su tropismo tisular, infectando superficies cutáneas o mucosas internas. Los tipos de VPH de las mucosas se han dividido aún más según su potencial oncogénico, con tipos de bajo riesgo generalmente causando verrugas genitales benignas y tipos de alto riesgo (un pequeño subgrupo) asociados con neoplasia. Éstos últimos son los bien conocidos VPH-16 y VPH -18³. VPH se asocia con casi el 100% de los cánceres cervicales, 90% de los cánceres anales, una proporción significativa de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, 40% de vulva, vagina y cánceres de pene, 12% de los cánceres de faringe y 3% de los cánceres orales. Si nos vamos por tipo de virus podemos decir que el 70% de los cánceres cervicales están causados por las cepas 16 y 18 y el 20% por otros tipos como el 31, 33, 45, 52 y 58. El 90% de los anogenitales está causado por los tipos 6 y 11.

Se han desarrollado vacunas que protegen contra la adquisición de la infección por VPH y el subsecuente desarrollo de enfermedad asociada contra el VPH.

Se han desarrollado tres vacunas diferentes:

- La vacuna tetravalente contra el VPH (Gardasil) se dirige a los tipos 6, 11, 16 y 18.
- La vacuna nonavalente contra el VPH (Gardasil 9) se dirige a los mismos tipos de VPH que la vacuna tetravalente (6, 11, 16 y 18), así como a los tipos 31, 33, 45, 52 y 58.
- La vacuna bivalente contra el virus del papiloma humano (Cervarix) se dirige a los tipos de VPH 16 y 18.

Según las recomendaciones de la OMS deberían vacunarse las niñas entre 9-14 años, antes de que empiecen su actividad sexual. Se recomienda dos dosis de la vacuna con intervalo de seis meses.

Por otro lado en lo que respecta a la prevención secundaria del cáncer cervical se recomienda el screening para realizar una detección precoz. Este nuevo programa se realiza según los siguientes criterios:

Población objetivo: mujeres con edades comprendidas entre 25 y 65 años.

Prueba primaria de cribado e intervalo entre exploraciones:

- 25-34 años: citología cada 3 años.
- 35-65 años: Determinación VPH de alto riesgo (VPH-AR).
- Si VPH-AR Negativo: repetir prueba VPH-AR a los 5 años.
- Si VPH-AR positivo: triaje con citología. Si VPH-AR positivo y citología negativa: repetir VPH-AR al año.

Además del programa de cribado, en el caso de las mujeres que cumplen criterios de alto riesgo personal o riesgo de cáncer familiar o hereditario se realiza la valoración del riesgo individual y su seguimiento a través de protocolos de actuación específicos⁴.

Virus de la inmunodeficiencia Humana (VIH)

Las personas infectadas por el VIH tienen una mayor propensión a desarrollar neoplasias⁵.

Dentro de ellas están incluidas las neoplasias definitorias de SIDA (sarcoma de Kaposi [KS], cáncer de cuello uterino y linfoma no Hodgkin [LNH], incluido el LNH sistémico, linfoma del SNC, linfoma de efusión primaria, y la enfermedad de Castleman), así como una serie de cánceres no definitorios de sida (CNDS). Múltiples factores pueden contribuir al aumento de la incidencia de neoplasias malignas en pacientes infectados por el VIH como son la inmunosupresión, efectos directos del propio virus del VIH, coinfección con otros virus oncogénicos, factores ambientales y posiblemente el uso de medicamentos antirretrovirales. La patogenia de la neoplasia asociada al VIH es compleja. La infección por VIH puede tener un efecto directo sobre una variedad de procesos celulares que contribuyen al desarrollo del cáncer. Los mecanismos postulados incluyen la activación de protooncogenes, alteraciones en la regulación del ciclo celular, inhibición de genes supresores de tumores u otras alteraciones genéticas que conducen a la oncogénesis⁶.

Además, como se comentó previamente, los pacientes infectados por el VIH tienen un mayor riesgo de coinfección con otros virus que se sabe que causan cáncer, como son herpes virus 8 (HHV-8), virus del papiloma humano (HPV), Virus Epstein-Barr (EBV), virus hepatitis B (HBV) o virus hepatitis C (HCV), Poliomavirus de células de Merkel...

Con el uso generalizado de la terapia antirretroviral (ART), hubo una disminución dramática en la incidencia de KS y NHL y un aumento significativo en la incidencia de CNDS.

Una de las causas de esto podría ser el manejo diferente que se hace con estos pacientes frente a la población general. En una encuesta que se realizó a oncólogos médicos y oncólogos radioterápicos de EE. UU. se evidenció que casi el 20 % no proporcionaba el tratamiento estándar los pacientes infectados⁷.

En este aspecto sería importante tener en cuenta que, hoy en día, a las personas infectadas por VIH se les debe ofrecer tratamientos contra el cáncer basados en las guías (como la población general) y que los oncólogos deben trabajar en estrecha colaboración con los farmacéuticos y médicos especialistas en enfermedades infecciosas para gestionar posibles interacciones farmacológicas y efectos secundarios. Además estos pacientes previamente estaban excluidos de participar en ensayos clínicos.

Según recomendaciones de la OMS se puede reducir el riesgo de infección por el VIH limitando la exposición a los factores de riesgo.

Estos los principales métodos para prevenir el contagio, que se suelen usar conjuntamente:

- Preservativos masculinos y femeninos;
- Pruebas de detección y asesoramiento sobre el VIH y las ITS;
- Circuncisión quirúrgica masculina voluntaria;
- - Fármacos antirretrovíricos preventivos (como profilaxis oral anterior a la exposición y medicamentos de acción prolongada, como el anillo vaginal de dapivirina y el cabotegravir inyectable de acción prolongada);
- Reducción de daños en los consumidores de drogas inyectables o que consumen drogas por otras vías; y eliminación de la transmisión del VIH de la madre al niño.

Las personas que, gracias al TAR, presentan supresión vírica del VIH (menos de 200 copias del virus por mililitro de sangre) no contagian a sus parejas sexuales, por lo que aumentar el acceso a las pruebas y ayudar a iniciar y mantener el TAR es muy importante para prevenir esta infección.

Virus oncogénicos del hígado: VHB y VHC

Son virus hepatotrópicos que pueden establecer una infección persistente.

Tanto el virus de la hepatitis B (VHB) como el virus de la hepatitis C (VHC) codifican proteínas que afectan las vías de señalización que median el crecimiento celular, la apoptosis y la inmunidad antiviral, favoreciendo así la replicación viral y facilitando la infección crónica. Los más notables son el núcleo de proteínas del VHC, NS5A y NS3/4A; y proteínas del VHB HBx y pre-S2. Estas proteínas restringen el reconocimiento y la respuesta inmune, aumentan la supervivencia y proliferación celular e inhiben la apoptosis. El carcinoma hepatocelular (CHC) resultante de la infección por VHC y VHB suele tardar décadas en desarrollarse. La infección crónica por VHB/VHC induce un fenotipo inflamatorio, caracterizado por muerte celular perpetua y regeneración en el hígado.

El VHB es un virus ADN de doble cadena que pertenece a la familia de los hepadnavirus. La infección por VHB es un problema de salud pública mundial. Se estima que hay más de 250 millones de portadores del VHB en el mundo, de los cuales aproximadamente 600.000 mueren anualmente por enfermedad hepática relacionada con el VHB. Causa tanto infecciones agudas como crónicas, y son estas últimas las que predisponen al desarrollo de hepatocarcinomas. En países donde el VHB no es endémico, incluidos Estados Unidos, Europa, Egipto y Japón, el VHC contribuye al 60 % de los CHC diagnosticados. Por el contrario, aproximadamente el 54 % de los casos de CHC en todo el mundo se atribuyen al VHB, especialmente en regiones endémicas como Asia oriental y África subsahariana, donde hasta el 8 % de la población tiene una infección crónica por VHB.

El VHC puede causar hepatitis aguda y crónica. El proceso agudo es autolimitado, rara vez causa insuficiencia hepática y por lo general conduce a una infección crónica. La infección crónica por VHC a menudo sigue un curso progresivo durante muchos años y, en última instancia, puede provocar cirrosis, carcinoma hepatocelular y la necesidad de un trasplante de hígado.

El VHC es inusual entre los virus oncogénicos, ya que no se integra en el genoma del huésped ni demuestra latencia viral, pero mantiene la infección crónica en aproximadamente el 50-80% de las personas no tratadas. Su infección aumenta la probabilidad de desarrollar fibrosis hepática y esteatosis. Aproximadamente el 20 % de los pacientes desarrollan cirrosis y el 4 % desarrollan carcinoma hepatocelular.

Hoy en día, con el desarrollo de antivirales de acción directa contra el VHC se ha visto un aumento de las tasas de curación en más del 70%. En lo que respecta a los pacientes con VHB, dado la incidencia no desdeñable asociada de CHC (supera el 0,2 por ciento en estas poblaciones), se recomienda su inclusión en programas de detección y vigilancia.⁸ El objetivo de la detección es detectar la enfermedad subclínica. Además la existencia de tratamientos efectivos para el CHC en etapa temprana ha proporcionado una justificación adicional para dicha vigilancia.

Virus linfotrópico T humano (HTLV-1)

Fue el primer retrovirus asociado con el cáncer humano (Leucemia de células T del adulto (LTA)). Es un virus ARN en sentido positivo con tropismo por los linfocitos T CD4, linfocitos B y células dendríticas. Se transcribe de forma inversa y se integra aleatoriamente en el genoma de las células anteriormente referidas.

Según estimaciones de estudios de seroprevalencia infecta de 10 a 20 millones de personas en todo el mundo, Sin embargo está asociado con la enfermedad en solo aproximadamente el 5 por ciento de las personas infectadas⁹. El diagnóstico de infección por HTLV-I generalmente se basa en pruebas serológicas con ELISA seguidas de una prueba de Western blot confirmatoria.

Las entidades más frecuentes asociadas a este virus son la LTA y la Mielopatía asociada al HTLV-I (HAM), también conocida como paraparesia espástica tropical (PST). Otras enfermedades asociadas pero con mucha menor incidencia son: Dermatitis infecciosa, uveítis, artropatía, síndrome de Sjogren, síndrome de Raynaud, polimiositis y Alveolitis linfocítica pulmonar. El tratamiento no está indicado para individuos asintomáticos y el manejo de dichos pacientes se limita al diagnóstico temprano de las manifestaciones clínicas y a la prevención de la transmisión a otros¹⁰.

Herpesvirus Humano 8 (HHV-8)

El HHV-8, denominado también herpesvirus del sarcoma de Kaposi (HVS-K) fue descubierto por Chang y colaboradores. Es un miembro de la familia Herpesviridae, y el único virus humano de la subfamilia Gammaherpesvirinae. Los modelos exactos de transmisión para HHV-8 aún no están claros pero varios estudios seroepidemiológicos sugieren que el HHV-8 se transmite fundamentalmente a través de la saliva, siendo necesario que exista un contacto repetido, como en la interacción madre-hijo y en las relaciones sexuales.¹¹ La mayor parte de las infecciones producidas por el VHH-8 son subclínicas y pueden pasar inadvertidas. La asociación con enfermedades malignas es significativamente más alta en pacientes VIH positivos, pero pueden ocurrir sin coinfección con VIH, siendo las poblaciones con mayor riesgo aquellas que presentan algún grado de inmunodepresión.

La infección por el HHV8 se asocia con los siguientes procesos¹²:

• *Sarcoma de Kaposi (SK)8 con 4 variantes:*

- Endémico o africano
- Clásico o esporádico o mediterráneo
- Epidémico o asociado a SIDA
- SK asociado a trasplante

• Linfoma primario de cavidades

• Enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM)

• Linfoma de células B grandes en el contexto de ECM

• Síndrome inflamatorio inducido por citoquinas (KICS)

• Síndrome hemofagocítico, pancitopenia, hepatitis.

• Manifestaciones inespecíficas como fiebre, astenia, linfadenopatía, rash y diarrea

Aunque el VHH-8 tiene una distribución mundial, existe una gran diferencia entre diferentes áreas geográficas. África y la Amazonia Brasileña son las zonas con mayor prevalencia, siendo ésta mayor del 50%. También según el área geográfica predominan unos subtipos sobre otros.

El Sarcoma de Kaposi (SK) es un tumor mesenquimal originado por dicho virus. Es el más frecuente en la población con infección por VIH. Tras la utilización del tratamiento antirretroviral su frecuencia ha disminuido y su pronóstico ha mejorado. Sin embargo, el riesgo de desarrollar SK continúa siendo más elevado en las personas con VIH y recuento normal de linfocitos CD4+ que en la población general.

Virus de Epstein-Barr (VEB)

EBV es un miembro de la familia de herpesvirus gamma y es el prototipo del género linfocriptovirus.¹³ Tras una infección primaria, el VEP permanece dentro del huésped, sobre todo en los linfocitos B, durante toda la vida del individuo y se va eliminado en forma intermitente y asintomática por la bucofaringe del paciente. El virus puede detectarse en las secreciones bucofaringeas del 15 al 25% de los adultos sanos seropositivos para el EBV. La diseminación es más frecuente y el título es más alto en pacientes inmunodeficientes (p. ej., receptores de aloinjertos, personas infectadas por HIV). La transmisión puede producirse a través de transfusiones de hemoderivados, pero es mucho más frecuente a través del beso entre una persona no infectada y un individuo seropositivo en el período en el que disemina virus sin síntomas evidentes. Sólo alrededor del 5% de los pacientes se contagian el virus de una persona con una infección aguda. La transmisión durante la primera infancia es más frecuente en niveles socioeconómicos más bajos y en condiciones de hacinamiento.

Trastornos asociados a la infección por VEP son los siguientes:

Linfoma de Burkitt

Ciertos tumores de células B en pacientes inmunocomprometidos

Ciertas formas de linfoma de Hodgkin

Carcinoma nasofaríngeo

Ciertos cánceres gástricos

Síndrome caracterizado por fiebre, neumonitis intersticial, pancitopenia y uveítis (es decir, infección activa crónica por VEB).

No hay ninguna vacuna que pueda prevenir la infección por VEB

BACTERIAS

Varias bacterias patógenas, particularmente aquellas que puede establecer una infección persistente, puede promover o iniciar un crecimiento celular anormal al evadir el sistema inmunitario o suprimir la apoptosis. Los patógenos intracelulares sobreviven evadiendo la capacidad del huésped para identificar ellos como extranjeros. Otras especies o sus toxinas pueden alterar ciclos de la célula huésped o estimular la producción de sustancias inflamatorias relacionadas con el daño del ADN. El tiempo entre la adquisición de la infección y el desarrollo del cáncer suele ser de años o incluso décadas como se ve en cánceres asociados con *H. pylori*, *S. typhi* e infecciones por *S. bovis*. Interacciones crónicas entre los agente infeccioso y respuesta inmune y/o susceptible huésped parecen contribuir a la carcinogénesis¹⁴.

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori es una bacteria gramnegativa descubierta en la década de 1980.

Desde 1994 se considera una causa de úlceras gástricas y duodenales y también como un carcinógeno humano del grupo I para el adenocarcinoma gástrico. Hay evidencia además de que la infección por *H. pylori* es un factor de riesgo para los linfomas asociados a la mucosa gástrica (linfomas MALT)¹⁵.

En lo que respecta a los carcinomas gástricos se ha visto que en el 36% en los países desarrollados y el 47% se atribuyen únicamente a la infección por *H. pylori*. Esto representa casi 350.000 cánceres gástricos anualmente en todo el mundo.

Se ha demostrado que la erradicación de *H. pylori* antes de que se produzcan cambios histológicos precancerosos adversos previene el cáncer gástrico y es la razón de ser de los programas masivos de detección y tratamiento en adultos jóvenes en países con una elevada carga de la enfermedad.

Una vez que se detecta existen varias opciones de tratamiento para su erradicación.

La triple terapia con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) con amoxicilina y claritromicina (IBP-AC), sigue siendo el tratamiento de primera línea más utilizado. La otra opción es la cuádruple terapia, basada en bismuto. El régimen mejor estudiado incluye un IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol (IBP-BTM). Este tratamiento consigue tasas de erradicación fiables y aceptables independientemente de la resistencia primaria al metronidazol (RM), ya que aparentemente la adición de un IBP a BTM ayuda a vencer la RM¹⁶.

CONCLUSIONES

Un porcentaje no desdeñable de neoplasias son causadas por la infección por virus y también por bacterias. En este escenario es importante realizar campañas para concienciar a la población de cumplir los calendarios vacunales así como participar en los programas de screening.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180. Epub 2019 Dec 17.
2. Virus induce inflamación and cancer development. Scott A. read, Mark W. Douglas. *Cancer Letters* 345 (2013) 174-181
3. BBA - Reviews on Cancer 1876 (2021) 188622
4. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/CribadoCancerCervix.htm>
5. Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS* 2014; 28:453.
6. Deeken JF, Tjen-A-Looi A, Rudek MA, et al. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2012; 55:1228.
7. Suneja G, Boyer M, Yehia BR, et al. Cancer treatment in patients with HIV infection and nonAIDS-defining cancers: a survey of US oncologists. *J Oncol Pract* 2015; 11: e380-87
8. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295:65.
9. Cleghorn FR, Manns A, Falk R, et al. Effect of human T-lymphotropic virus type I infection on non-Hodgkin's lymphoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1009.
10. Guidelines for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) and type II (HTLV-II). Centers for Disease Control and Prevention and the U.S.P.H.S. Working Group. *Ann Intern Med* 1993; 118:448.
11. Casper C, Meier AS, Wald A, et al. Human herpesvirus 8 infection among adolescents in the REACH cohort. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160:937.
12. Gonçalves PH, Uldrick TS, Yarchoan R. HIV-associated Kaposi Sarcoma and Related Diseases. *AIDS* 2017; 31 (14):1903-1916.
13. Kieff E, Rickinson AB. Epstein-Barr virus and its replication. In: *Fields Virology*, 5th ed, Knipe DM, Howley PM (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p.2603.
14. Mager D. Bacteria and cancer: cause, coincidence or cure? A review.
15. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61:1.
16. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/helicobacter-pylori-spanish-2021.pdf>

Capítulo **11****Factores hormonales**Autores: **Isabel Lorenzo Lorenzo**¹, **Ana Alonso Herrero**², **Isaura Fernández Pérez**²¹ Servicio de Oncología Médica. Hospitalario Universitario de Vigo; ² Servicio de Oncología Médica. C. Hospitalario Universitario de Pontevedra

El sistema endocrinológico es fundamental para el desarrollo orgánico adecuado desde etapas muy tempranas de la embriogénesis; los mecanismos a través de los que se producen los cambios incluyen la regulación de la expresión genética y también cambios epigenéticos en los patrones de metilación del ADN (Bromer et al. 2009; Tang et al. 2008), desacetilación de histonas (Warita et al. 2010) y regulación de la expresión de ARN (Hsu et al. 2009). Aunque las hipótesis carcinogénicas de los factores hormonales son antiguas, es difícil clarificar relaciones causales. La mayor parte de las investigaciones se han centrado en tumores cuyas células presentan receptores hormonales, como las de la mama y la próstata, los órganos que poseen funciones de reproducción y tumores en los que se observan diferencias de incidencia según sexo, tales como el cáncer de pulmón y ciertos tipos de cáncer gastrointestinal

1. CÁNCER DE MAMA (CM)

Diversos factores de riesgo asociados al CM se relacionan con los niveles de estrógenos endógenos (Ez). La principal fuente de producción son los ovarios en la premenopausia. Durante esa etapa, los niveles alcanzados son cíclicos e independientes del índice de masa corporal (IMC), mientras que en la postmenopausia los estrógenos proceden de la aromatización de andrógenos débiles de origen suprarrenal en las células del tejido adiposo periférico, y los niveles son bastante constantes y relacionados con la adiposidad.

La menarquia precoz y la menopausia tardía se correlacionan con el riesgo de CM, estimándose por cada 2 años de adelanto de la menarquia un 10%, y por cada 5 años de retraso en la menopausia un 17%¹. En la pubertad, otros indicadores de exposición precoz o intensa a Ez, tales como la altura o la longitud de las piernas, se han relacionado con aumento de riesgo de CM con receptores hormonales (RH) positivos².

Anticonceptivos hormonales orales (ACO): hoy en día se considera que puede existir algún incremento marginal de riesgo de CM, más relacionado con ACO combinados y limitado a los primeros años de uso. Existen numerosas publicaciones con datos contradictorios. 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 no han encontrado diferencias en usos superiores a 15 años que puedan depender de la composición del preparado, mientras que los ACO que solo se formulan con progestágenos no se han asociado a riesgo de CM pero poseen otros efectos secundarios².

Un metaanálisis publicado en 1996 de 54 estudios epidemiológicos de 25 países, con 53.297 mujeres con CM y 100.239 controles sanas concluyó que el uso de ACO era factor de riesgo para CM. En una serie de 46.022 mujeres seguidas durante 44 años², del UK Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study de los años 1968 y 1969 se observó cierto incremento de casos de CM y cáncer de cérvix entre las usuarias recientes, pero 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). Idénticas conclusiones se presentaron en 2021 sobre un estudio observacional en 256.661 mujeres nacidas entre 1939 y 1970 del UK Biobank: solo las exusuarias en los 2 años previos tenían mayor riesgo (HR 1,55; IC 95%: 1,06-2,28) mientras que la asociación protectora para el cáncer de ovario y endometrio permaneció significativa hasta 35 años después del último uso de ACO. Tampoco en mujeres con alto riesgo familiar de CM incluidas portadoras de mutaciones en BRCA1/BRCA2 el uso de ACO encontró aumento significativo de riesgo según un metaanálisis de 2013². Finalmente, el estudio CARE (4.575 casos de CM y 4682 controles sanas que utilizaron ACO desde antes de los 20 años de edad) no encontró un mayor riesgo de CM ni durante el tratamiento ni posterior, ni de las 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 IMC².

**Nuliparidad:**

Las nulíparas poseen mayor riesgo de CM respecto a las mujeres que han conseguido tener un hijo antes de los 35 años de edad. Después de tener un hijo, en las dos primeras décadas hay un incremento de riesgo para después ir descendiendo de modo que el riesgo vital para cáncer luminal desciende un 20%, 10% y 5% si el primer hijo fue previo a 20, 25 y 35 años, y cada nuevo embarazo contribuye a disminuir el riesgo. No se modifica el riesgo de CM triple negativo y tampoco por un parto más juvenil².

Infertilidad:

La asociación con el riesgo de CM es controvertida, al igual que con los procedimientos de reproducción asistida; ni el historial de abortos espontáneos o provocados, ni la medicación parecen incrementarlo.

Lactancia Materna:

Identificada como factor protector en una gran cantidad de estudios epidemiológicos; un análisis conjunto que incluyó 50.302 casos CM y 96.973 controles estimó que por cada 12 meses de lactancia hubo una reducción del 4,3% en el riesgo relativo (RR) de CM.

Post-Menopausia (PostMp):

En un análisis que incluyó 9 estudios prospectivos, la asociación con CM fue positiva para niveles de estradiol total y libre, estrona, androstenediona, dehidroepiandrosterona, dehidroepiandrosterona sulfato y testosterona. Para los niveles de estradiol total, el RR de los diferentes quintiles respecto al más bajo fue 1,42; 1,21; 1,80 y 2,00 (IC 95%: 1.47-2.71 p<001)³. Algunos datos indirectos adicionales:

- La obesidad y la ganancia de peso en la PostMp se correlacionan con mayor riesgo de CM, e incluso algunos estudios han encontrado correlación con subtipos de CM de RH positivos pero no con negativos.
- La elevada densidad mineral ósea elevada correlaciona con los niveles de Ez con el riesgo de CM según un metaanálisis de 10 estudios con 70.878 mujeres que calculó RR 1,62 para la cadera y RR 1,82 para la columna vertebral². Se han objetivado resultados parecidos en caso de mayor densidad mamaria.

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 y la duración más prolongada: se ha estimado un RR de 2,74 para una mediana de duración de 5,4 años y 3,27 para 15 años².

Recientemente, se ha publicado un extenso documento de consenso multidisciplinar para ayudar a tomar decisiones sobre la administración de hormonas exógenas como tratamiento para problemas femeninos en diferentes escenarios que analiza de modo particular ventajas e inconvenientes en cada uno de ellos y puede ser tomado como una gran ayuda en consulta⁴.

Conclusiones:

Es difícil integrar la importancia de todos estos factores para poder realizar 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 (cambio de peso desde los 18 años, consumo de alcohol, nivel de actividad física, lactancia y uso de THS en PostMp) y no modificables (edad, edad a la menarquia, altura, una combinación de paridad y edad al primer parto, IMC 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%: 55,0-80,7). 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% (IC 95%: 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 prevenibles².

2. CÁNCER DE PRÓSTATA (CP)

Nivel de hormonas sexuales:

El CP es un tumor hormono-dependiente y se hipotetiza que los varones con niveles elevados de andrógenos puedan tener mayor riesgo. Sin embargo, un análisis de 18 estudios prospectivos² con 3.886 afectados por CP no encontró relación entre niveles elevados de testosterona, dihidrotestosterona ni estradiol con mayor riesgo tumoral, y otro metaanálisis tampoco encontró mayor riesgo por niveles elevados de testosterona endógena ni exógena². Parece que el tejido prostático deja de estimularse cuando el receptor androgénico alcanza su punto de saturación, aunque los niveles de testosterona permanezcan elevados.

Otros factores hormonales:

El factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1), que aumenta con el número de adipocitos y está relacionado con la obesidad, juega un papel importante en la patogénesis del cáncer por su acción mitógena y antiapoptótica y se ha descrito en el estroma de tumores prostáticos. Un metaanálisis² con 10.554 casos de CP encuentra un moderado aumento de riesgo (OR 1,29 IC 95%: 1,16-1,43).

Reproducción y riesgo de CP:

Un metaanálisis² encuentra que los varones sin hijos presentan un riesgo menor de CP (OR 0,91 IC 95%: 0,87-0,96); algunos casos podrían explicarse por infertilidad asociada a niveles bajos de andrógenos y estimulación reducida del tejido prostático.

Actividad sexual y riesgo de CP:

La actividad sexual puede modificar el riesgo de CP por diferentes mecanismos. Por un lado, la exposición a enfermedades de transmisión sexual (ETS) podrían catalizar el inicio de la carcinogénesis por inflamación local y un metaanálisis encuentra un RR de 1,49 para cualquier ETS y CP². Por otro lado, la frecuencia eyaculatoria podría resultar un factor protector al evitar que ciertos posibles carcinógenos permanezcan más tiempo en contacto con el tejido prostático. Un estudio calculó una RR para >21 eyaculaciones mensuales entre los 20-29 años (HR 0,81 IC 95%: 0,72-0,92) y HR 0,78 a partir de los 30. Aunque tener más de 3 relaciones sexuales semanales se relacionó con mayor riesgo en un metaanálisis (OR 1,2 IC 95%: 1,1-1,3), la presencia de ETS podría ser un factor de confusión, de la misma forma que en cuanto al número de parejas sexuales. La vasectomía ha mostrado una débil asociación⁵ aunque no hay un mecanismo biológico racional concreto. Por último, los análisis de riesgo en base a la orientación sexual no fueron concluyentes.

OTROS CÁNCERES QUE PUEDEN ESTAR INFLUENCIADOS POR FACTORES HORMONALES

Del cúmulo de estudios epidemiológicos, análisis conjuntos, metaanálisis y estudios experimentales, se pueden extraer pocas y difíciles conclusiones más allá de la mera anécdota. Algunos factores, tales como la edad de la menarquia o la menopausia, no son modificables y otros, como la paridad y el momento adecuado para ella poco influenciados por la posibilidad de modificar riesgos de cáncer que, de todas formas, tampoco quedan muy claros. La paridad se ha informado como un factor de riesgo (RR 4,1) para cáncer de cérvix, al igual que la edad precoz, los abortos espontáneos y el uso de ACO, incluso con independencia de infección VPH. También se ha asociado con cáncer de vesícula biliar (RR 1,9), renal (RR 1,29) y melanoma maligno (RR hasta 2,7), y en menor medida con cáncer de páncreas (RR 0,86), mama (RR 0,8), endometrio (RR 0,7) y ovario (RR 0,8). Para cáncer de esófago, según datos de un metaanálisis de 14 estudios, la edad en la menopausia (SRR 0,70) el uso de THS (SRR 0,67) la paridad (SRR 0,79) y lactancia materna (SRR 0,65) se mostraron como factores protectores².

En cuanto a las hormonas exógenas, el uso de ACO pudiera incrementar la incidencia de cáncer de vesícula (raro) y de cérvix (posible factor de confusión) y reducir el de ovario, colon y endometrio. Respecto a la THS, un 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 incrementado de CM y cáncer de endometrio; aunque se considera eficaz para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, sólo se recomienda esta opción si las terapias no-hormonales son inadecuadas, y la evidencia es insuficiente como prevención primaria o secundaria de enfermedades cardiovasculares y del deterioro cognitivo^{2,4}.

3. PROCEDIMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA Y RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER

Se ha descrito que las mujeres infértiles poseen un mayor riesgo general de desarrollar cáncer en comparación con las mujeres no infértiles (2,0 frente a 1,7%, HR 1,18), principalmente en útero, ovario, pulmón, tiroides, leucemia, hígado y vesícula biliar, entre otros. Una gran preocupación es si los fármacos de fertilidad (FF) aumentan el riesgo de cáncer. Para intentar clarificar estos aspectos, en el año 2016, la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva publicó una extensa revisión⁶ cuyas principales conclusiones son las siguientes:

- Los datos que evalúan la asociación entre FF 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 FF en mujeres infértiles y el riesgo no es diferente con un fármaco de fertilidad en comparación con otro.
- Algunos estudios han demostrado un pequeño aumento en el riesgo de tumores borderline después de los tratamientos de fertilidad, sin evidencia consistente sobre algún FF en particular. En todo caso, el incremento de riesgo sería pequeño, y los tumores ováricos borderline son indolentes y generalmente tienen un pronóstico favorable.
- Existe una evidencia clara de que los FF no están asociados con un mayor riesgo de cáncer de mama, ni con los de endometrio, tiroides, colorrectal ni de cérvix uterino, mientras que 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 FF no parece aumentar este riesgo. En mujeres afectas por cáncer de mama se aconseja que en los procedimientos de obtención de ovocitos se incluya letrozol o tamoxifeno.

Por último, en 2019, se actualizaron las GPC específicas para mujeres con síndromes hereditarios de riesgo para cáncer ginecológico y no señalan riesgos especiales por manipulaciones hormonales para este colectivo⁷.

4. RIESGO DE CÁNCER ASOCIADO AL TRATAMIENTO HORMONAL EN PERSONAS TRANSEXUALES

A priori, los riesgos asociados al tratamiento hormonal en personas transexuales van a ser similares a los existentes para la terapia sustitutiva por hipogonadismo, ya que el objetivo es mantener niveles en rango fisiológico. La mayoría de efectos adversos vienen derivados del uso inadecuado a dosis supra fisiológicas. La evidencia disponible específica es escasa, consta de estudios observacionales y opinión de expertos.

Hombres transexuales (HT):

La testosterona es la hormona de elección.

No parece existir aumento de riesgo de CM, pero, por el momento, con mamas intactas, la recomendación de cribado es la misma que en mujeres cisgénero; en los mastectomizados el riesgo disminuye drásticamente. En un estudio retrospectivo reciente con 1.229 HT con tratamiento hormonal (media 15 años) y mastectomía, sólo se encontraron 4 casos de CM (razón de tasa de incidencia 0,2, IC 95%: 0,1-0,5)⁸ que es significativamente menor que para mujeres cisgénero. Tampoco hay evidencia de que la testosterona modifique el riesgo de cáncer de cérvix, pero sí que puede inducir cambios atróficos del epitelio cervical similares a cambios displásicos por lo que la rentabilidad de la citología es menor. El cáncer de ovario es anecdótico, con 6 casos reportados en la literatura⁹. En los no histerectomizados tampoco se ha descrito aumento de riesgo de cáncer de endometrio por exposición a andrógenos.

Mujeres transexuales (MT):

La terapia suele incluir un antiandrógeno o un agonista GnRH junto con un estrógeno.

No hay evidencia sólida que demuestre que la terapia hormonal produzca un aumento de riesgo de CM. Un estudio observacional prospectivo no encontró diferencias para CM u otro cáncer en población transexual, mientras que otro más reciente con 2.260 MT encuentra 15 casos de CM tras una media de 18 años en tratamiento hormonal, lo que significa un aumento de riesgo de hasta 46 veces para CM frente a hombres cisgénero y un riesgo disminuido en comparación con mujeres cisgénero⁸ en las mayores de 50 años y otros factores de riesgo (más 5 años de tratamiento, historia familiar u obesidad), se recomienda que sigan las mismas directrices sobre mamografías de cribado que las mujeres cisgénero.

El riesgo de cáncer de próstata parece disminuir por la terapia con estrógenos y la orquiectomía; la incidencia se estima en un 0,04%⁹; aun así, dado que la próstata no suele retirarse en la cirugía de reasignación sexual debería de valorarse el cribado según el riesgo individual.

Los estrógenos pueden favorecer el crecimiento de las células lactotropas de la hipófisis y se han descrito casos de prolactinomas y meningiomas, fundamentalmente con dosis suprafisiológicas por tiempo prolongado¹⁰.

En resumen, hasta la fecha no hay evidencia sólida que demuestre que las personas transexuales tengan mayor riesgo de cáncer que sus controles cisgénero, pero se carece de estudios prospectivos prolongados para la correcta evaluación del riesgo. Los datos deben ser interpretados con cautela y cada caso evaluado de forma individual.

5. ALGUNOS PATRONES SEXUALES RELACIONADOS CON MODIFICACION DEL RIESGO DE CÁNCER

Algunas prácticas sexuales como la sexarquía precoz, la promiscuidad o la no utilización de métodos de barrera pueden modificar el riesgo de cáncer por exposición a ETS. La infección anogenital por virus del papiloma humano (VPH) es la más frecuente, y, aunque la mayor parte son transitorias, algunos subtipos VPH predisponen a tumores en vulva, vagina, cérvix, ano y pene y también en cavidad oral-orofaringe (CEO). Más del 99% de los casos de cáncer de cérvix y hasta un 90% de ano se relacionan con VPH. En un metaanálisis, el sexo oral se asoció a riesgo de CEO con una OR 1,9 (IC 95%: 1,51-2,39 p<0,0001)², y fue 4 veces mayor en hombres por mayor tasa de transmisión mujer a hombre (12,3 vs 7,3/1.000 personas/mes).

La vacunación sistemática ha supuesto una reducción significativa de la infección persistente por VPH y neoplasias relacionadas. En una revisión con datos de 60 millones de individuos se encontró un descenso en las infecciones VPH 16 y 18 en chicas de 13 a 19 años (83% RR 0,17), y 20 a 24 años (66% RR 0,34)² que va asociado a un descenso del riesgo de cáncer de cérvix (reducción global estimada del 74%).¹¹

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

Portadores de mutaciones de los genes BRCA1/BRCA2

La mayoría de las publicaciones son estudios retrospectivos y casos controles. La menarquia tardía parece ser un factor protector de CM y la lactancia materna parece tener un efecto protector mayor en mBRCA1 que mBRCA2. En 2014 se publicó un metaanálisis^{2,12} con 44 estudios que analizaban posibles asociaciones entre mBRCA y desarrollo de CM y cáncer de ovario. La única variable que cumplía con los criterios de asociación probable fue la edad tardía al primer parto vivo, con una disminución en el riesgo de CM en portadoras de mBRCA1 para edad ≥30 años frente a <30 años (RR 0,65; IC 95%: 0,42-0,99) y de 25 a 29 años frente a <25 años (RR 0,69; IC 95%: 0,48-0,99). La lactancia materna y la ligadura de trompas se asociaron con un menor riesgo de CO en mBRCA1, y el uso de ACO a reducción de riesgo de CO tanto en mBRCA1 como BRCA2, en tanto que el hábito tabáquico incrementó el riesgo de CM en portadoras de mBRCA2 solamente.



El mayor interés se centra en el uso de ACO. Un metaanálisis de 2013 describió que el uso prolongado disminuye el riesgo de CO y señala un posible aumento de CM¹². En la misma línea, otro metaanálisis de 8 estudios para CO y 12 para CM concluyó que el uso prolongado más de 5 años se asocia a aumento de riesgo de CM (HR 1,24) y a disminución de riesgo de CO (HR 0,55); por último, un metaanálisis específico publicado en 2022 sobre el riesgo de CM en portadoras de mBRCA1/mBRCA2 no lo confirma, aunque se sugiere que la edad de inicio de ACO superior a 20 años podría aumentarlo¹³. Con todo ello, se aconseja cautela en la indicación de ACO en portadoras de mBRCA4,¹³.

Respecto a los tratamientos de fertilidad en portadoras de mBRCA1/mBRCA2, una revisión sistemática concluye que no se ha observado asociación entre tratamientos de fertilidad y CO pero no descarta las posibilidades de aumento de riesgo de CM y asociación con medicamentos con gonadotropina.

En conclusión:

- A diferencia de lo que ocurre en población general, la edad avanzada del primer embarazo en portadoras de mBRCA se asocia a disminución de riesgo de CM sobre todo en mBRCA1.
- El riesgo de CM en relación con el uso ACO es inconsistente. Algunos de los estudios recientes señalan un posible aumento de riesgo de CM, con elevada congruencia en cuanto a disminución de CO.
- No hay suficiente evidencia para realizar recomendaciones con seguridad sobre THS en la PostMp natural o inducida, sobre tratamientos de fertilidad concretos, y escasa 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 sana.

Síndrome de Lynch:

Un análisis retrospectivo en 1.128 mujeres portadoras de mMMR, procedentes de diversos registros de cáncer occidentales entre 1997 y 2012 valoró el riesgo de cáncer de endometrio (CE) en relación a exposición a factores hormonales endógenos y exógenos. Se diagnosticaron 133 CE (tasa de incidencia por 100 personas-año: 0,29). Encontraron como factores de riesgo la menarquia precoz (≥ 13 vs. < 13 años, con diferencia de tasas -0,04) y la nuliparidad (diferencia de tasas -0,18) y como factor protector el uso de ACO (diferencia de tasa -0,23). No se encontró asociación significativa entre el CE con la edad al primer y último nacimiento vivo, la edad de menopausia o el uso de THS^{2,14}. Otro estudio no encontró relación entre desarrollo de cáncer con 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. El uso prolongado de THS sí se asoció con mayor incidencia de CE en algún estudio^{2,15}.

En conclusión:

- De los datos publicados podemos extrapolar que en portadoras de mMMR, el uso de ACO es seguro y puede reducir el riesgo de CO y CE, al igual que la paridad múltiple. La edad más tardía de la menarquia se asocia a menor riesgo de CE y, de manera global, se debe sopesar las ventajas e inconvenientes del uso de THS en la PostMp en mujeres con útero intacto.
- No hay evidencia suficiente para proporcionar información más fiable sobre el uso de THS a mujeres con histerectomía profiláctica y, respecto a otros factores de riesgo, al igual que ocurre con las mujeres mBRCA1/mBRCA2, se recomienda adherirse a las directrices de vida sana válidas para población general.

RESUMEN FACTORES HORMONALES Y RIESGO DE CÁNCER**CÁNCER DE MAMA**

- El aumento de riesgo de CM se ha relacionado con la nuliparidad, la THS, la elevada DMSO, la densidad mamaria y la obesidad en la PostMp.
- Salvo la paridad precoz, la lactancia materna prolongada y evitar el uso de THS, no son factores fácilmente modificables.
- El uso de ACO podría conllevar un incremento marginal de riesgo de CM, mayor con ACO combinados y limitado a los primeros años de uso. A cambio, existe una relación favorable, inversa con riesgo de CO y otros tipos de cáncer que persiste décadas.

CÁNCER DE PRÓSTATA:

- Factores no modificables como la edad, raza, genéticos y antecedentes familiares se han asociado a aumento de riesgo de CP.
- Las ETS se han relacionado con aumento de riesgo de CP.
- Otros factores como el número y la densidad de relaciones sexuales, el número de parejas y las relaciones homosexuales son controvertidos. Factores en relación al estilo de vida (tabaquismo, dieta, sedentarismo) con influencia hormonal es menos claro.

OTROS TIPOS DE CÁNCER

- Diversos factores hormonales y reproductivos parecen influenciar otros tipos de cáncer. Los datos son insuficientes para plantear recomendaciones concretas.
- Se ha publicado un documento multidisciplinar, referente en nuestro medio, para el uso de THS en diferentes escenarios de gran ayuda para toma de decisiones en consulta.

TRATAMIENTOS DE FERTILIDAD Y CÁNCER

- De modo global, las mujeres infértiles tienen un riesgo aumentado de CM, CO y CE, pero no hay evidencia clara de que los fármacos y procedimientos usados en los tratamientos de infertilidad aumenten el riesgo de estos tumores.

TRATAMIENTOS HORMONALES UTILIZADOS EN TRANSEXUALES

- No hay una evidencia sólida de que las manipulaciones hormonales para la reasignación de sexo incrementen de forma sustancial ningún tipo de cáncer ni recomendaciones de controles diferenciales en esta población.
- Las mujeres transexuales parecen tener un aumento de riesgo de CM comparado con los hombres cisgénero pero inferior a las mujeres cisgénero.
- El riesgo de CP parece menor en mujeres transexuales respecto a hombres cisgénero.

PATRONES DE COMPORTAMIENTO SEXUAL Y RIESGO DE CÁNCER

- La infección por VPH aumenta el riesgo de tumores del área ano-genital y CEO.
- La sexarquía precoz aumenta el riesgo de cáncer, probablemente relacionado con aumento de la infección VPH.
- La vacunación sistemática contra el VPH ha supuesto una reducción significativa de la infección por VPH y de las neoplasias relacionadas, y probablemente mejore cuando se incluya a los varones.

INFLUENCIA DE FACTORES HORMONALES Y REPRODUCTIVOS EN SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER**En portadoras de mBRCA**

- La edad más avanzada del primer embarazo en portadoras de mBRCA se asocia a disminución de riesgo de CM, sobre todo en mBRCA1.
- El uso de ACO se ha relacionado con disminución de riesgo de CO y, aunque se ha sugerido aumento de riesgo de CM, esta relación no es del todo consistente.
- No hay suficiente evidencia para realizar recomendaciones con seguridad sobre THS en portadoras de mBRCA, pero un documento multidisciplinar de publicación muy reciente y referente en nuestro medio puede ser una gran ayuda para toma de decisiones en consulta.

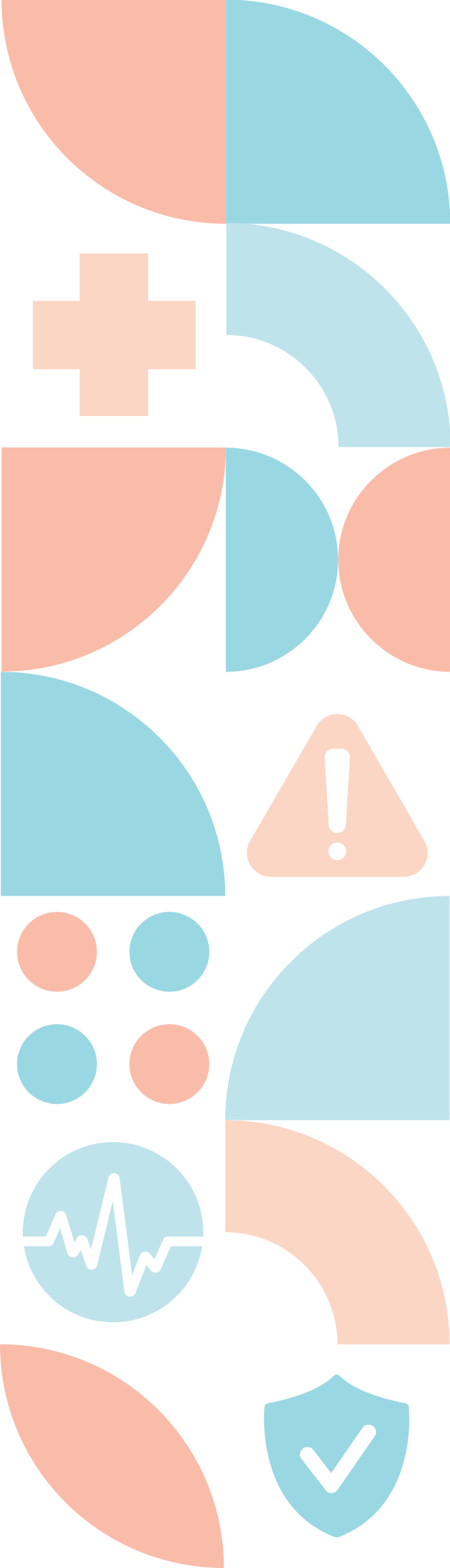
En portadoras de mMMR:

- El uso de ACO es seguro y puede reducir el riesgo de CO y CE, al igual que la paridad múltiple.
- La edad más tardía de la menarquia se asocia a menor riesgo de CE.
- El uso prolongado de THS parece aumentar el riesgo de CE.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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
2. Isabel Lorenzo Lorenzo. Ana Alonso Herrero. Isaura Fernandez Pérez. Cap.12 Factores parcialmente modificables: aspectos sexuales, reproductivos y hormonales en el desarrollo del cáncer, 96-109; En: Manual SEOM de prevención y diagnóstico precoz del cáncer. ISBN 978-84- 697-4630-1. © 2017. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)
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. Otero B., Sánchez S., Mendoza N. Criterios De Elegibilidad De La Terapia Hormonal De La Menopausia. Consorcio De Sociedades Científicas Para El Uso De La THM. ISBN: 978-84-338-6947-0. Depósito Legal: Gr./1757-2021. © Universidad De Granada. Edita: Editorial Universidad De Granada. Campus Universitario De Cartuja. Granada.
5. 2.Bhindi B, Wallis CJD, Nayan M, et al. The Association Between Vasectomy and Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta.analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177(9):1273
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2016). Fertility drugs and cancer: a guideline. *Fertility and sterility*, 106(7), 1617-1626
7. Chen, L. M., Blank, S. V., Burton, E et al. (2019). Reproductive and hormonal considerations in women at increased risk for hereditary gynecologic cancers: Society of Gynecologic Oncology and American Society for Reproductive Medicine evidence-based review. *Gynecologic oncology*, 155(3), 508-514.
8. deBlok CJM, Wiepjes CM, Nota NM et al. Breast cancer in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands. *BMJ* 2019 ; 365:i1652
9. Gooren L, Morgentaler A. Prostate cancer incidence in orchidectomised male-to-female transsexual persons treated with oestrogens. *Andrologia*. 2014 Dec;46(10):1156-60. Epub 2013 Dec 12
10. De Blok CJM, Dreijerink K, den Heijer M. Cancer Risk in Transgender People. *Endocrinol Metab Clin N Am* 48 (2019) 441-452.
11. Lei J, Ploner A, Elfstrom M et al. Vaccination and the risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:1340-8.
12. 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
13. Barańska, A., & Kanadys, W. (2022). Oral Contraceptive Use and Breast Cancer Risk for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Cancers*, 14(19), 4774.
14. Blokhuis 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
15. 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



PAPEL DE LA PREVENCIÓN Y LA DETECCIÓN PRECOZ DE LOS TUMORES MÁS FRECUENTES

Capítulo **12****Cáncer colorrectal**

Autores: **Cristina Alba Torres¹, María Trinidad Rueda Cáceres², Encarnación González Flores³**

1 Servicio de Oncología Médica. Médico adjunto. H. U. Virgen de las Nieves¹. Instituto investigación biosanitaria ibs.GRANADA², Granada; 2 Servicio de Oncología Médica. Médico interno residente de 5º año. H. U. Virgen de las Nieves. Granada; 3 Servicio de Oncología Médica. Médico adjunto y responsable de investigación del H. U. Virgen de las Nieves¹. Instituto investigación biosanitaria ibs.GRANADA², Granada

1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer colorrectal (CCR) es el cáncer más diagnosticado en España teniendo en cuenta ambos sexos, estimándose en 2022 un total de 43.370 casos nuevos. En hombres será el segundo más prevalente, estimándose unos 26.682 casos nuevos y sólo superado por el cáncer de próstata que alcanzará los 30.884 casos. En mujeres también ocupa el segundo lugar, con 16.508 casos nuevos estimados en este año, siendo el cáncer de mama el más frecuente (34.750)¹.

A nivel mundial el CCR fue el tercer cáncer más diagnosticado en el año 2020 con 1,93 millones de casos (10%), sólo superado por el cáncer de mama (11,7%) y el cáncer de pulmón (11,4%). De estos 1,93 millones de casos, 1,15 millones correspondieron a cáncer de colon, 0,7 millones a cáncer de recto y 50.000 casos a cáncer de canal anal. En cuanto a mortalidad ocupó la segunda posición con 0,94 millones de casos (9,4%), con el cáncer de pulmón a la cabeza (18%)². Dado que a causa de la pandemia de la Covid-19 los programas de cribado de cáncer se vieron afectados en mayor o menor grado, el número de nuevos diagnósticos de CCR en 2020 finalmente fue menor del esperado³.

En las últimas décadas, el número absoluto de cánceres diagnosticados en España ha aumentado a causa del aumento poblacional (en 1990 la población española era de unos 38.850.000 habitantes y en 2021 de 47.326.687), el envejecimiento de la población, la exposición a factores de riesgo y el aumento de la detección precoz consecuencia de los programas de cribado¹. El número global de nuevos casos de CCR que se estima para 2040 en todo el mundo es de 3,2 millones⁴.

2. FACTORES DE RIESGO**2.1. FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES****2.1.1. Edad, sexo y raza.**

La edad es uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar CCR, diagnosticándose el 90% de los casos por encima de los 50 años. En las dos últimas décadas la tasa de CCR diagnosticado en pacientes menores de 50 años ha aumentado considerablemente por razones desconocidas, especialmente de cáncer de recto, presentándose además en estadio avanzado en un mayor porcentaje de casos con respecto a la población mayor. Aproximadamente el 30% de casos de cáncer de recto se diagnostica en pacientes menores de 55 años⁵.

En cuanto al sexo, aunque el riesgo de padecer CCR en ambos géneros a lo largo de la vida es bastante similar, en 2020 la tasa de incidencia de CCR global fue de 23,4 casos por 100.000 personas en hombres, un 44% superior que el de las mujeres (16,2 casos por 100.000 personas)⁴.

Aunque la incidencia de CCR es mayor en la población afroamericana y el cáncer de recto es más prevalente en Asia, según los datos de GLOBOCAN 2020 no hubo diferencias étnicas en la frecuencia de inestabilidad de microsatélites (MSI) o mutaciones genéticas tal como TP53, KRAS, BRAF y APC. La epidemiología descriptiva en cuanto a las diferencias raciales y regionales en los subtipos CMS de CCR siguen sin definirse^{2,4}.

2.1.2. Antecedentes personales y familiares

Los antecedentes familiares tanto de CCR como de adenomas suponen uno de los principales factores de riesgo de CCR. El riesgo aumenta a mayor número de familiares afectados, especialmente los familiares de primer grado (FPG), o bien con la edad de presentación del CCR por debajo de los 50 años⁶. Igualmente los propios antecedentes personales del individuo pueden actuar como factor de riesgo en su contra: historia personal de adenomas, CCR o enfermedad inflamatoria intestinal, entre otros. Ante la presencia en la historia familiar de CCR o pólipos se recomienda valoración en consultas especializadas de Consejo Genético y Cáncer Hereditario Familiar⁷.

2.1.3. Factores genéticos y síndromes de predisposición hereditaria

Menos del 10% de los casos de CCR se deben a síndromes hereditarios de predisposición a cáncer. De estos, el más frecuente es el síndrome de Lynch, responsable del 2-4% de los casos de CCR, causado por una mutación patogénica germinal en uno de los cuatro genes reparadores de emparejamiento de bases de ADN (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2). Los genes más habitualmente mutados en síndrome de Lynch son MLH1 y MSH2 (40-48%)⁷.

En las poliposis adenomatosas el riesgo más alto lo confiere la poliposis adenomatosa familiar (PAF) que se caracteriza por la mutación en línea germinal del gen APC en la forma clásica y la aparición de cientos a miles de pólipos adenomatosos en el colon (riesgo de CCR del 100%). Este riesgo es inferior en otros síndromes de predisposición hereditaria como la poliposis asociada a MUTYH, el síndrome de Peutz-Jeghers, la poliposis adenomatosa juvenil, el síndrome de Cowden y los síndromes de poliposis aserrada, entre otros ^{6,7}.

Recientemente se han incorporado al estudio genético de los síndromes hereditarios de cáncer las técnicas de secuenciación masiva permitiendo un avance muy acelerado en el conocimiento de las bases genéticas de las enfermedades. Esto junto al asesoramiento genético y las estrategias de reducción de riesgo han sido cruciales tanto en la detección precoz como en evitar diagnósticos de cáncer, además de ayudar a estos individuos a comprender y adaptarse a todas las implicaciones que la predisposición genética conlleva⁷.

Para más detalles sobre las formas hereditarias del CCR véase el capítulo 17.

2.1.4. Enfermedad inflamatoria intestinal

El riesgo de desarrollar CCR es mayor en personas con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), especialmente EII no controlada⁸. La inflamación actúa como un factor crucial en la carcinogénesis. La inflamación crónica ha sido ampliamente aceptada como un factor de riesgo para CCR, pudiendo progresar a displasia y eventualmente en CCR⁴. Varios metanálisis concluyeron que el riesgo acumulado de CCR a 30 años se ve aumentado en un 18,4% en los pacientes con CU y en un 8,3% en los que presentan enfermedad de Crohn⁶.

2.2. FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

Se estima que hasta el 50% de los casos de CCR están relacionados con los factores de riesgo modificables. La modificación del estilo de vida podría ser la mejor estrategia de prevención, incorporando una dieta saludable, abandono tabáquico y nulo consumo de alcohol, entre otros⁹.

2.2.1. Sobrepeso y obesidad

El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo establecidos de CCR^{1,6}. Numerosos estudios epidemiológicos han estudiado su relación. Factores metabólicos e inflamatorios parecen estar involucrados, tales como: la resistencia a la insulina, las hormonas sexuales, la inflamación crónica y el incremento de niveles de glucosa en plasma, entre otros. Además, la obesidad se asocia a una disminución en la expresión de los genes supresores de tumores⁹.

El exceso de masa corporal, definido mediante los valores del índice de masa corporal (IMC), parece ser un factor de riesgo establecido tanto para el CCR como para otros tumores, en ambos sexos⁴. En cuanto al CCR, esta asociación es mayor en hombres que en mujeres, y también es mayor en relación al cáncer de colon que en relación al cáncer de recto. Un estudio relacionó cada incremento de 5kg/m² de IMC con un incremento del 5% en el riesgo de padecer CCR⁸.

2.2.2. Dieta rica en grasas y carnes rojas y derivados

La dieta puede influir en el riesgo de CCR directamente a través de elementos de la misma o indirectamente a través de la microbiota intestinal o la ganancia de peso. Patrones de dieta saludable se caracterizan por ingesta elevada de fibra insoluble, verduras, frutas y comida baja en grasa^{4,6}.

El término “carne roja” incluye la carne de res, ternera, cerdo, cordero, caballo y cabra. El término “carne procesada” se refiere a aquella carne que ha sufrido un proceso de transformación. Numerosos estudios relacionan el consumo de esta carne con el riesgo de padecer CCR y las organizaciones mundiales más prestigiosas en cuanto a investigación del cáncer avalan esta asociación⁶.

El alto consumo de comida procesada, carbohidratos refinados y grasas facilitan la respuesta inflamatoria y pueden modificar la flora bacteriana, además afectando indirectamente al facilitar el aumento del IMC. Aún así la relación entre el consumo de grasas totales y comida procesada con el CCR presenta una evidencia científica más limitada con respecto al consumo de carne roja^{4,6}.

2.2.3. Alcohol

El consumo de alcohol se ha asociado con un incremento del riesgo de CCR y es una de las causas más importantes del desarrollo de cáncer junto con el tabaco y la obesidad. Esta asociación no difiere de la localización tumoral, sexo o región geográfica^{4,9}.

El acetaldehído es un metabolito del etanol catalizado por la enzima alcohol deshidrogenasa. Se ha catalogado con un “carcinógeno humano” Grupo 1 por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) debido al daño que produce en la mucosa intestinal y a la estimulación en la proliferación celular. Secundario al exceso de consumo de alcohol, los transportadores de esta variante inactiva desarrollan de manera más probable una toxicidad severa por la acumulación de acetaldehído^{4,6}.

2.2.4. Tabaco

Hay evidencia suficiente para demostrar que el tabaco es un factor de riesgo de CCR fuerte y establecido. Varios estudios americanos mostraron un aumento del 50% del riesgo de prevalencia de CCR en fumadores >20 cigarrillos/día y hasta del 40% en pacientes fumadores de 35 paquetes-año. Este aumento de riesgo posiblemente depende de los polimorfismos genéticos de la N-acetiltransferasa y el citocromo P450. Los componentes del humo de tabaco directamente dañan la mucosa colorrectal y causan alteraciones genéticas o epigenéticas. Además, hay datos que muestran que los fumadores activos presentan una supervivencia más pobre. El abandono tabáquico superior a 10 años revierte los niveles altos de metilación de ADN y reduce el riesgo de CCR hasta en un 50%, lo que sugiere la reversibilidad del riesgo incrementado de CCR asociado a tabaco^{4,6}.

2.2.5. Microbiota intestinal y bacterias patógenas.

La microbiota intestinal se ha considerado a menudo como el “órgano olvidado” del cuerpo humano. Evidencia reciente y cada vez más clara indica que la disbiosis de la microbiota intestinal está estrechamente relacionada con el CCR a través de varios mecanismos, incluyendo: la inflamación, bacterias patógenas, genotoxinas, estrés oxidativo, metabolitos y biofilm¹⁰.

Varias bacterias patógenas juegan un papel importante en la carcinogénesis del CCR debido a su adhesión a la superficie mucosa. El *Fusobacterium Nucleatum* se trata de una bacteria que se encuentra comúnmente en la flora humana oral e intestinal. Su presencia es común en las muestras de CCR y su papel en el desarrollo tumoral puede estar relacionado con sus efectos inmunosupresores y su producción aumentada de citoquinas proinflamatorias como el IL-6, IL-12, IL-17 o TNFalfa^{8,11}. Actualmente la microbiota intestinal es un campo en amplia investigación y puede que en un futuro cercano se trate de una estrategia clave para la prevención y tratamiento del CCR^{10,11}.

3. FACTORES PROTECTORES

3.1. Actividad física.

El riesgo de cáncer de colon en personas sedentarias está incrementado en el 25-50% comparado con las personas físicamente activas. En el cáncer de recto no se ha podido demostrar aún este beneficio¹¹. La actividad física puede reducir el riesgo de CCR por la inhibición de la acumulación de grasa, la supresión inflamatoria y la estimulación de la motilidad intestinal y hormonas metabólicas^{3,6}.

Un metanálisis de 52 estudios epidemiológicos que examinaron la asociación entre la actividad física y el riesgo de cáncer de colon encontraron una reducción del 24% del riesgo de cáncer de colon en los individuos físicamente más activos⁹.

3.2. Dieta saludable y fibra

A pesar de que los datos no son del todo concluyentes, numerosos estudios epidemiológicos encuentran una asociación inversa entre una ingesta elevada de fibra y el CCR. Los factores que parecen no confirmar esta asociación tienen especial relación con el diseño y el contenido de los estudios, su diversidad, el cumplimiento de la dieta o la duración del seguimiento¹¹. Aún así, organizaciones mundiales de peso como el World Cancer Research Fund concluye en su informe más reciente que hay evidencia bastante probable de que el consumo de comida que contenga fibra y cereales integrales proteja frente al CCR^{6,9}.

3.3. Calcio y vitamina D

El calcio 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. Los beneficios de la vitamina D se han evaluado en numerosos cánceres debido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunoregulatorias⁶. Varios estudios han reportado una asociación inversa entre la ingesta de calcio y vitamina D y el riesgo de CCR. Aun así, varios estudios de metanálisis no son estadísticamente significativos y además se desconocen los niveles óptimos necesarios de ambos para reducir la incidencia de CCR. Los datos son prometedores pero a día de hoy no concluyentes⁹.

3.4. Quimioprevención farmacológica

El uso de la aspirina y los anti-inflamatorios no-esteroides (AINEs) se ha relacionado con un riesgo reducido de CCR en varios estudios, inicialmente con resultados contradictorios pero un mayor seguimiento confirmó los efectos positivos. Un metanálisis de estudios epidemiológicos incluyendo 16.105 casos mostró una reducción de riesgo del 27% de CCR con el uso de aspirina (Bosetti et al., 2012). La protección fue evidente con los primeros cinco años y se incrementaba con una mayor duración de uso. Los inhibidores de COX-2 también se han relacionado con una menor recaída de adenoma en personas con historia personal de adenomas⁴.

Existe también datos prometedores en relación con la metformina que sugiere un efecto supresor de tumores. Un pequeño ensayo clínico aleatorizado evaluó a una población no diabética expuesta durante un año a dosis bajas de metformina diaria con resultados inferiores en cuanto a la incidencia y al número de adenomas metacrónicos y pólipos tras polipectomía.

Sin embargo, no queda claro cuál es la población que se beneficiaría y cómo personalizar la estrategia de prevención, incluyendo la dosis y la duración para evitar posibles efectos secundarios como el sangrado gastrointestinal⁴.

4. PREVENCIÓN PRIMARIA

La prevención primaria es la mejor estrategia para prevenir el CCR y su objetivo es disminuir la incidencia de cáncer evitando las causas y factores de riesgo ya conocidos. Se estima que se podrían evitar entre el 50% y el 75% de los diagnósticos de cáncer a través de estas medidas. A pesar de ello, los programas de promoción de la salud encaminados a cambiar hábitos de vida no dan resultados inmediatos, por lo que debe complementarse con otras medidas de prevención secundaria, como el programa de cribado de CCR⁹.

5. PREVENCIÓN SECUNDARIA

5.1. Programa de cribado de CCR

Los avances que se han hecho en los últimos años para comprender el CCR y su fisiología han llevado a la aparición de un incremento en las opciones de tratamiento, incluyendo las excisiones quirúrgicas y endoscópicas, radioterapia, inmunoterapia, quimioterapia paliativa, terapias dirigidas y terapias locales ablativas. Esto unido a la implementación del cribado de CCR en la población general en algunos países con el test de sangre oculta en heces (TSOH) y la colonoscopia ha contribuido a mejorar el pronóstico y la perspectiva del manejo de la enfermedad⁴.

El diagnóstico de CCR en diferentes estadios clínicos marcará la supervivencia del paciente. Los síntomas del CCR normalmente aparecen en estadios avanzados, por lo que la detección precoz es determinante para mejorar el pronóstico, reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida del paciente^{4,12}. Numerosos estudios han revelado un importante descenso en la incidencia y mortalidad de CCR entre la población que realiza el cribado gracias a la detección de tumores en estadios tempranos y a la excisión de pólipos premalignos^{4,12}.

Actualmente hay diferentes estrategias, sin datos concluyentes de superioridad de una sobre otras, aunque con diferente sensibilidad y especificidad para detectar pólipos y CCR. Las pruebas más aceptadas actualmente son¹²:

- Test de Sangre Oculta en Heces (TSOH)
- Sigmoidoscopia cada 5 años: es una prueba eficaz para detectar CCR (Grado 1A). Si se detectan pólipos hiperplásicos que miden más de 1 cm, adenomas o pólipos serrados sésiles de cualquier tamaño se debería completar el estudio con una colonoscopia.
- Colonoscopia: es la prueba de cribado más sensible y permite quitar los pólipos premalignos. Si no se encuentran hallazgos destacables se recomienda repetir a los 10 años.
- TAC-colono o colonoscopia virtual: cada 5 años podría ser una alternativa de cribado (grado 2B) cuando otras opciones más validas como la colonoscopia o sigmoidoscopia no son posibles por disponibilidad o contraindicación.

5.2. Programa de cribado de CCR en España

En 2004 se publicó en España la primera guía de práctica clínica para prevención del CCR y en 2005 el Ministerio de Sanidad incluyó en la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud la recomendación europea de realizar estudios piloto de cribado en la población con TSOH para establecer el mejor método de implementar un programa de cribado, con el objetivo de alcanzar cobertura del 50% de la población diana para el 2015¹³.

Actualmente se lleva a cabo en todas las Comunidades Autónomas e incluye a la población entre los 50 y 69 años sin antecedentes personales de EII, cáncer o adenomas ni antecedentes familiares con criterios de alto riesgo para CCR¹². Numerosos estudios han fijado en 50 la edad de inicio para comenzar el cribado de CCR ya que el 90% de los casos ocurren en personas por encima de esta edad. La literatura sin embargo es menos concluyente con la edad en la que debería finalizar el cribado¹³.

Para el cribado en España, el test que se utiliza de manera generalizada es el TSOH inmunológico bienalmente. El test es de fácil acceso y sencillo de llevar a cabo, consiste en la recogida de una muestra de heces a través de un colector. Los individuos que tengan un resultado negativo vuelven a ser invitados dentro de dos años a repetirse la prueba dentro del programa, siempre que sigan cumpliendo criterios de inclusión. A los individuos con TSOH positivos se les deriva a realizarse una colonoscopia para completar el estudio. Si no presenta ningún adenoma o lesión cancerosa, a los 10 años se vuelve a invitar al Programa para realizar de nuevo el TSOH (siempre que estén dentro de la franja de edad del programa). Las personas con lesiones adenomatosas (excepto las no avanzadas) requerirán un seguimiento distinto dependiendo de los hallazgos y sus características anatomopatológicas y quedan excluidas del Programa.

En 2017 se llevó a cabo un análisis de los datos de la Encuesta Nacional de Salud 2017 (ENSE17) llevado a cabo por el Instituto Nacional de Estadística (INE) para analizar la cobertura del cribado de CCR de la población española en ese año entre 50 y 69 años, siendo del 29%. Sin embargo, se necesita un nivel de participación mayor del 60% para que la reducción en mortalidad por CCR resulte coste-efectiva y en 2021 el Ministerio de Sanidad elevó su objetivo de cobertura al 65%. Las guías europeas también consideran que una participación del 65% es la recomendada para hacer el programa costo-efectivo y establecen el mínimo aceptable en 45%. La participación en los distintos países europeos difiere mucho de un país a otro, con un rango desde el 7,2% de participación hasta el 90,1% en otros¹⁴.

Actualmente queda mucho camino por recorrer y el aumento en la tasa de CCR diagnosticado en pacientes jóvenes supone un reto en el replanteamiento del programa, recomendándose el inicio de este cribado a los 45 años por la Sociedad Americana de Cáncer, aunque aún hay falta de información que confirme la eficacia del inicio de cribado a esta edad⁵.

6. PREVENCIÓN TERCIARIA

El hecho de que haya numerosos factores de riesgo modificables relacionados con el CCR y los datos cada vez más favorables en cuanto a la supervivencia hacen posible dejar un hueco para la prevención terciaria. Aunque los cambios en el estilo de vida son habitualmente difíciles de conseguir como prevención primaria, habitualmente tras el diagnóstico de cáncer y la superación de la enfermedad es mucho más fácil que los pacientes reflexionen y cambien sus hábitos de vida¹⁵.

Al igual que en el campo de la prevención primaria, también se está estudiando la terapia farmacológica como prevención terciaria tal como la aspirina a bajas dosis, los inhibidores de la COX, la metformina y la suplementación de vitamina D. Los resultados han sido hasta ahora preliminares e inconcluyentes¹⁵.

7. RESUMEN

- El CCR es el cáncer con mayor incidencia en nuestro país en ambos sexos, convirtiéndose en una gran carga socioeconómica y en un reto sanitario global.
- El aumento constante en la incidencia del CCR hace que la prevención primaria y secundaria sea un objetivo claro para mantener un sistema sanitario público sostenible en todo el mundo.
- La prevención primaria del CCR incluye una actividad física regular, una dieta equilibrada y rica en calcio y fibra, asociado al abandono tabáquico y un consumo reducido de alcohol. Es la estrategia más eficaz para la prevención del CCR y se estima que se pueden evitar entre el 50 y 75% de casos gracias a ella.
- El cribado de CCR, la prevención secundaria, es considerada el método más efectivo para prevenir el desarrollo de CCR al eliminar lesiones precancerosas y aumentar el diagnóstico precoz.
- La estrategia más comúnmente utilizada para el cribado consta de dos pasos en la práctica clínica: el TSOH y la colonoscopia. El TSOH es una opción de cribado no invasiva y ampliamente usada ya que no requiere preparación especial. Si el test es positivo, se procede a métodos endoscópicos invasivos como la colonoscopia para visualización directa de colon y recto.
- La Sociedad Americana de Cáncer recomienda un inicio de cribado de CCR a partir de los 45 años ante el aumento de la incidencia de CCR a edades más jóvenes. Para personas con historia familiar o personal de alto riesgo para CCR se llevará a cabo un seguimiento más complejo e individualizado.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Las cifras del cáncer en España 2022. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2022.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Globocan Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA CANCER J CLIN 2021;71:209–249
3. Del Vecchio Blanco G, Calabrese E, Biancone L, Monteleone G, Paoluzi OA. The impact of COVID-19 pandemic in the colorectal cancer prevention. International Journal of Colorectal Disease (2020) 35:1951–1954
4. Yue X, Pengfei X. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. Translational Oncology 14 (2021). 101174
5. Siegel R, Jakubowski CD, Fedewa SA, Davis A, Azad NS. Colorectal cancer in the young: epidemiology, prevention, management. Published at ascopubs.org on April 21, 2020.
6. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018. Available at dietandcancerreport.org
7. Guillén-Ponce C, Lastra E, Lorenzo-Lorenzo I, Martín Gómez T, Morales Chamorro R, Sánchez Heras AB, et al. SEOM clinical guideline on hereditary colorectal cancer (2019). Clinical and Translational Oncology (2020). 22:201–212.
8. Mármol I, Sánchez de Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodríguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 197.
9. Bayo J, Molina R, Pérez J, Pérez-Ruiz E, Aparicio J, Beato C, et al. SEOM clinical guidelines to primary prevention of cancer (2018). Clinical and Translational Oncology (2019) 21:106–113
10. Cheng Y, Ling Z, Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. Front. Immunol. 11:615056.
11. Song M, Chan AT. Environmental factors, gut microbiota, and colorectal cancer prevention. Clin Gastroenterol Hepatol 2019, 17(2): 275–289.
12. Santaballa A, Pinto A, Balanyà RP, Ramírez N, Martín IR, Grau SS, et al. SEOM clinical guideline for secondary prevention (2019). Clinical and Translational Oncology (2020) 22:187–192
13. 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
14. Nouni-García R, Lara-López A, Carratalá-Munuera C, Gil-Guillén V, López-Pineda A, Orozco-Beltrán D, et al. Factors associated with colorectal cancer screening in Spain: Results of the 2017 National Health Survey. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 5460.
15. Brenner H, Chen Ch. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. British Journal of Cancer (2018) 119:785–792.

Capítulo **13****Cáncer de pulmón**Autores: **Beatriz Alonso De Castro, Sofia Silva Díaz, Iria Parajo Vázquez, Rosario García-Campelo¹**¹ Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Instituto de Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC)**1. EPIDEMIOLOGÍA**

El cáncer de pulmón es la segunda neoplasia más incidente a nivel global y constituye la primera causa de mortalidad por cáncer, con una cifra de 1.7 millones de fallecimientos en el año 2020¹.

En España representa el tercer cáncer en incidencia en ambos sexos y ocupa el primer y segundo puesto en mortalidad en hombres y mujeres, respectivamente. De acuerdo con el INE, la mortalidad por cáncer de pulmón en mujeres en España ha aumentado un 124% entre 2003-2019, y se estima superará a la mortalidad por cáncer de mama en 4-5 años. Este cambio de tendencia, con el gran incremento de mortalidad observado en mujeres en los últimos años, se debe a la incorporación más tardía de éstas al hábito tabáquico¹.

2. FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES**2.1. Factores de riesgo****2.1.1. Tabaquismo**

El humo del tabaco contiene más de 60 carcinógenos, siendo responsable de en torno al 85% de los casos de cáncer de pulmón.

El incremento de muertes asociadas a cáncer de pulmón en el siglo XX, objetivada primero en hombres y más tarde en mujeres, tiene una relación directa con el consumo de tabaco, cuya prevalencia hoy en día en España es del 24%. El aumento del riesgo es dependiente de dosis y no disminuye con el cambio a cigarrillos con filtro ni con bajas dosis de nicotina. El riesgo disminuye con el cese del hábito tabáquico, fundamentalmente en etapas precoces del consumo³.

El tabaquismo pasivo constituye un factor de riesgo para desarrollar cáncer de pulmón, siendo atribuibles a esta causa hasta un 17% de los casos. Asimismo, esta relación es mayor en mujeres².

2.1.2. Radón

El radón es un gas radioactivo procedente de la degradación del uranio y del radio, presente en la corteza terrestre. La exposición ambiental a este gas, en regiones con una elevada concentración y en edificaciones con aislamiento deficiente, es responsable del 4% de los casos de cáncer de pulmón en España, pudiendo incrementar hasta el 7% en regiones como Galicia y Andalucía. Aunque es un factor de riesgo independiente, ejerce un efecto sinérgico con el tabaco, con un riesgo absoluto 25 veces mayor en fumadores⁴.

2.1.3. Exposición ocupacional

Las distintas exposiciones ocupacionales constituyen la tercera causa a nivel global, siendo el asbesto la más importante, con un incremento del riesgo en hasta 5 veces. Otros agentes ocupacionales son el arsénico, cromo y las radiaciones ionizantes⁴.

2.1.4. Predisposición genética

Existen dos síndromes que se han relacionado con un incremento de la susceptibilidad a padecer cáncer de pulmón: el síndrome de Li-Fraumeni (variantes patogénicas del TP53) y el síndrome de susceptibilidad al EGFR (variantes patogénicas en EGFR fundamentalmente T790M). Aunque se trata de casos poco frecuentes, es fundamental su identificación y posterior derivación a consultas de riesgo genético⁵.

2.1.5. Cigarrillos electrónicos

Contienen derivados de la nicotina y aldehídos, que al reaccionar con el líquido del cigarrillo electrónico dan lugar a reacciones orgánicas complejas y pirolisis, provocando la síntesis de sustancias carcinógenas como el formaldehído. Hay claras razones para preocuparse del potencial carcinogénico de los cigarrillos electrónicos, sin embargo, debido a su reciente introducción en la sociedad carecemos de datos para compararlos con los del tabaco. Las autoridades sanitarias, deberán tener en cuenta el uso del cigarrillo electrónico en las políticas de salud pública de los próximos años⁶.

2.1.6. Otros factores de riesgo

El incremento de la polución del aire, asociada al efecto invernadero y a la creciente industrialización, ha demostrado un incremento del riesgo de cáncer de pulmón en diferentes estudios epidemiológicos. De la misma forma, la combustión de carbón, empleado como material para la calefacción o la cocina en diversos lugares del mundo, ha demostrado ser un factor de riesgo².

Otros factores han demostrado incrementar el riesgo de cáncer de pulmón como son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el déficit de alfa-1-antitripsina e infecciones como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

2.2. Factores protectores

Existen múltiples agentes que han sido estudiados con finalidad quimiopreventiva, entre ellos el betacaroteno, la vitamina E, los retinoides, la N-acetilcisteína y la metformina. Sin embargo, ninguno ha demostrado ser eficaz².

3. CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

El cáncer de pulmón se suele presentar como un hallazgo incidental en una prueba de imagen o con síntomas o signos derivados del tumor, ya sean locales o a distancia.

Hasta el 80% de los casos se diagnostican en estadios no resecables, ya que la enfermedad suele ser asintomática al inicio, lo que supone un obstáculo para el diagnóstico precoz.

La mayoría de los pacientes van a presentar alguna clínica en el momento del diagnóstico. Habitualmente se trata de síntomas inespecíficos, como el síndrome general, aunque también pueden ocurrir como consecuencia del crecimiento del tumor primario, hacia la luz bronquial o estructuras adyacentes, o bien por metástasis o síndromes paraneoplásicos.

Tabla 1: manifestaciones clínicas del cáncer de pulmón.

Signos/síntomas derivados del crecimiento endobronquial
Tos (8 a 75%), hemoptisis (6 a 35%), disnea (3 a 60%), disfonía.
Signos/síntomas derivados de la extensión intratorácica
Dolor (20 a 49%), obstrucción de la vía aérea, derrame pleural, derrame pericárdico, disfagia.
Síntomas sistémicos
Pérdida ponderal, astenia, fiebre, sudoración nocturna.
Signos y síntomas derivados de las metástasis a distancia
Dolor óseo (6 a 25%), déficits motores/sensitivos, alteraciones cognitivas o conductuales.
Síntomas de los síndromes paraneoplásicos
Síndrome de Cushing, SIADH, osteoartropatía hipertrófica...

El diagnóstico tiene como finalidad determinar el grado de extensión y estadio de la enfermedad, así como la obtención de una muestra de tejido que nos permita la confirmación anatomopatológica y el estudio molecular. Estos objetivos deben ser siempre valorados de forma conjunta con el resto de comorbilidades y las preferencias del paciente.

4. PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

4.1. Prevención primaria

La prevención primaria tiene como objetivo evitar el efecto de los factores de riesgo asociados al desarrollo del cáncer de pulmón. El tabaco todavía representa el papel más importante, pero también es necesario tener en cuenta otros determinantes.

4.1.1. Hábito tabáquico

Estudios retrospectivos muestran que la abstinencia del tabaco durante 15 años o más implica una reducción del riesgo del 80 al 90 % respecto a aquellos que no lo abandonan, sin embargo, el riesgo en estos continúa siendo mayor que en los nunca fumadores ⁷.

Paralelamente, el abandono del tabaco también traduce efectos positivos en pacientes ya diagnosticados y tratados de un tumor pulmonar. En una revisión sistemática con metaanálisis, se refleja que la persistencia del consumo activo en pacientes tratados por una enfermedad en estadio precoz se asocia a un incremento de la mortalidad por todas las causas, aumento de la tasa de recaídas y también del riesgo de desarrollo de un segundo primario ⁸.

El consejo de abandono del hábito tabáquico debe integrarse en los programas de screening, ya que ha demostrado ser una herramienta coste-efectiva.

En España, dentro de las estrategias empleadas para la reducción de la prevalencia del consumo de tabaco se encuentran entre otros, acuerdos sobre la política fiscal respecto a su comercialización, prohibición de fumar en lugares públicos, limitación de la publicidad sobre el tabaco, mejora de la información al consumidor sobre los efectos y la composición de éste, creación de consultas de deshabituación y financiación de fármacos destinados a tal fin.

4.1.2. Reducción de la exposición a carcinógenos. Enfermedades profesionales y factores ambientales

Existen múltiples sustancias relacionadas con la exposición laboral que se han asociado a un incremento del riesgo de cáncer de pulmón. La exposición a estas sustancias explica hasta el 18% de los casos de cáncer de pulmón en varones y menos del 1% en mujeres.

Destaca dentro de este grupo el asbesto, que representa la causa más frecuente de cáncer de pulmón y pleura (mesotelioma) relacionada con la ocupación⁴, y por ello principal objetivo de las medidas de prevención en el entorno laboral.

Resulta necesaria la creación de programas de vigilancia sanitaria con el fin de identificar poblaciones o situaciones laborales de alto riesgo. Éstos deben garantizar una información adecuada a los trabajadores sobre el riesgo, realizar un seguimiento estrecho de su salud y reconocer el cáncer de pulmón como una eventual enfermedad profesional.

Dentro de los carcinógenos ambientales, el más destacado es el gas radón. La presencia de este gas en espacios interiores es un factor de riesgo prevenible mediante políticas y normativas nacionales. Algunas medidas que han demostrado reducir los riesgos asociados son: documentar los niveles de radón en espacios interiores o agua potable (estableciendo umbrales ajustados para cada área de población) y medidas protectoras en las normas de construcción de edificios (mejoría de los sistemas de sellado y ventilación).

4.1.3. Historia familiar

El cáncer de pulmón se considera una enfermedad multifactorial, resultado de la interacción entre factores extrínsecos (carcinógenos ambientales) e intrínsecos. La agregación de casos en grupos familiares es en gran parte atribuible a los factores ambientales a los que estos sujetos comparten exposición.

Sin embargo, estudios recientes demuestran que el cáncer de pulmón podría estar relacionado con síndromes hereditarios causados por variantes patogénicas en genes relacionados con los mecanismos de reparación del ADN (BRCA1, BRCA2, PALB2 y MMR)⁹.



Se necesitan más estudios para determinar la magnitud del impacto de la predisposición genética. Por el momento no existen recomendaciones ni herramientas de cribado específicas para los sujetos con antecedentes familiares de cáncer de pulmón.

Se aconseja el screening y derivación a las consultas de alto riesgo bajo las recomendaciones de la población general.

4.1.4. Quimioprevención primaria

Las dietas ricas en fruta y verdura tradicionalmente se han asociado a una reducción en el riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón.

En pacientes diagnosticados de esta entidad se han detectado niveles séricos reducidos de antioxidantes y vitaminas, en particular la vitamina A. Por este motivo, se han llevado a cabo estudios aleatorizados para intentar demostrar su papel protector, cuyos resultados han sido negativos¹⁰, por lo que la suplementación con vitaminas y antioxidantes no se considera un estándar en términos de prevención.

4.2. Prevención secundaria:

El pronóstico del cáncer de pulmón, con una supervivencia del 13% a los 5 años, está vinculado a un diagnóstico tardío. La implementación de un programa de cribado, en centros de experiencia y con protocolos estandarizados, suponen una mejoría en el diagnóstico precoz, reducción de la mortalidad y del gasto sanitario.

4.2.1. Evidencia para el cribado del Cáncer de Pulmón

4.2.1.1. Radiografía Tórax con o sin esputo

El cribado del cáncer de pulmón se inició en 1960 con los primeros estudios que utilizaban la radiografía de tórax y la citología de esputo para el diagnóstico precoz. Posteriormente, en los años 80-90 se llevaron a cabo estudios randomizados con radiografía de tórax con o sin esputo que no mostraron un beneficio en supervivencia¹¹

4.2.1.2. Tomografía computarizada helicoidal de baja dosis (TCBD)

La TCBD permite obtener imágenes de alta resolución, con cortes $\leq 2,5\text{mm}$ de grosor, dosis $\leq 3\text{mSv}$ y sin contraste. Es la prueba de elección para el cribado ya que ha demostrado disminuir la mortalidad por cáncer de pulmón y ser coste-efectiva. El NLST (National Lung Screening Test) es un estudio realizado en 53.454 individuos de alto riesgo (55-74 años, con un consumo de 30 paquetes-año, fumadores o exfumadores en los últimos 15 años), que se randomizaron a TCBD anual o Rx Tórax durante 3 años, sin definir un algoritmo para los hallazgos anormales y sin evaluar el beneficio de un cribado prolongado¹²⁻¹⁴. Demostró una reducción en la mortalidad por cáncer de pulmón del 16% y del 6,7% por todas las causas, lo que constituye para muchos expertos un prerrequisito para la implementación del cribado¹³. El NNS (Number necessary to screen to prevent one lung cancer death) fue de 30313. Un análisis extendido mostró que la mejoría en la mortalidad por cáncer de pulmón persistía hasta 12,8 años, aunque durante el cribado se diagnosticaban más estadios precoces que en el follow-up (70% vs 30%)¹⁴. Estos resultados fueron suficientes para el inicio del cribado en USA y Canadá.

En el estudio **NELSON**, realizado en 15.789 individuos de alto riesgo (50-75 años; ≥ 15 cigarrillos/día durante ≥ 25 años o ≥ 10 cigarrillos/día durante ≥ 30 años; en fumadores o exfumadores de ≤ 10 años), que se randomizaron a TCBD o no cribado, basal, al año, a 3 años y a 5,5 años¹²⁻¹⁴, se objetivó con un seguimiento a 10 años, una reducción en la mortalidad por cáncer de pulmón del 24% en varones y del 33% en mujeres, con un NNS de 13013. El 68% de los cánceres de pulmón del grupo de TCBD fueron estadios I-II, en comparación al 21% de los que no realizaron cribado¹⁴. Además, ha demostrado que con un periodo de cribado más largo hay un incremento del diagnóstico de cáncer de pulmón, lo que apoya el beneficio de continuarlo más allá de los 3 años¹⁴. Es el único estudio europeo que aportó datos de mortalidad y coste-efectividad¹²

El estudio DANTE no ha demostrado una disminución de la mortalidad por cáncer de pulmón tras 5 años de seguimiento¹⁴

Tabla 2. Principales estudios randomizados

	Pacientes	Intervalo CBD (años)	Comparador	Objetivo principal	Total /Estadio (n)
NLST ^{11,14} (USA)	- 53.454 pts - 55-74 años - 30 paquetes-año, fumadores o exfumadores ≤15 años	TCBD anual / 3 años	Rx Tórax	TCBD disminuye un 20% la mortalidad por CP y un 6,7% la mortalidad global	T: 1701/16 I: 673/462 II: 145/153 III: 298/321 IV: 112/143 ED: 112/143
NELSON ^{11,14} (The Netherlands)	- 15.789 pts - 50-75 años - ≥ 15 cigarrillos/día ≥ 25 años o ≥ 10 cigarrillos/día ≥ 30 años; fumadores o exfumadores ≤ 10 años	TCBD basal, 1 año, 3 años, 5,5 años	No cribado	TCBD disminuye un 24% la mortalidad por CP (10 años)	T: 203/304 I: 119/41 II: 19/30 III: 33/77 IV: 19/139 ED: 13/17
MILD ^{11,14} (Italy)	- 4099 pts - 49-75 años - ≥ 20 paquetes-año, fumadores o exfumadores ≤ 10 años	TCBD anual / bianual	No cribado	TCBD disminuye un 39% la mortalidad por CP (10 años)	T: 98/60 I: 49/13 II: 4/5 III: 16/10 IV: 29/32 ED: 0/0
ITALUNG ^{11,14} (Italy)	- 3206 pts - 55-69 años - ≥ 20 paquetes-año, fumadores o exfumadores ≤ 10 años	TCBD anual / 4 años	No cribado	TCBD disminuye un 17% la mortalidad por CP y un 30% la mortalidad global	T: 67/71 I: 24/8 II: 5/5 III: 9/8 IV: 24/35 ED: 5/15
DLCST ^{11,14} (Dinamarca)	- 4104 pts - 50-70 años - ≥ 20 paquetes-año, fumadores o exfumadores ≤ 10 años	TCBD anual / 5 años	No cribado	No disminución estadísticamente significativa de la mortalidad por CP.	T: 100/53 I: 50/8 II: 4/2 III: 23/9 IV: 23/32 ED: 0/2
UKLS ^{11,14} (UK)	- 4104 pts - 50-70 años - ≥ 20 paquetes-año, fumadores o exfumadores ≤ 10 años	TCBD basal / 0.25 años / 1 año	No cribado	Prevalencia basal de 1,7% de CP. Disminución no significativa de mortalidad por CP. En un metaanálisis con 9 estudios disminución del 16%	T: 86/75 I: 45/12 II: 9/6 III: 9/33 IV: 7/27 ED: 16/20
DANTE ^{11,14} (Italy)	- 2811 pts - 60-74 años - ≥ 20 paquetes-año, fumadores o exfumadores ≤ 10 años	TCBD anual / 5 años	No cribado	TCBD disminuye un 39% la mortalidad por CP (10 años)	T: 104/72 I: 47/16 II: 7/5 III: 17/12 IV: 26/33 ED: 7/6
LUSI ^{11,14} (Alemania)	- 4052 pts - 50-69 años - ≥ 15 paquetes-año, fumadores o exfumadores < 10 años	TCBD anual / 5 años	No cribado	TCBD disminuye un 39% la mortalidad por CP (10 años)	T: 85/67 I: 48/6 II: 7/9 III: 12/21 IV: 17/30 ED: 1/1

Nota: pts, pacientes; CP, cáncer de pulmón.

4.2.2. Barreras del cribado

- Radiación: El riesgo de radiación es menor con el TCBD (1.4mSv vs 8mSv).
- Sobrediagnóstico: En la práctica clínica habitual los falsos positivos son menores que los reportados en los ensayos clínicos¹⁴.
- Sobretratamiento: A pesar de que se ha objetivado un incremento de cirugías torácicas la tasa de resección de nódulos benignos es baja¹⁴.
- Heterogeneidad de la población entre los diferentes estudios: supone un hándicap para la validación del cribado y su posterior aplicabilidad en distintos países con diferentes tasas de tabaquismo.
- Hasta un 20% de los cánceres de pulmón no se relacionan con el tabaco.
- Coste-efectividad: Ha demostrado ser coste-efectivo en los sistemas sanitarios en los que se ha valorado.
- Inequidad: menor acceso para mujeres y estatus socioeconómico bajo.
- Adherencia al cribado: En relación con el estrés o a la percepción del riesgo del paciente, que pueden variar con la edad, etnia...
- Hallazgos incidentales: enfisema pulmonar, calcificación de arterias coronarias...

4.2.3. Recomendaciones de las guías

- American College of Chest Physicians (CHEST) / American Society of Clinical Oncology: entre los 55-74 años con un consumo de ≥ 30 paquetes-año, fumadores o que lo hayan sido en los últimos 15 años, sin comorbilidades que limiten su esperanza de vida³. TCBD anual hasta la edad límite del cribado, abstinencia de 15 años o comorbilidades importantes¹⁴.
- Canadian Task Force: entre los 55-74 años con un consumo de ≥ 30 paquetes-año, fumadores o que lo hayan sido en los últimos 15 años y estén asintomáticos¹⁵.
- American Society of Clinical Oncology ASCO: entre los 55-74 años con un consumo de ≥ 30 paquetes-año, fumadores o que lo hayan sido en los últimos 15 años. TBCD anual hasta una abstinencia de 15 años o que aparezca alguna comorbilidad que limite el tratamiento curativo.
- United States Preventive Services Task Force (USPSTF): entre los 50-80 años con un consumo de ≥ 20 paquetes-año, fumadores o que lo hayan sido durante los últimos 15 años, con TCBD anual^{13,14}.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): en pacientes de alto riesgo, asintomáticos, con TCBD anual hasta que no sean candidatos a tratamiento curativo (cirugía o radioterapia radical). Los pacientes de alto riesgo se dividen en dos grupos: 1: 55-77 años con un consumo ≥ 30 paquetes-año fumadores o que lo hayan sido en los últimos 15 años. 2: ≥ 50 años con un consumo ≥ 20 paquetes-año, fumadores o que lo hayan abandonado, con un factor a mayores (ocupacional)¹³.
- ESR (European Respiratory Society) / ERS (European Society of Radiology): entre 55-80 años, con un consumo de 30 paquetes-año que hayan fumado en los 15 últimos años¹⁴.
- En el Europe's Beating Cancer Plan de 2022, se insta a los estados miembros a implantar programas de cribado de cáncer de pulmón escalonadamente a partir de 2025. Para ello, se aconseja realizar estudios de implementación que verifiquen su factibilidad y eficacia, como el proyecto CASSANDRA (Cancer Screening, Smoking Cessation and Respiratory Assessment) que se desarrollará en España.

4.2.4. Modelos de predicción de riesgo

La identificación de un modelo de riesgo de cáncer de pulmón permite la optimización del cribado al mejorar el NNS. Los únicos modelos que se han utilizado en ensayos clínicos han sido el Liverpool Lung Project [LLPv2] y el Próstata, Pulmón, Colorrectal y Screening de Cancer de Ovario [PLCO]. El PLCOm2012 ha demostrado tener una mejor validación externa, sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo, aunque la superioridad es modesta¹². El LLPv2 es el único que se ha utilizado en un ensayo clínico randomizado, el UKLS RCT^{11,12}.

Actualmente, no se recomienda ningún modelo de riesgo para la selección de pacientes, ya que se necesitan más estudios para validar el beneficio clínico¹².

4.2.5. Hacia donde vamos

Inteligencia Artificial: Es un campo emergente que puede aportar mayor precisión al cribado. Se basa en el desarrollo de métodos de aprendizaje con una red neuronal profunda para la detección de objetos¹¹.

Biomarcadores: La mayoría están en desarrollo, pero combinándolos con características radiológicas, machine learning y modelos predictores de riesgo mejorarán la sensibilidad y especificidad del cribado¹¹. Algunos de los que se están estudiando son las alteraciones o metilación del cfDNA; auto-anticuerpos; circulating tumor cells (CTC); MicroRNAs; perfil de proteínas circulantes...¹¹

Radiómica: Extrae información a partir de imágenes y crea bases de datos que permiten identificar las diferentes alteraciones. Actualmente, se está investigando la capacidad de la radiómica de estimar la presencia o ausencia de mutaciones, radiogenómica, uniendo así la radiología a la medicina de precisión.

CONCLUSIONES

- El cáncer de pulmón es la primera causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial.
- El tabaco constituye el principal factor de riesgo para esta enfermedad, siendo asimismo un factor prevenible.
- El screening de cáncer de pulmón debe realizarse en unidades de screening y en centros que garanticen un riguroso control de calidad, basándose en protocolos.
- Es fundamental el desarrollo de estudios de factibilidad previos a la implantación de un cribado poblacional, del que cada vez estamos más cerca.

REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung cancer 2020: Epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* 2020;41(1):1–24.
3. Warren GW, Cummings KM. Tobacco and lung cancer: risks, trends, and outcomes in patients with cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2013;359–64.
4. Corrales L, Rosell R, Cardona AF, Martín C, Zatarain-Barrón ZL, Arrieta O. Lung cancer in never smokers: The role of different risk factors other than tobacco smoking. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;148(102895):102895.
5. Benusiglio PR, Fallet V, Sanchis-Borja M, Coulet F, Cadranet J. Lung cancer is also a hereditary disease. *Eur Respir Rev.* 2021;30(162):210045.
6. Bracken-Clarke D, Kapoor D, Baird AM, Buchanan PJ, Gately K, Cuffe S, Finn SP. Vaping and lung cancer - A review of current data and recommendations. *Lung Cancer.* 2021 Mar;153:11–20.
7. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Papers Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ.* 2000;321–3.
8. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: Systematic review of observational studies with meta-analysis. Vol. 340, *BMJ (Online).* 2010. p. 251.
9. Laguna Montes JC, Pastor B, Moreno L, Albarran Artahona VM, Potrony M, Sánchez A, et al. 138P Prevalence and characteristics of lung cancer in families harboring pathogenic germline variants in cancer predisposing genes. *Ann Oncol [Internet].* 2022;33:595.
10. Harles C, Ennekens HH, Ulie J, Uring EB, Nn JOA, Anson EM, et al. Lack of effect of long term supplementation with beta-carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334:1145–54.
11. Li C, Wang H, Jiang Y, Fu W, Liu X, Zhong R, et al. Advances in lung cancer screening and early detection. *Cancer Biol Med. [Internet].* 2022 May 11; 19(5):591–608.
12. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, Henzler T, Prosch H, Heussel CP, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol. [Internet].* 2017 Dec; 18(12): e754-e76612.
13. Wood DE, Kazerooni EA, Aberle D, Berman A, Brown LM, Eapen GA, et al. NCCN Guidelines® Insights: Lung Cancer Screening, Version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw. [Internet].* 2022 Jul; 20(7):754-764.
14. Sands J, Tammemägi MC, Couraud S, Baldwin DR, Borondy-Kitts A, Yankelevitz D, et al. Lung Screening Benefits and Challenges: A Review of The Data and Outline for Implementation. *J Thorac Oncol. [Internet].* 2021 Jan; 16(1):37-5315. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for lung cancer. [Internet]. *CMAJ.* 2016; 188 (6) 425-432.

Capítulo **14****Cáncer de próstata**Autores: **Álvaro Pinto Marín¹**, **Ana Pertejo Fernández¹**¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 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 pulmón. 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 controvertida¹. 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 Italia. 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 ambientales.

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 padre². 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 general.

2.2 Factores de riesgo modificables.**2.2.1. Obesidad y actividad física.**

Un mayor índice de masa corporal 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 café³. 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 enfermedad.

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 *Trichomona*, 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, poliaquiria, 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.

4.1.1.1. Estudio SELECT.

Este estudio randomizó a más de 35.000 individuos a cuatro grupos: suplementos con selenio, con vitamina E, con ambos o con placebo⁴. 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.

4.1.1.2. 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 estudio⁵.

4.1.1.3. 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.

4.1.2.1. 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 grado⁶.

4.1.2.2. 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 estudio⁷. 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.

4.1.2.3. *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 año⁸. 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 no⁹. 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 ERSPC¹⁰, 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 screening¹¹. 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 global¹².

Otro metaanálisis, publicado en 2012, analizó más de 570.000 individuos y tampoco encontró diferencias en supervivencia¹³. Debe resaltarse que, en ambos metaanálisis, 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), 2018.*

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 procedimientos. 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.

4.2.6. *Recomendación de la Asociación Europea de Urología (EAU), 2021.*

En este posicionamiento publicado en 2021, la EAU aboga por un abordaje individualizado basado en el riesgo en cada caso concreto, recomendando determinación de PSA en varones mayores de 50 años con una expectativa de vida de al menos 10-15 años y adecuadamente informados¹⁴. En estas recomendaciones influye la evidencia de que nuevas técnicas de imagen como la resonancia magnética (RM) pueden ayudar a evitar en cierta medida el sobrediagnóstico – sobretratamiento. Además, se sugiere que desde las recomendaciones previas de la USPSTF se ha observado un incremento de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata ya en un estadio metastásico, lo que puede ocasionar un empeoramiento de la supervivencia a medio – largo plazo en este grupo de pacientes. Todo esto apoyaría estas recomendaciones encaminadas a reforzar el diagnóstico precoz del cáncer de próstata, aunque no sea a través puramente de un screening poblacional como tal.



4.2.7. Propuesta de la Comisión Europea, 2022.

En septiembre de 2022, la Comisión Europea, dentro de un plan de acción para actualizar las recomendaciones en screening de las principales neoplasias malignas, establece la recomendación de considerar el screening poblacional para cáncer de próstata¹⁵. Basan esta recomendación, por un lado, en la alta tasa de screening oportunista a través de la determinación de PSA en los países europeos y, por otro lado, nuevamente, del potencial valor de nuevas tecnologías como la RM para optimizar el proceso diagnóstico y reducir considerablemente el problema del sobrediagnóstico – sobretratamiento. Por ello, se sugiere determinación repetida de PSA con empleo de RM en el seguimiento.

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 por todas las causas, aunque algunos ensayos demuestran su potencial papel en reducir la mortalidad cáncer-específica. Las recomendaciones son controvertidas, y en general se apuesta por un abordaje individualizado y con una correcta información previa, más que por un screening poblacional como tal.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013;1:CD004720.
2. Kicinski M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. PLoS One 2011;6:e27130.
3. Discacciati A, Wolk A. Lifestyle and dietary factors in prostate cancer prevention. Recent Results Cancer Res 2014;202:27-37.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Schröder FH, Jugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V et al. Prostate cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med 2012;366:981-90.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Lumen N, Fonteyne V, de Meerleert G, Ost P, Villeirs G, Motttrie A et al. Population screening for prostate cancer: an overview of available studies and meta-analysis. Int J Urol 2012;19:100-8.
14. Van Poppel H, Roobol MJ, Chapple CR, Catto JW, N'Dow J, Sonksen J et al. Prostate-specific antigen testing as part of a risk-adapted early detection strategy for prostate cancer: European Association of Urology position and recommendations for 2021. Eur Urol 2021;80:703-11.

15. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_22_5562

Capítulo **15****Cáncer de mama**Autores: **Carmen Hinojo González, Raquel Jimeno Maté, Amaia Saiz Herrero¹**¹ Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla**1. EPIDEMIOLOGÍA**

En 2020, por primera vez en la historia desde que disponemos de registros, el cáncer de mama se ha convertido en el tumor más frecuentemente diagnosticado en el mundo, por encima del cáncer de pulmón. Sólo en ese año se diagnosticaron unos 2,3 millones de casos nuevos de cáncer de mama, y unas 685.000 muertes son por esta causa¹. Con el diagnóstico y el tratamiento adecuado el cáncer de mama, en general, tiene un buen pronóstico. Sin embargo, la supervivencia es muy irregular dependiendo de las distintas áreas del mundo: hay importantes diferencias entre los países desarrollados y menos desarrollados e incluso entre grupos sociales dentro de un mismo país. Estas desigualdades de forma habitual son debidas a las dificultades en el acceso a programas de detección precoz, diagnóstico y tratamientos adecuados.

Se estima que en nuestro país en 2022 se diagnosticaron 34.750 casos nuevos de cáncer de mama y 2.500 muertes se deben a esta causa. Aproximadamente, una de cada ocho mujeres va a sufrir cáncer de mama y más de la mitad de los casos van a ser diagnosticados entre los 50 y los 69 años. Sin embargo, sabemos que un 20% de los tumores de mama afectan a mujeres menores de 50 años, por debajo de la edad de inicio habitual de los programas de cribado. Gracias a los programas de detección precoz y a los avances en las técnicas diagnósticas y terapéuticas, a pesar del incremento progresivo de incidencia, observamos que la mortalidad disminuye en un 1,4% de forma anual, lo que ha supuesto que la supervivencia haya aumentado en los últimos hasta superar el 86%.

2. FACTORES DE RIESGO Y FACTORES PROTECTORES

Los factores relacionados con el riesgo de cáncer de mama podemos clasificarlos en modificables y otros no modificables. Sobre los primeros debemos hacer hincapié en campañas de promoción de la salud y educación sanitaria, con idea de disminuir el riesgo.

2.1. Sexo biológico

El ser mujer es el principal factor de riesgo para la aparición del cáncer de mama. De todos los tumores de mama únicamente entre 1-2% van a ocurrir en varones.

2.2. Edad

Sabemos que a mayor edad mayor riesgo; la incidencia aumenta por encima de los 45-50 años, aunque aproximadamente el 10% de los tumores de mama va a diagnosticarse por debajo de los 40 años.

2.3. Factores familiares o hereditarios

La agregación familiar supone casi el 20% de todos los tumores de mama, pero únicamente un 5-10% de los casos son hereditarios. Tener un familiar de primer grado con cáncer de mama duplica el riesgo de esta neoplasia mientras que mutaciones en determinados genes confieren un riesgo relativo entre diez a treinta veces respecto al de la población general. La edad en el momento del diagnóstico también influye, las mujeres tienen un riesgo tres veces mayor si su familiar en primer grado fue diagnosticado antes de los 30 años, pero el riesgo es solo 1,5 veces mayor si el familiar afectado fue diagnosticado con más de 60 años³. En relación al cáncer de mama hereditario⁴, hemos vivido una mejora substancial tanto en la identificación de personas portadoras de mutaciones genéticas relacionadas con el riesgo de cáncer de mama como en el desarrollo de intervenciones eficaces para la disminución del riesgo y/o la detección precoz de estos tumores. La presencia de variantes patogénicas en genes de alta penetrancia como BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN y PALB2, entre otros, implican una alta probabilidad de desarrollar cáncer de mama (40-60%). Además, existen otros síndromes de riesgo moderado asociados a mutaciones en CHEK2 y ATM, que suponen una probabilidad aumentada pero menor (20-30%).

2.4. Factores hormonales

Está claramente establecida la relación entre los niveles de estrógenos y el desarrollo de cáncer de mama. Así, son factores de riesgo la menarquia precoz (< 13 años), la menopausia tardía (> 55 años), edad tardía del primer embarazo (> 35 años) y la nuliparidad. Igualmente, el tratamiento hormonal sustitutivo conlleva un aumento del riesgo de cáncer de mama. Por otro lado, el papel de los anticonceptivos orales sigue siendo controvertido en este aspecto: el riesgo de cáncer de mama aumenta temporalmente con el uso reciente de anticonceptivos orales combinados, pero esta asociación desaparece pasados los dos a cinco años tras la interrupción. La relación entre la infertilidad y el cáncer de mama es discutida y las técnicas de fertilización *in vitro* no parecen estar asociadas a mayor riesgo.

2.5. Consumo de alcohol y tabaco

El consumo de alcohol (> 10 g OH/día) está claramente asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama. Además, diferentes estudios confirman que existe un riesgo mayor de cáncer de mama en mujeres fumadoras.

Factores dietéticos y estilo de vida5: el sobrepeso-obesidad (definida como índice de masa corporal [IMC] ≥ 25 kg/m²) es un factor de riesgo bien definido especialmente en mujeres menopáusicas, ya que en ellas la principal fuente de estrógenos es el tejido graso. Además, existen otras alteraciones que explican esta relación como el aumento de niveles de insulina o de Insuline Growth Factor-1 entre otros. Es preciso recalcar que el sobrepeso-obesidad se ha establecido como factor de riesgo de recaída y factor de mal pronóstico. Por motivos similares, el ejercicio físico regular disminuye hasta en un 12% el riesgo de cáncer de mama, en mujeres menopáusicas al prevenir la obesidad, y en mujeres premenopáusicas al modificar los ciclos ovulatorios y modular la secreción de citoquinas. Estudios prospectivos confirman el papel protector de la dieta saludable (rica en frutas y verduras) al disminuir la absorción de los estrógenos en el tubo digestivo. Por otro lado, la ingesta total de grasa se relaciona con mayor riesgo de cáncer de mama y se postula como uno de los factores responsables de las diferencias geográficas en la incidencia de este tumor.

2.6. Factores ambientales y ocupacionales

Las radiaciones ionizantes, fundamentalmente en la infancia y la adolescencia, son factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama. Las mujeres que recibieron irradiación del manto para el Linfoma Hodgkin antes de los 15 años tienen un riesgo significativamente mayor de cáncer de mama y deben mantener revisiones anuales con resonancia.

Lesiones benignas: Las lesiones proliferativas con atipia, que incluyen la hiperplasia lobulillar (ALH) y ductal (ADH), y el carcinoma lobulillar in situ (CLIS), conllevan un aumento de riesgo de cáncer de mama (cuatro veces para la ALH y ADH y ocho veces para CLIS).

Patrón denso en mamografía: al ser otro factor de riesgo bien establecido, y fácilmente identificable, se incorpora en diferentes modelos de predicción de riesgo.

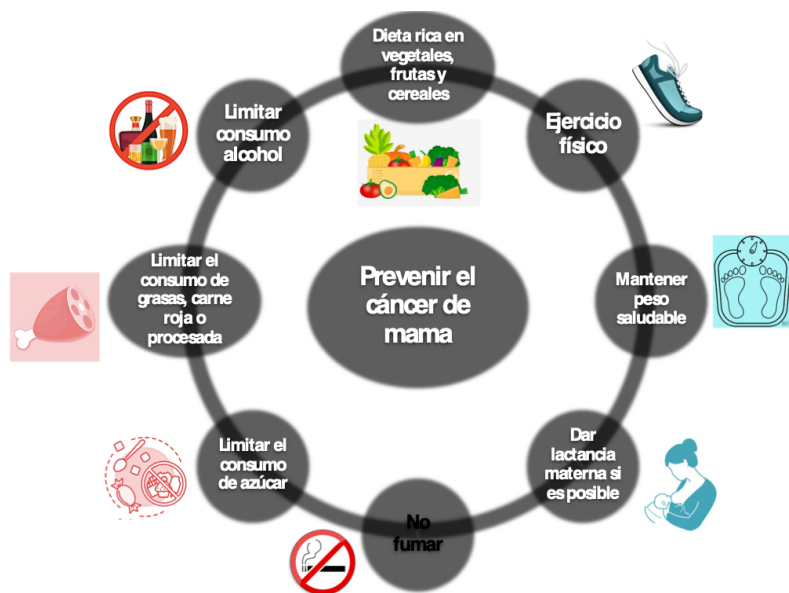
Tabla 1. Factores de riesgo de cáncer de mama6

RIESGO RELATIVO < 2	RIESGO RELATIVO 2-4	RIESGO RELATIVO > 4
• Primer parto >30 años o nuliparidad • Menarquia temprana <12 años • Menopausia tardía >55 años • THS • Consumo alcohol • Obesidad • Tabaco • Sedentarismo	• Familiar de primer grado con CM • Mutación en CHEK2 o ATM	• Mutación en BRCA1/2 • 3 o más familiares de primer grado • Radioterapia torácica antes de los 30 años • CLIS • Hiperplasia atípica • Mamografía con patrón denso

3. PREVENCIÓN PRIMARIA

Se estima que aproximadamente el 40% de los tumores de mama en mujeres menopáusicas podrían prevenirse reduciendo el consumo de alcohol, evitando el sobrepeso y fomentando el ejercicio físico. Teniendo en cuenta que el cáncer de mama supone un importante problema de salud pública debido a su alta incidencia, prevalencia y mortalidad tiene especial relevancia hacer hincapié en las siguientes recomendaciones:

- **Mantener un peso saludable (IMC < 25 kg/m²).** Reducir el peso antes o después de la menopausia disminuye hasta en un 30% la incidencia de cáncer de mama en mujeres menopáusicas.
- **Actividad física** de intensidad moderada. Numerosos estudios han evaluado la relación entre actividad física y reducción del riesgo de cáncer, especialmente el de colon, mama, útero y próstata. Cuando no existan contraindicaciones, es aconsejable realizar 150 minutos de ejercicio moderado o 75 minutos de ejercicio intenso a la semana. Una actividad más intensa puede proporcionar beneficios adicionales para la prevención del cáncer. Además, en mujeres con cáncer de mama previo, el ejercicio físico reduce el riesgo de recaída y los efectos secundarios de los tratamientos aplicados.
- Limitar el consumo de alcohol, en mujeres a una bebida al día de vino o cerveza y en hombres máximos dos. En Europa entre el 5 y el 10% del cáncer de mama está relacionado con la ingesta de alcohol.
- Dieta rica en cereales, legumbres, frutas y verduras. Disminuir la ingesta de alimentos y bebidas con alto contenido en azúcar y grasas saturadas, y limitar el consumo de carne roja y procesada.
- No fumar. Sabemos que el 30% de todos los casos de cáncer que se diagnostican en los países desarrollados están relacionados con la exposición al tabaco. En el caso concreto del cáncer de mama los estudios realizados ofrecían resultados inconsistentes, pero los artículos más recientes confirman que el riesgo de este tumor es mayor en mujeres fumadoras.
- Lactancia materna, debe mantenerse más allá de los 10-12 meses para ofrecer un modesto efecto protector.
- Tratamientos hormonales. El tratamiento hormonal sustitutivo en caso de ser necesario, debe establecerse en períodos recortados y con controles mamográficos periódicos. En cuanto a los anticonceptivos hormonales orales, tenemos datos poco consistentes: el riesgo se relaciona especialmente con el uso de ACO combinados y disminuye en pocos años al interrumpir el tratamiento.



Adoptar hábitos de vida saludables, incluyendo un peso corporal adecuado, practicar ejercicio físico de manera habitual, realizar una dieta rica en verduras, frutas y cereales integrales, disminuir la carne roja y las bebidas o alimentos ricos en azúcar, limitar o eliminar el alcohol y no fumar, son estrategias que pueden permitir disminuir hasta en un 40 % el riesgo de cáncer de mama en la población general.

Población con alto riesgo de cáncer de mama

El riesgo de desarrollar un cáncer de mama en nuestro medio es entre un 10 y un 15% si se alcanza la edad de 90 años. La presencia de factores de riesgo ayuda a identificar a mujeres con mayor probabilidad y que pueden beneficiarse de mayor vigilancia u otras medidas preventivas (quirúrgicas o farmacológicas) además de las previamente mencionadas. El hecho de tener uno o más factores de riesgo no quiere decir que se vaya a desarrollar un cáncer de mama y, por el contrario, el no presentar ningún factor de riesgo no implica que no se pueda padecer la enfermedad.

Existen diferentes modelos de evaluación de riesgo de cáncer de mama, cuya precisión y validación están aún por mejorar. Los modelos más utilizados varían en cuanto a los factores de riesgo que utilizan, recientemente se publicó una comparativa de los cuatro modelos más empleados: BOADICEA (*Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm Model*), IBIS (*International Breast Cancer Intervention Study model*), BRCAPRO y, BCRAT (*Breast Cancer Risk Assessment Tool*)⁷. Los autores concluyen que BOADICEA e IBIS son los modelos más precisos en cuanto a estimación del riesgo. Desarrollar una herramienta de evaluación de riesgo que sea precisa y fácil de usar con nuevos parámetros como el riesgo poligénico o la densidad mamográfica es una prioridad. La capacidad de estimar de forma adecuada el riesgo de cáncer de mama en una mujer facilitará la toma de decisiones sobre las diferentes estrategias de reducción del riesgo de cáncer de mama. Las mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama tienen diferentes opciones para reducirlo, incluida la cirugía, tratamientos farmacológicos y, por supuesto, insistir en los hábitos de vida saludables.

- Mastectomía bilateral reductora de riesgo (MBRR): La medida más eficaz para reducir el riesgo de cáncer de mama es la mastectomía bilateral, aunque las guías recomiendan limitarla a las mujeres con un riesgo sustancialmente alto. No disponemos de ensayos, pero datos retrospectivos muestran que se asocia con una reducción del riesgo del 90 %.
- Salpingooforectomía bilateral profiláctica (SOBP): aunque estudios antiguos sugirieron que la SOBP en mujeres portadoras de mutaciones en BRCA1 o BRCA2 disminuía el riesgo de cáncer de mama, estudios de cohortes prospectivos recientes no han confirmado dicha hipótesis.
- Quimioprevención⁸: el empleo de fármacos con el objetivo de disminuir la probabilidad de cáncer de mama es una opción para mujeres que no desean una mastectomía reductora de riesgo o que presentan más riesgo que la población general pero no lo suficiente como para considerar dicha cirugía. Los fármacos recomendados en esta indicación son los siguientes: moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM: tamoxifeno y raloxifeno) e inhibidores de la aromatasas (exemestano y anastrozol). Ninguno de estos ha demostrado reducir la mortalidad por cáncer de mama y únicamente reducen el riesgo con receptor de estrógenos (RE) positivo.
 - Tamoxifeno: reduce el riesgo de cáncer de mama RE positivo en un 33 % y el beneficio se mantiene hasta 15 años después de dejar de tomarlo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que aumenta el riesgo de fenómenos tromboembólicos y cáncer de endometrio. Disponemos de datos recientes que apoyan el empleo de tamoxifeno a una dosis más baja y durante un periodo de tiempo más recortado (5 mg diarios durante 3 años). Este esquema ofrece una eficacia similar en la reducción del riesgo de cáncer de mama con menos efectos secundarios que la dosis habitual de 20 mg diarios durante 5 años.
 - Raloxifeno es una alternativa al tamoxifeno, pero no disponemos de datos en mujeres premenopáusicas. Una comparativa directa de estos dos medicamentos concluyó que el raloxifeno es ligeramente menos eficaz que el tamoxifeno, pero con menos efectos secundarios.
 - Inhibidores de la aromatasas (exemestano y anastrozol) parecen ser más efectivos que los SERM en reducir el riesgo de cáncer de mama. Estos medicamentos sólo tienen sentido en mujeres menopáusicas y se acompañan de efectos secundarios tipo artralgias y disminución de densidad mineral ósea, sin asociarse a mayor riesgo de cáncer de endometrio ni eventos tromboembólicos. Sin embargo, no disponemos de comparaciones directas entre ambas estrategias.

Tabla 2. Medidas preventivas para mujeres con riesgo elevado de cáncer de mama⁹

	INTERVENCIÓN		
	MBRR	SOBP	Fármacos
NCCN¹⁰	• Mutación germinal alto riesgo (BRCA, PALB2, P53) • Historia familiar de Sº hereditario • RT tórax <30 años	• Controvertido si ↓ riesgo de CM; con mutación BRCA (se recomienda ↓ para riesgo de cáncer de ovario)	• ≥ 35 años con riesgo de CM a 5 años ≥ 1,7%, o CLIS: - Premenopáusicas: tamoxifeno - Menopáusicas: tamoxifeno, raloxifeno, exemestano o anastrozol
NICE¹¹	• Riesgo a lo largo de la vida ≥ 30%	• Riesgo a lo largo de la vida ≥ 30%	• Riesgo a lo largo de la vida ≥ 17%: - Premenopáusicas: tamoxifeno - Menopáusicas: anastrozol, tamoxifeno y raloxifeno
ASCO¹²			• ≥ 35 años con riesgo de CM a 5 años ≥ 1.66 o CLIS - Premenopáusicas: tamoxifeno - Menopáusicas: raloxifeno, exemestano o anastrozol

4. Prevención secundaria

- La mamografía sigue siendo el pilar de la detección del cáncer de mama, los ensayos aleatorizados evidencian una reducción en la mortalidad por este tumor del 22%¹³. Además, un programa bien organizado y con un buen cumplimiento por parte de las mujeres, permite adelantar 2-4 años el diagnóstico, detectando tumores en estadios precoces (menores de 1 cm en más de la mitad de los casos y sin afectación axilar en más del 75 %). Pero los programas no están exentos de controversias, primeramente, relacionados con los límites de edad (utilidad antes de los 50 años y en mayores de 69 años) y con la mejora de aspectos técnicos que minimicen los riesgos de sobrediagnóstico y exceso de radiación. Para las mujeres de 50-69 años de riesgo promedio, recomendamos mamografía en lugar de otras modalidades (Grado 1B) con intervalo cada dos años (Grado 2C). El beneficio clínico en otras franjas de edad no está bien establecido, podría valorarse en mujeres de 45 a 49, y de 70 a 74 años, aunque parece menos favorable para las menores de 49 años que para las mujeres mayores (Grado 2C). Los efectos adversos más relevantes del screening mamográfico son los falsos positivos y el sobrediagnóstico que podría implicar un tratamiento innecesario¹⁴. En general, los programas de detección precoz de cáncer de mama tanto en Europa como en España tienen una gran aceptación y son monitorizados y evaluados según los criterios de las guías europeas de calidad del cribado.
- La resonancia magnética es más sensible pero menos específica que la mamografía; parece especialmente eficaz como complemento de esta en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama (mutaciones en BRCA u otros genes de susceptibilidad; radioterapia previa en tórax; historia familiar o personal de cáncer de mama y ovario...) (Grado 2A). Por primera vez disponemos de un estudio que confirma el beneficio de la resonancia magnética anual en la reducción de riesgo de muerte por cáncer de mama en mujeres de alto riesgo¹⁵.
- No se ha podido demostrar el efecto beneficioso del autoexamen mamario ni la efectividad del examen clínico. Además, el autoexamen mamario se asocia con tasas más altas de biopsia para enfermedad benigna. Por tanto, no se recomienda ni el examen clínico (Grado 2C) ni el autoexamen mamario (Grado 2B). Sin embargo, se sugiere educar a las mujeres sobre el conocimiento del cáncer de mama para que sean capaces de reconocer cambios por los que consultar.

RESUMEN

- Mantener un estilo de vida saludable – la limitación o eliminación del alcohol, realizar ejercicio físico de forma habitual, evitar el sobrepeso y la obesidad, reducir alimentos ricos en grasas y en hidratos, el incremento de productos vegetales (verduras, frutas, cereales integrales) y la eliminación del tabaco– es una estrategia eficaz en la prevención del cáncer de mama en la población general.
- La capacidad de estimar de forma adecuada el riesgo de cáncer de mama de una mujer facilitará la toma de decisiones sobre las diferentes estrategias de reducción del riesgo. Desarrollar una herramienta que sea precisa y fácil de usar con parámetros que incluyan la historia personal y familiar, el riesgo poligénico o la densidad mamográfica es una prioridad.



- En mujeres de alto riesgo, se recomienda valorar otras medidas preventivas, incluyendo la mastectomía bilateral reductora de riesgo y la prevención farmacológica. En relación a esta última, tanto los SERM (tamoxifeno y raloxifeno) como los IA (exemestano y anastrozol) parecen ser opciones razonables. Es importante comentar los riesgos y los beneficios de las diferentes opciones disponibles para que las mujeres con mayor riesgo puedan optar a las medidas más adecuadas.
- Para las mujeres de 50-69 años de riesgo promedio, recomendamos mamografía en lugar de otras modalidades (Grado 1B) con intervalo cada dos años (Grado 2C). El beneficio clínico en otras franjas de edad no está bien establecido, podría valorarse en mujeres de 45 a 49 y de 70 a 74 años.
- Incorporar la RM mama a la mamografía es eficaz en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama (mutaciones en BRCA u otros genes de susceptibilidad; radioterapia previa en tórax; historia familiar o personal de cáncer de mama y ovario...).

BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN 2020: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2020. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
2. Las cifras del Cáncer en España. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). ISBN: 978-84-09-38029-9.
3. Braithwaite, D., Miglioretti, D. L., Zhu, W., Demb, J., Trentham-Dietz, A., Sprague, B., et al (2018). Family History and Breast Cancer Risk Among Older Women in the Breast Cancer Surveillance Consortium Cohort. *JAMA Internal Medicine*, 178(4), 494. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.8642>
4. Dorling, L., Carvalho, S., Allen, J., González-Neira, A., Luccarini, C., Wahlström, C., et al (2021). Breast Cancer Risk Genes — Association Analysis in More than 113,000 Women. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 428-439. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1913948>.
5. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, Nutrition, Physical Activity and Breast Cancer.
6. Warner, E. (2011). Breast-Cancer Screening. *New England Journal of Medicine*, 365(11), 1025-1032. <https://doi.org/10.1056/nejmcp1101540>.
7. Terry, M. B., Liao, Y., Whittemore, A. S., Leoce, N., Buchsbaum, R., Zeinomar, N., et al. (2019). 10-year performance of four models of breast cancer risk: a validation study. *The Lancet Oncology*, 20(4), 504-517. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30902-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30902-1)
8. Mocellin, S, Goodwin A, Pasquali, S. Risk-reducing medications for primary breast cancer: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 29;4(4);CD012191. doi: 10.1002/14651858.CD012191.pub2. PMID: 31032883; PMCID: PMC6487387.
9. Britt, K. L., Cuzick, J. & Phillips, K. A. (2020). Key steps for effective breast cancer prevention. *Nature Reviews Cancer*, 20(8), 417-436. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0266-x>
10. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer risk reduction. NCCN (2019).
11. National Institute for Health and Care Excellence. Familial breast cancer: Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. (CG164). Published 2013, last update 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164>
12. Visvanathan, K., Fabian, C. J., Bantug, E., Brewster, A. M., Davidson, N. E., DeCensi, A., et al (2019). Use of Endocrine Therapy for Breast Cancer Risk Reduction: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 37(33), 3152-3165. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01472>
13. Dibden, A., Offman, J., Duffy, S. W. & Gabe, R. (2020). Worldwide Review and Meta-Analysis of Cohort Studies Measuring the Effect of Mammography Screening Programmes on Incidence-Based Breast Cancer Mortality. *Cancers*, 12(4), 976. <https://doi.org/10.3390/cancers12040976>
14. Klarenbach, S., Sims-Jones, N., Lewin, G., Singh, H., Thériault, G., Tonelli, M., Doull, M., Courage, S., Garcia, A. J. & Thombs, B. D. (2018). Recommendations on screening for breast cancer in women aged 40–74 years who are not at increased risk for breast cancer. *Canadian Medical Association Journal*, 190(49), E1441-E1451. <https://doi.org/10.1503/cmaj.180463>
15. Warner, E., Zhu, S., Plewes, D. B., Hill, K., Ramsay, E. A., Causer, P. A., Seely, J., et al. (2020). Breast Cancer Mortality among Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation in a Magnetic Resonance Imaging Plus Mammography Screening Program. *Cancers*, 12(11), 3479. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/cancers12113479>

Capítulo **16****Cáncer de cérvix**Autores: **Ana Santaballa Bertrán¹**, **Marta Gurrea Soteras²**

1Jefa de la Sección de Cáncer de Mama y Tumores Ginecológicos. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; 2 Médico adjunto. Área de Salud de la Mujer, Sección de Ginecología Oncológica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de cérvix es la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial. Se estima que en el año 2020 se diagnosticaron unos 604.000 nuevos casos en el mundo, lo que supone un 6.5% de los cánceres en mujeres y se produjeron 342.000 muertes por este tumor. El 85% de los carcinomas de cérvix se diagnostican en países subdesarrollados y en estos países es la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres. La tasa de mortalidad 18 veces mayor en los países de ingresos bajos o medios respecto a los países ricos.

En España, el cáncer de cérvix la incidencia estimada para 2023 fue de 2.326 nuevos casos y murieron 697 pacientes por cáncer de cérvix.

2. FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo son aquellos que se asocian con la adquisición de la infección por VPH, la inmunosupresión que produce falta de respuesta inmune a la infección por VPH y el hábito tabáquico (tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo de cáncer de cérvix

Factores asociados al riesgo de infección por HPV
- Inicio temprano de las relaciones sexuales
- Múltiples compañeros sexuales o compañeros sexuales de alto riesgo
- Historia de infecciones de transmisión sexual
- Historia de infección vulvar por HPV o displasia vaginal
No adherencia a programas de cribado en países donde se dispone de estos programas
Inmunosupresión (trasplantadas, mujeres con infección por VIH)
Hábito tabáquico

La falta de adherencia al cribado, en los países que está establecido, es también la causa del 65% de los casos de cáncer de cérvix.

2.1 Infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH)

La infección persistente por los genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPH) es principal factor de riesgo. El VPH es la infección de transmisión sexual más común y la mayoría de la población sexualmente activa entra en contacto con el virus a lo largo de su vida. La infección es asintomática así que muchos de los infectados lo desconocen y por lo tanto lo pueden transmitir. Hasta un 90% de las infecciones por VPH se eliminan sin tratamiento durante los primeros dos años y sólo aquellas que se cronifican pueden dar lugar a lesiones precancerosas que progresen a cáncer invasivo. Están descritas más de 130 variedades de VPH de los cuales al menos 14 se consideran como de alto riesgo para el desarrollo de cáncer. Los genotipos de alto riesgo 16 y 18 causan aproximadamente el 70% de los cánceres de cérvix en el mundo y los serotipos 31,33,45, 52 y 58 son los causantes de un 20% de ellos.

En una mujer con un sistema inmunocompetente el desarrollo del cáncer de cérvix puede llevar de 15 a 20 años, sin embargo, en las mujeres inmunodeprimidas el tiempo de desarrollo de la enfermedad será significativamente menor, entre 5 y 10 años.

2.2. Hábito tabáquico

El ser fumadora duplica el riesgo de la displasia de alto grado y de cáncer tras ajustar por el status de HPV. Dejar de fumar se asocia con reducción del riesgo.

3. CURSO CLÍNICO Y DIAGNOSTICO

El cáncer cervical en estadio temprano es con frecuencia asintomático, de ahí la importancia del cribado. Los síntomas de presentación más frecuentes son:

- Sangrado vaginal (espontáneo o tras las relaciones).
- Flujo vaginal aumentado, mucoso o purulento y maloliente, lo que puede confundir con vaginitis o cervicitis.

En la enfermedad avanzada podemos encontrar:

- Dolor pélvico o lumbosacro, por compromiso de raíces nerviosas (características neuropáticas).
- Rectorragia, hematuria o tenesmo, si existe invasión locorregional
- Linfedema en extremidades inferiores.

El diagnóstico de cáncer de cérvix se realiza mediante:

- Examen pélvico, inspeccionando el cérvix, y examen rectovaginal, para determinar el compromiso de los parametrios y del tabique rectovaginal.
- Examen físico, prestando atención a los ganglios inguinales y supraclaviculares.
- Citología cervical y biopsia si existe lesión macroscópica.
- Colposcopia para la toma de biopsias dirigidas, en mujeres con citología patológica o síntomas sin evidencia de lesión a la exploración.
- Conización, ante sospecha de malignidad, pero con biopsias cervicales negativas, y en el diagnóstico del cáncer microinvasor.

Actualmente, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC) establecen el sistema de estadificación sobre la base de criterios clínicos, con el fin de que sea reproducible. Si la exploración y la clínica lo requieren, pueden emplearse otras técnicas como la histeroscopia, la cistoscopia, la rectoscopia, la urografía endovenosa o la radiografía pulmonar y ósea. En nuestra práctica clínica habitual, utilizamos técnicas adicionales que aportan información para la planificación terapéutica:

- Resonancia magnética (RM), para valorar la extensión tumoral.
- PET/TC, para determinar la afectación ganglionar pélvica o para-aórtica.

4. PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

4.1. Prevención primaria

4.1.1. Relaciones sexuales seguras

La utilización del preservativo reduce el riesgo de contagio del VPH, aunque solo lo evita en un 60-70% de los casos debido al contacto de zonas genitales no cubiertas por el mismo o a su uso inadecuado.

4.1.2. Vacunación profiláctica frente al VPH

4.1.2.1. Tipos de vacunas

Las vacunas comercializadas difieren en el número de tipos de VPH que cubren. En España disponemos de tres vacunas autorizadas (tabla 2). Las tres vacunas han demostrado su eficacia, seguridad y coste eficiencia.

En España sólo está disponible la VPH-4 en aquellas Comunidades Autónomas que aún la utilizan en su programa de vacunación sistemática, no siendo posible ya su compra en farmacias. Desde finales de 2016 en EE. UU. solo se distribuye la VPH-9. En Europa próximamente se dejará de distribuir la VPH-4. Salvo Cantabria y Ceuta que utilizan la VPH-2, el resto utiliza la VPH-9.

Tabla 2. Vacunas frente al VPH

Tipo de vacuna	Nombre comercial	Serotipos
Cuadrivalente (VPH-4)	Gardasil®	6,11,16,18
Nonavalente (VPH-9)	Gardasil 9®	6,11,16,18 31,33,45,52,58
Bivalente (VPH-2)	Cervarix®	16,18

4.1.2.2. Edad y esquema de administración.

Las vacunas aprobadas previenen la infección por HPV, pero no tienen un efecto terapéutico, or lo tanto se recomienda su administración antes de una potencial exposición al virus (antes del inicio de las relaciones sexuales).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la vacunación para las niñas entre 9-14 años y solo si es asequible y rentable recomienda que se incluyan mujeres mayores y siempre que no se desvíen recursos de la verdadera población diana que es la que no ha tenido todavía contacto con el virus. Recientemente ha incorporado a los varones en la población diana para la vacunación de VPH con el fin de aumentar la inmunidad de rebaño.

Debido a la evidencia científica generada de que una única dosis tiene una eficacia comparable a los esquemas de dos o tres dosis el SAGE (WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization) ha introducido la recomendación de esquemas con una o dos dosis. En las niñas inmunocomprometidas, sin embargo, continúa recomendando tres dosis.

4.1.2.3. Efectividad (infección persistente y cáncer de cérvix)

Los datos de efectividad poblacional publicados siguen confirmando los excelentes datos ya conocidos de los ensayos clínicos con las tres vacunas y tenemos datos de diferentes países que demuestran la efectividad y disminución de los tipos específicos tras la vacunación frente al VPH, así como la duración de la protección en el tiempo.

Según los datos pertenecientes a los registros demográficos y de salud suecos a nivel nacional de una población de 1.672.983 niñas y mujeres de 10 a 30 años desde 2006 hasta 2017, la razón de la tasa de incidencia de esta neoplasia en la población vacunada frente a la población no vacunada fue de 0,51 (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,32 a 0,82). Después de un ajuste adicional para otras covariables, la tasa de incidencia fue de 0,37 (IC del 95 %, 0,21 a 0,57). Estos datos implican una reducción de la Tasa de Incidencia Ajustada de Cáncer Cervical Invasor del 88 % en vacunadas antes de los 17 años y del 53 % en las vacunadas después de los 17 años, con una reducción global estimada de un 74 %. Es por tanto la primera evidencia de protección de las vacunas frente a un cáncer provocado por el VPH.

Otro trabajo publicado en el Reino Unido en el que comparan 3 poblaciones de mujeres ha encontrado una reducción relativa estimada en las tasas de cáncer de cuello uterino por edad en el momento de la oferta de la vacuna. Esta reducción es del 34 % (95 % IC 25-41) para las edades de 16 a 18 años (año escolar 12-13), 62 % (52-71) para las edades de 14-16 años (año escolar 10-11), y 87% (72-94) para la edad 12-13 años (año escolar 8), en comparación con la cohorte de referencia no vacunada.

4.1.2.4. Vacunación en España

La inclusión de la vacunación frente al VPH fue aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en su reunión del 10 de octubre de 2007, siendo puesta en marcha por las Comunidades Autónomas a partir de enero de 2008. En este momento la edad de administración son los 12 años, con pauta de dos dosis. Recientemente la Comisión de Salud Pública ha publicado la recomendación de incluir la vacunación frente a VPH también en varones en el calendario sistemático/financiado estatal para el próximo año 2023.

4.1.1. Abandono del hábito tabáquico**4.2. Prevención secundaria****4.2.1. Pruebas de cribado**

La prevención secundaria del cáncer de cuello de útero se basa en el cribado de las mujeres asintomáticas y la evaluación de aquellas que presentan resultados anormales. La conducta clínica ante los resultados de las pruebas de cribado es fundamental ya que de ella depende la en gran medida la posibilidad de prevenir el cáncer de cérvix, mediante la detección y el tratamiento de las lesiones premalignas de alto grado o CIN2+ para evitar su progresión a carcinoma invasor.

Actualmente las pruebas de cribado disponibles son las siguientes:

- Citología cervical con prueba de Papanicolaou: múltiples estudios observacionales han mostrado que su aplicación de forma adecuada y sistemática ha reducido la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix uterino.
- Citología de base líquida, técnica que facilita la lectura y reduce el tiempo de recogida y las muestras incorrectas. La toma y evaluación de la citología cervical debería realizarse en medio líquido ya que permite: 1) realizar pruebas complementarias (VPH y biomarcadores) en la misma muestra sin necesidad de otra visita, 2) disminuir del número de muestras insatisfactorias y 3) disminuir el tiempo de estudio microscópico (opción preferente, nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor)
- Test de detección VPH, analiza la presencia de ADN viral en tracto genital inferior. 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. En 4 estudios aleatorizados europeos el cribado con test de detección de VPH demostró ser más eficaz para detectar lesiones premalignas que 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 30 años y realizar una citología a todas aquellas con test VPH positivo, antes de ser derivadas a la colposcopia.

4.2.2. Recomendaciones de cribado

- En mujeres de 25 a 30-35 años el método de elección es la citología cada 3 años, no iniciándose antes de los 25 años con independencia de la edad de inicio de las relaciones sexuales (nivel de evidencia alto, 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 (opción preferente, nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).
A las mujeres con un resultado positivo se les realizará una citología como segundo escalón de cribado para decidir su manejo.
- Es aceptable el cribado solo con citología cada 3 años en mayores de 30-35 años si no se dispone de prueba VPH (nivel de evidencia moderada, recomendación débil a favor).
- No se recomienda realizar co-test en el cribado primario del cáncer de cérvix (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte 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 25 años previos (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
- En mujeres con histerectomía total con extirpación del cuello uterino no se realizará cribado (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).
- Las pacientes inmunodeprimidas comenzarán el cribado a los 21 años mediante co-test anual mientras se mantenga la situación de inmunosupresión. En las pacientes VIH con tratamiento antirretroviral activo, bien controladas y con niveles de CD4>200 se podrá realizar co-test trienal a partir de los 30 años.

4.2.3. Situación actual del cribado de cáncer de cérvix en España

El cribado de cáncer de cérvix ha demostrado la disminución de mortalidad por cáncer de cérvix en las mujeres. Este programa se ha realizado en España mediante citología y con carácter oportunista desde hace 50 años.

Se estima que, en España, aproximadamente un 70% de las mujeres se han realizado algún examen de cribado en los últimos 5 años.

Actualmente 9 Comunidades Autónomas disponen de programas o protocolos de diagnóstico precoz de cáncer de cuello de útero, las demás aplican los criterios del antiguo INSALUD. Las estrategias definidas en estos programas o protocolos están basadas en el cribado oportunista a excepción de la Comunidad de Castilla y León que tiene un programa de cribado poblacional.

Existe una gran variabilidad tanto en la edad de indicación de realización de la citología, como en la periodicidad entre las pruebas. La mayoría de los programas incluyen mujeres entre 35 y 65 años, algunos comienzan en edades más tempranas, desde el comienzo de las relaciones sexuales: Extremadura, Canarias, Castilla León, Cataluña, Navarra y País Vasco. En el caso de Andalucía la población diana son mujeres en edad fértil desde los 15 a los 49 años. La periodicidad más frecuente es cada 3 o 5 años, pero muchos programas recomiendan que las dos primeras citologías se realicen con un intervalo de un año.

Prácticamente todos los programas coinciden en que se realicen en el ámbito de la atención primaria, programas de atención a la mujer y planificación familiar.

En 2019 este programa se modifica dentro de la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud en el ámbito de salud pública (Orden SCB/480/2019) pasando a ser un programa organizado de carácter poblacional y a incorporar la prueba de detección del virus del papiloma humano (VPH) como prueba primaria de cribado en una parte de la población diana.

Las comunidades y ciudades autónomas tienen 5 años para iniciar el cambio en el programa y 5 años más para alcanzar una cobertura próxima al 100% de la población.

Este nuevo programa se realiza según los siguientes criterios:

- Población objetivo: mujeres con edades comprendidas entre 25 y 65 años.
- Prueba primaria de cribado e intervalo entre exploraciones:
 - 25-34 años: citología cada 3 años.
 - 35-65 años: Determinación VPH de alto riesgo (VPH-AR).
 - Si VPH-AR Negativo: repetir prueba VPH-AR a los 5 años.
 - Si VPH-AR positivo: triaje con citología. Si VPH-AR positivo y citología negativa: repetir VPH-AR al año.

5. RESUMEN

- La infección persistente por VPH es el principal factor de riesgo de cáncer de cérvix.
- La vacunación antes del inicio de las relaciones sexuales es la principal medida de prevención primaria. En los países en los que se han introducido programas de vacunación se está empezando a ver una reducción en la incidencia del cáncer de cérvix, de ahí la importancia de insistir en la adherencia a la vacunación para conseguir una cobertura suficiente.
- La prevención secundaria del cáncer de cuello de útero se basa en el cribado de las mujeres asintomáticas y la evaluación de aquellas que presentan resultados anormales.
- En mujeres de 25 a 30-35 años el método de elección es la citología cada 3 años, no iniciándose antes de los 25 años con independencia de la edad de inicio de las relaciones sexuales.
- 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. A las mujeres con un resultado positivo se les realizará una citología como segundo escalón de cribado para decidir su manejo.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Cervix uteri cancer fact sheet; 2020. International Agency for Research on Cancer, The Global Cancer Observatory. (2021). Disponible on line en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España, 2023. Disponible on line en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
3. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, et al. Cervical cancer. Lancet. 2019 Jan 12;393(10167):169-182.
4. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. N Engl J Med. 2020 Oct 1;383(14):1340-1348. Falcato M, Castañón A, Ndlela B, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. Lancet. 2021 Dec 4;398(10316):2084-2092.
5. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero, 2022.
6. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014.

Capítulo **17****Síndromes hereditarios**

Autores*: **Carmen Castillo Manzano¹, Ariadna Roqué Lloveras², Alex Teulé Vega³**

1 Programa Cáncer Hereditario ICO. Unidad Asesoramiento Genético ICO Hospitalet/Badalona; 2 Programa Cáncer Hereditario ICO. Unidad Asesoramiento Genético ICO Girona; 3 Programa Cáncer Hereditario ICO. Unidad Asesoramiento Genético ICO Hospitalet.

*los tres autores han contribuido de forma equitativa

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer o desarrollo tumoral se caracteriza por un crecimiento excesivo y descontrolado de un grupo de células que invaden y dañan tejidos y órganos. Esto es consecuencia de la acumulación de mutaciones en el ADN de estas células a lo largo del tiempo; mutaciones que proveen a las células de habilidades (proliferación e invasión de tejidos, angiogénesis, evasión del sistema inmune, etc) que fomentan su transformación en células tumorales, es decir, fomentan la carcinogénesis¹.

Los genes que codifican proteínas que se oponen a la carcinogénesis se conocen como “genes supresores de tumores” (GST), por ejemplo, las proteínas reguladoras del ciclo celular. Por el contrario, los genes que fomentan la proliferación celular se denominan “oncogenes” (OG). En las células existe un equilibrio entre la actividad de GST y OG. En general, las mutaciones en este tipo de genes son las responsables de iniciar el proceso de carcinogénesis (mutaciones que conducen a la pérdida de función de GST o a la ganancia de función de OG).

Se estima que el 5-10% de los casos de cáncer se desarrollan en el seno de un síndrome de predisposición a cáncer (SPC). Un SPC es la condición genética por la que una persona ve aumentado su riesgo de cáncer de forma variable con respecto a la población general. Aunque no todos, la mayoría de SPC se producen como consecuencia de una variante patogénica germinal en un GST y se hereda con un patrón de herencia autosómico dominante. El “Modelo de two hits” de Knudson propone que, para poner en marcha el proceso de carcinogénesis mediante la pérdida de función de un GST, deben alterarse los dos alelos de dicho gen. Por eso, un portador germinal de una mutación en un GST tiene más riesgo de desarrollar cáncer: siendo portador germinal de la mutación en un GST en uno de los alelos, solo tiene que darse la mutación de forma somática en el otro alelo (“*second hit*”) a lo largo de la vida de la persona². En este capítulo se desarrollarán los principales SPC, así como las estrategias de prevención y de detección precoz específicamente diseñadas para las personas portadoras de genes de predisposición al cáncer.

2. ASESORAMIENTO GENÉTICO

El asesoramiento o consejo genético es el proceso que tiene como objetivo ayudar a las personas a entender y adaptarse a las consecuencias médicas, psicológicas y familiares de una determinada condición genética. Este proceso de comunicación incluye la intervención de uno o más profesionales correctamente formados para: interpretar la historia personal y familiar para evaluar la probabilidad de ocurrencia o recurrencia de la enfermedad; educar sobre herencia, pruebas o exploraciones complementarias, prevención, tratamiento, seguimiento de la enfermedad, recursos socio-sanitarios e investigación y asesorar para promover decisiones informadas y adaptación al riesgo o condición. Este procedimiento debe tener lugar tanto antes como después de una prueba o cribado genético y se suele llevar a término en las Unidades de Consejo Genético del Sistema Nacional de Salud.

3. MÉTODOS DE ESTUDIO GENÉTICO

Las técnicas de diagnóstico genético aplicadas al campo del cáncer hereditario se centran en el análisis de mutaciones en línea germinal en aquellos genes responsables del síndrome o síndromes de sospecha. En España, los estudios genéticos que se hacen en este contexto se amparan en la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 de 3 de julio (LIB). En dicha ley se establece que cualquier análisis genético diagnóstico se debe de hacer por prescripción médica y con el asesoramiento y consentimiento informado por escrito correspondiente y debe ser llevado a cabo en laboratorios debidamente autorizados y acreditados por profesionales cualificados.

Se distinguen dos tipos de análisis genéticos según finalidad: diagnósticos (confirman, clasifican o excluyen el diagnóstico clínico sospechado y requieren el análisis completo del gen) o predictivos (realizados a familiares para estimar el riesgo de asintomáticos a desarrollar enfermedad en el futuro cuando se ha caracterizado previamente la alteración genética responsable del síndrome en la familia y solo requieren análisis exclusivo de la alteración detectada).

Las principales técnicas de estudio para mutaciones puntuales son la secuenciación masiva o Next Generation Sequencing (NGS) y la secuenciación Sanger y para grandes reordenamientos son la Amplificación Multiplex dependiente de la Ligación de Sondas (MLPA) y la NGS.

LaNGS está permitiendo un avance muy acelerado en el conocimiento de las bases genéticas. Ofrece una mejora en eficiencia, un aumento del rendimiento del análisis con reducción sustancial del tiempo de respuesta y de los costes económicos. La gran capacidad de análisis de estos nuevos sistemas hace posible el estudio simultáneo de amplios paneles de genes, exomas e incluso genomas completos. Aunque hoy en día es una técnica de uso creciente, cabe señalar también sus debilidades: pueden provocar un incremento de incertidumbre por la limitación del conocimiento del significado clínico de una creciente cantidad de variantes genéticas o pueden generar la incómoda posibilidad de detectar hallazgos incidentales, así como sus amenazas: el creciente número de test genéticos que pueden ofrecerse directamente al consumidor por laboratorios privados o la dificultad en la gestión de la protección de datos, del mantenimiento de la privacidad y los retos de seguridad consecuentes.

4. SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN A TUMORES DIGESTIVOS

4.1. SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN A CÁNCER COLORRECTAL

4.1.1. SÍNDROME DE LYNCH

El Síndrome de Lynch (SL) es el SPC más frecuente. Se produce en personas portadoras de una alteración genética que conduce a la pérdida de función de alguna de las proteínas reparadoras del ADN, que se encargan de reparar los “errores de tipo emparejamiento de bases” del ADN (mismatch repair). En la mayoría de los casos, la alteración genética es una variante patogénica en los genes MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2, aunque hay otros mecanismos como la metilación constitucional del promotor de MLH1 o la delección del gen EPCAM. La herencia es autosómica dominante. El perfil de riesgo varía según qué gen está afectado, aunque se acepta que el riesgo de cáncer colorrectal (CCR) y el cáncer de endometrio (CE) está incluido en todos ellos con incidencias que varían entre el 8-61% y el 13-57%, respectivamente.

Característicamente, los tumores que se producen en este contexto pierden la expresión de la proteína codificada por el gen afecto y puede analizarse en el Servicio de Anatomía Patológica (AP) mediante inmunohistoquímica. Generalmente, si la mutación está en el gen MLH1, en la muestra tumoral se verá pérdida de las proteínas MLH1 y PMS2; si está en MSH2, se verá pérdida de MSH2 y MSH6; si está en PMS2 o MSH6, solo se verá pérdida de PMS2 o MSH6, respectivamente. Cabe señalar que, en mayores de 60 años con CCR, la pérdida de MLH1 y PMS2 es habitualmente, aunque no siempre, secundaria a la metilación del promotor de MLH1 en el tumor, y no a una alteración germinal (siendo, por tanto, un caso espontáneo y no hereditario). La inestabilidad de microsatélites (IMS) es la consecuencia biológica de la acumulación de errores de emparejamiento del ADN y también puede analizarse mediante PCR del ADN de la muestra tumoral. Clásicamente, para identificar a las personas con SL se han utilizado los Criterios de Amsterdam (ver Tabla 1). Actualmente, se recomienda a todos los Servicios de AP realizar la inmunohistoquímica de las proteínas reparadoras y/o la IMS en CCR y CE de forma universal. Por tanto, se aconseja remitir a una Unidad de Consejo Genético a todo paciente cumpla los siguientes criterios³:

Tabla 1. Criterios de sospecha de Síndrome de Lynch: se deben cumplir los criterios de Amsterdam o los criterios de AP. Otros tumores de la esfera del SL son el cáncer de estómago, vía biliar, duodenal, pelvis renal, uréter u ovario.

Criterios de Amsterdam II	• 3 familiares de primer grado con CCR u otro tumor de la esfera del SL*, • 2 generaciones afectas y al menos 1 de ellos menor a 50 años al diagnóstico. • Poliposis colorrectal descartada.
CCR y CE con alguno de los criterios de AP: • IMS en muestra tumoral (por PCR) • Pérdida de expresión de proteínas reparadoras en muestra tumoral por inmunohistoquímica (MLH1 y PMS2, PMS2 solo, MSH2 y MSH6 o MSH6 solo)**	

**Si la pérdida es de MLH1 y PMS2, debe solicitarse la metilación del promotor de MLH1 en tumor: la metilación del promotor de MLH1 es habitualmente un evento somático en el tumor y descarta que se trate de un SL.

Las guías europeas actualmente recomiendan hacer seguimiento con colonoscopia todos los pacientes con SL, iniciándose entre los 25-35 años y con una frecuencia variable (1-5 años) en función del gen afecto y de los antecedentes personales de CCR. Asimismo, se aconseja hacer seguimiento ginecológico a partir de los 30 años, recomendándose la histerectomía profiláctica en torno a los 40 años a todas las mujeres portadoras. No existe criterio uniforme de seguimiento para otros tumores de la esfera del SL. Asimismo, las últimas guías hacen énfasis en la práctica de actividad física regular, luchar contra la obesidad, el consumo de alcohol y el tabaquismo por su papel demostrado en el aumento de riesgo potencialmente evitable en los pacientes con SL⁴.



4.1.2. POLIPOSIS

La poliposis es una condición genética que cursa con la producción aumentada y variable de pólipos a lo largo de todo el tubo digestivo. Su causa genética no siempre es conocida. Existen poliposis adenomatosas, serradas, hamartomatosas o mixtas según la histología predominante.

La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) es la poliposis hereditaria más frecuente y se desarrolla en portadores de una variante patogénica en el gen APC. La herencia es autosómica dominante, con una penetrancia completa y expresividad variable en función de en qué zona del gen esté la mutación. Se trata de un síndrome multiorgánico que cursa con la producción de pólipos colorrectales y a veces también gastroduodenales. El riesgo de CCR a lo largo de la vida de los portadores es del 100%. Asimismo, se puede asociar con el desarrollo de otros tumores malignos (desmoides, tumores de tiroides o de páncreas) pero también con manifestaciones benignas como osteomas mandibulares o alteraciones dentarias. En la infancia, la PAF aumenta el riesgo de hepatoblastomas y de hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina.

Por todo lo dicho, se aconseja la colectomía profiláctica a todas las personas con PAF. El momento ideal de la colectomía y su extensión no está bien definido, considerándose recomendable cuando la poliposis no es endoscópicamente manejable. El seguimiento con colonoscopia (o rectoscopia, si están intervenidos) y polipectomías debería ser anual. Asimismo, debe plantearse seguimiento con gastroscopia. Puede valorarse la utilización de sulindac o celecoxib, antiinflamatorios no esteroideos que han demostrado disminuir la producción de pólipos colorrectales, aunque de eficacia dudosa en la reducción de la incidencia de CCR. Las opciones quirúrgicas son colectomía total con preservación de recto, proctocolectomía con ileostomía terminal o proctocolectomía con reservorio ileoanal. Todo paciente con PAF debe ser remitido a un centro de referencia.

La Poliposis Asociada a MUTYH (PAM) es otra poliposis adenomatosa pero de herencia autosómica recesiva. Existen dos variantes patogénicas en MUTYH recurrentes en la población europea consideradas fundadoras (c.536A>G y c.1187G>A). Hoy en día se acepta que los portadores heterocigotos de una variante patogénica en MUTYH tienen un riesgo de cáncer colorrectal levemente superior al de la población general (6-13% riesgo de CCR). Las principales manifestaciones de los pacientes con MAP son la poliposis colorrectal y a veces también gastroduodenal. Aunque en general la poliposis de la MAP es más atenuada que la de la PAF, el riesgo de CCR es elevado (entre el 70-90% a lo largo de la vida). El seguimiento endoscópico es semejante, aunque no se recomienda la colectomía profiláctica de entrada.

La mayoría de poliposis serradas, antiguamente conocidas como poliposis hiperplásicas, no tienen una causa genética conocida. Hasta la fecha, se considera que el pólipo serrado es premaligno y se aconseja hacer un manejo semejante al del pólipo adenomatoso (ver PAF y MAP)³.

Las poliposis hamartomatosas incluyen los Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ), el Síndrome Hamartomatoso relacionado con el gen PTEN (PHTS, por sus siglas en inglés) y la poliposis juvenil, entre otros (ver 4.3).

4.2. SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN A CÁNCER GÁSTRICO

Hay principalmente tres SPC gástrico:

- El síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH). Está condicionado en hasta el 40% de los casos por variantes patogénicas germinales en el gen CDH1 y, en una minoría, también en el gen CTNNA1.
- El síndrome de adenocarcinoma y poliposis gástrica proximal (GAPPS, por sus siglas en inglés). Es consecuencia de variantes patogénicas germinales en el promotor 1B del gen APC.
- El cáncer gástrico intestinal familiar, sin causa genética identificada hoy en día.
- Además, hay otros SPC que también aumentan el riesgo de cáncer gástrico como el SL, la PAF o la MAP, aunque en menor medida.

El síndrome de CGDH ha sido considerado tradicionalmente un síndrome de alta penetrancia, aunque actualmente el riesgo estimado a lo largo de la vida de cáncer gástrico difuso o pobremente cohesionado varía entre el 33-70%. Asimismo, las portadoras tienen un riesgo de carcinoma de mama subtipo lobulillar del 39-55% a lo largo de la vida. Actualmente, se recomienda la gastrectomía total profiláctica a todos los portadores de variantes patogénicas en CDH1, especialmente en familias con alta incidencia de tumores, ya que el seguimiento con gastroscopias y toma de biopsia aleatorizada según protocolo no ha demostrado prevenir el desarrollo de la enfermedad⁵.

4.3. OTROS

4.3.1. SÍNDROME HAMARTOMATOSO RELACIONADO CON PTEN (SÍNDROME DE COWDEN)

El "síndrome hamartomatoso relacionado con *PTEN*" es un término recientemente acuñado que engloba un conjunto de síndromes de sobrecrecimiento, como el Síndrome de Cowden o el de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. Se trata de un síndrome multiorgánico caracteriza por el desarrollo de lesiones benignas (hipertrofia gingival, papilomas de lengua y mucosas, macrocefalia, bocio o poliposis colónica hamartomatosa) y por un aumento de riesgo a lo largo de la vida de cáncer de mama (85%), tiroides (35%), renal (35%), endometrio (28%) etc. Está causado por variantes patogénicas germinales en el gen *PTEN*. Se aconseja hacer seguimiento de la glándula tiroides desde los 18 años con ecografía, de la mama a partir de los 30 años con resonancia magnética y renal a partir de los 40 años con ecografía⁶.

4.3.2. SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Se trata de un síndrome multiorgánico, de herencia autosómica dominante, causado por variantes patogénicas germinales en el gen *STK11* (o *LKB1*). Se caracteriza por una poliposis hamartomatosa de predominio en intestino delgado que en la infancia se manifiesta en forma de trastornos obstructivos (intususcepción o invaginación intestinal) y hemorragia digestiva. El riesgo de cáncer a lo largo de la vida varía entre 55-85%, sobre todo por cáncer gastrointestinal, pancreático y de mama. El seguimiento debe hacerse en centros de referencia. Se inicia en la infancia con endoscopia digestiva alta y baja, así como resonancia magnética intestinal o cápsula endoscópica. En adultos se debería ofrecer resonancia magnética de la mama a partir de los 30 años así como seguimiento del páncreas con resonancia y ecoendoscopia⁷.

5. SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN A CÁNCER DE MAMA Y OVARIO

Se estima que en alrededor de un 10-15% de los casos de cáncer de mama (CM) y ovario (CO) se detecta una variante patogénica en un gen de susceptibilidad, es decir, se produce en el contexto de un SPC. Los genes de alta penetrancia *BRCA1* y *BRCA2* son responsables de aproximadamente el 2,5-5% de los nuevos diagnósticos de CM y del 10-15% de CO. En el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (SCMOH) también están involucrados otros genes de alta penetrancia como *TP53*, *STK11*, *CDH1*, *PTEN* o *PALB2* y genes de moderada penetrancia como *ATM*, *CHEK2*, *BRIP1*, *RAD51C* o *RAD51D*. Se han desarrollado varios modelos estadísticos para estimar el riesgo de desarrollar CM y/o CO (CanRisk, BRCAPRO, Manchester, IBIS). Estos modelos son cada vez más precisos al incorporar nuevos datos en el cálculo de riesgo y son útiles a la hora de adaptar los seguimientos en sujetos de riesgo.

Según la guía SEOM 2019, las indicaciones para la realización de estudio genético con panel de genes de susceptibilidad al SCMOH (y por tanto, podrían ser indicaciones para remitir a un paciente a las Unidades de Consejo Genético correspondientes) son las siguientes⁸:

Tabla 2. Recomendaciones de realización de estudio genético según Guía SEOM SCMOH 2019.

Independientemente de la historia familiar
• Mujeres con cáncer de mama y ovario sincrónico o metacrónico • Cáncer de mama diagnosticado ≤ 40 años • Cáncer de mama bilateral (el primero diagnosticado ≤ 50 años) • Cáncer de mama triple negativo diagnosticado ≤ 60 años • Cáncer de ovario epitelial de alto grado no mucinoso (o cáncer de trompas de Falopio o primario peritoneal) • Ascendencia con mutaciones fundadoras • Mutaciones somáticas en <i>BRCA</i> detectadas en cualquier tipo tumoral con una frecuencia alélica $> 30\%$ • Cáncer de mama metastásico <i>HER2</i> negativo subsidiario a recibir tratamiento con inhibidores de PARP
2 o más familiares de primer grado con cualquiera de las siguientes combinaciones
• Cáncer de mama bilateral y otro cáncer de mama < 60 años • Cáncer de mama < 50 años y cáncer de próstata o páncreas < 60 años • Cáncer de mama en el varón • Cáncer de mama y ovario • 2 casos de cáncer de mama diagnosticados < 50 años
3 o más casos de familiares directos con cáncer de mama (al menos uno a edad premenopáusica) y/o cáncer de ovario y/o cáncer de páncreas o cáncer de próstata con Gleason ≥ 7



5.1. BRCA1/2

El riesgo de CM a los 80 años para portadoras de mutación en BRCA1 es del 72% y del 69% para portadoras de mutación en BRCA2. El riesgo acumulado de CO hasta los 80 años es del 44% para BRCA1 y 17% para BRCA2⁹. En varones portadores de mutación en BRCA1 el riesgo de desarrollar CM a los 70 años es del 1-1,2% y para portadores de mutación en BRCA2 el riesgo es del 6,8-7%. Se estima que el riesgo de CM contralateral a los 20 años tras el diagnóstico es del 40% para BRCA1 y 26% para BRCA2.

Estrategias reductoras de riesgo:

1. Prevención primaria

La mastectomía bilateral profiláctica (MBP) ha demostrado una reducción de más del 90% del riesgo de desarrollar CM en portadoras de variante patogénica en BRCA1/2. Sin embargo, no está claro el beneficio en supervivencia de esta técnica debido a la ausencia de estudios randomizados. En los estudios actuales los resultados pueden estar sesgados por factores como la realización de salpingooforectomía bilateral profiláctica o falta de información sobre la adherencia al seguimiento.

La MBP es una medida que actualmente se ofrece tanto en portadoras sanas como en aquellas con historia de CM, siendo la técnica más utilizada la mastectomía conservadora de piel. En la toma de decisiones se deben tener en cuenta los riesgos individuales como la edad, el riesgo de desarrollo de CM en la próxima década, el distinto fenotipo asociado a mutaciones en BRCA1 o BRCA2, las posibles complicaciones de la cirugía, la alta tasa de falsos positivos asociada a la RMN mamaria o la afectación de la calidad de vida en relación con el cambio de imagen corporal relacionada con la mastectomía¹⁰.

La salpingooforectomía bilateral profiláctica (SOBP) reduce el riesgo de desarrollo de CO, de trompa y peritoneal un 80% y varios estudios han demostrado el papel reductor de mortalidad (en el estudio multicéntrico PROSE se observó una reducción de mortalidad por cualquier causa, específica por CM y por CO). También se ha estudiado el papel protector de la SOBP sobre la reducción del riesgo de CM con resultados conflictivos hasta el momento. Algunos estudios antiguos demostraron reducción de riesgo de CM, que no se ha observado en estudios más recientes que controlan por potenciales sesgos de inclusión. Actualmente, se recomienda realizarla entre los 35-40 años para BRCA1 y entre los 40-45 años para BRCA2, una vez cumplidos los deseos reproductivos¹¹.

En aquellas mujeres con estimación de riesgo > 5% en los próximos 10 años, carcinoma lobulillar in situ o hiperplasia atípica se puede plantear el tratamiento endocrino preventivo.

2. Prevención secundaria:

- Cribado mamario:

La recomendación actual de cribado consiste en la realización de resonancia (RMN) mamaria anual a partir de los 25-30 años hasta los 70 años, añadiendo la mamografía anual de los 30 a los 75 años.

La sensibilidad de la mamografía para la detección del CM en portadoras de mutación en BRCA1/2 es muy inferior a la de la estimada para la población general, aunque tiene mayor detección de carcinoma ductal in situ. Con la incorporación de la RMN mamaria, la mayoría de CM pueden ser detectados en estadio precoz al tener una alta sensibilidad (estimado del 100%) y especificidad (estimado del 97%) en mujeres de alto riesgo. La utilidad de la ecografía mamaria es escasa pero podría servir como complementaria a la mamografía en aquellas mujeres con contraindicación para la RMN mamaria.

- Cribado ovario:

A pesar de que no es una opción que garantice la detección precoz, se contempla la realización de ecografía transvaginal junto con determinación del marcador tumoral CA-125 con periodicidad semestral/anual a partir de los 30 años y hasta la realización de SOBP.

- Cribado de otras neoplasias:

Para varones portadores de mutación en BRCA1/2 se recomienda el cribado de cáncer de próstata con determinación de PSA de forma anual a partir de los 40-45 años. Se puede considerar el seguimiento pancreático con ecoendoscopia y RMN abdominal en portadores con familiares de primer grado afectados de cáncer de páncreas.

5.2. PALB2

Se ha observado asociación con CM, CO, cáncer de páncreas y CM en el varón. El riesgo acumulado de CM es del 14% a los 50 años y del 35% a los 70 años. Se recomienda la realización de RMN mamaria a partir de los 25 años de forma anual y añadir la mamografía anual a partir de los 35 años.



5.3. RAD51C/D

Se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar CO y CM con fenotipo triple negativo. El riesgo de CO a los 80 años es del 11% para RAD51C y del 13% para RAD51D. El riesgo de CM a los 80 años es del 21% para RAD51C y del 20% para RAD51D. Actualmente, no está establecido un protocolo específico de detección precoz de CM y éste se determina en función de otros factores de riesgo personales y familiares. Respecto al riesgo de CO, se recomienda la SOBP a los 45-50 años y previamente se puede valorar cribado con ecografía transvaginal y determinación del marcador tumoral CA-125 desde los 40 años.

5.4. ATM

El riesgo relativo de CM se estima que es de 2-4. El seguimiento incluye la realización de mamografía anual a partir de los 40 años y valorar la RMN mamaria anual en función de la historia familiar y factores de riesgo individuales.

5.5. CHEK2

Las estimaciones de riesgo se basan en la mutación c.1100del. Se estima un riesgo de CM a los 80 años del 23-28% para mujeres portadoras. Se recomienda la realización de mamografía anual a partir de los 40 años y considerar la RMN mamaria anual en función de factores de riesgo familiares y personales.

5.6. BRIP1

Se ha estimado riesgo de CO de hasta el 5,8% a los 80 años. La mayoría de los casos son diagnosticados por encima de los 50 años. Se recomienda la realización de SOBP a partir de los 45-50 años y previamente valorar la realización de ecografía transvaginal y marcador tumoral CA-125 con periodicidad anual desde los 40 años.

6. SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN A TUMORES ENDOCRINOS

6.1. SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU

El síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) se caracteriza por presentar mayor riesgo de hemangioblastomas del cerebro, cerebelo, espinales y retina; quistes renales y cancer renal de células claras; feocromocitomas; quistes pancreáticos y tumores neuroendocrinos del páncreas; tumores del saco endolinfático y también quistes del epidídimo y el ligamento ancho¹². Es un síndrome de herencia autosómica dominante debido a variantes patogénicas germinales en el gen VHL. Se han descrito un 20% de casos de novo. Cabe destacar que las manifestaciones neurológicas o visuales debido a los hemangioblastomas o la pérdida de audición secundaria a los tumores del saco endolinfático pueden presentarse ya en la infancia.

6.2. NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE

El síndrome de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1, asocia tumores endocrinos con un amplio número de patología no endocrina. Dentro de la patología endocrina la manifestación más frecuente es el hiperparatiroidismo primario por tumores de paratiroides que suele manifestarse con hipercalcemia, seguido por los tumores de hipófisis y los tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático principalmente, en muchos casos funcionantes como son el gastrinoma (Síndrome de Zollinger-Ellison), insulinoma, glucagonoma y VIPoma. También se ha asociado con tumores carcinoides intestinales, bronquiales y tímicos y a tumores adrenales. Entre la patología no endocrina destaca la presencia de angiofibromas faciales, collagenomas, lipomas, meningiomas, ependimomas y leiomiomas¹³. Es debido a variantes patogénicas en el gen MEN1. Existe también el síndrome MEN2, también como el MEN1 de herencia autosómica dominante, que es debido a variantes patogénicas germinales en el gen RET, y se caracteriza por mayor predisposición a carcinoma medular de tiroides, entre otras patologías endocrinas como feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario.

7. OTROS SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN A CÁNCER

7.1. NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es el síndrome neurocutáneo más frecuente (1 por 3.000 recién nacidos) y sigue un modo de herencia autosómico dominante, con penetrancia cercana al 100% y expresividad variable, aunque el 50% de los casos se produce por mutaciones de novo. El gen responsable es el NF1, que codifica la neurofibromina, una proteína expresada en el sistema nervioso central y periférico. Se caracteriza por la aparición de múltiples neurofibromas, manchas café con leche, efélides axilares e inguinales, nódulos de Lisch en el iris, lesiones óseas específicas (displasia esfenoidal o pseudoartrosis) y predisposición para desarrollar tumores del sistema nervioso central (glioma óptico y astrocitoma), sarcomas de tejidos blandos, rhabdomyosarcoma, leucemia, angiomas y xantogranulomas juveniles. La esperanza de vida es de unos 10-15 años más corta que la población general. La causa más frecuente de muerte son los tumores de la vaina del nervio periférico (TMVNP), presentes en un 10% de los casos.

- Los criterios diagnósticos actuales de NF1 son los criterios del NIH revisados en 2021. El diagnóstico de NF1 se cumple con la presencia de al menos dos de ellos o de uno de los criterios si existe antecedente familiar de primer grado de NF1. En cualquier caso, sería conveniente remitir a una Unidad de Consejo Genético a todo niño o adulto que cumpla al menos uno de los siguientes criterios¹⁴:
- ≥ 6 manchas café con leche (de ≥ 5 mm en niños o > 15 mm en adultos).
- Efélides axilares o inguinales (en áreas no fotoexpuestas).
- ≥ 2 neurofibromas de cualquier tipo o 1 neurofibroma plexiforme (confirmado histológicamente).
- Diagnóstico de glioma del nervio óptico.
- Criterios oftalmológicos: ≥ 2 nódulos de Lisch (examinado por lámpara de hendidura) o ≥ 2 anormalidades coroideas (examinado por OCT o por reflectancia del infrarrojo cercano).
- Una lesión ósea característica: displasia del esfenoides, arqueamiento de la tibia o pseudoartrosis de un hueso largo.
- Identificación de una variante patogénica en NF1 en heterocigosis en una muestra de tejido sano.

7.2. SÍNDROME DE CÁNCER HEREDITARIO RELACIONADO CON TP53 (SÍNDROME DE LI FRAUMENI)

TP53 es un gen supresor tumoral de alta penetrancia responsable del síndrome de Li-Fraumeni, de herencia autosómica dominante. Las familias con síndrome de Li-Fraumeni tienen más riesgo de desarrollar múltiples tipos de cáncer: carcinoma adrenocortical, sarcoma de tejidos blandos, osteosarcoma, leucemia, tumor del sistema nervioso central, cáncer de colon y CM, pudiendo aparecer ya en la infancia y adolescencia. Se estima que el riesgo de desarrollar neoplasia a los 70 años es de hasta el 80%.

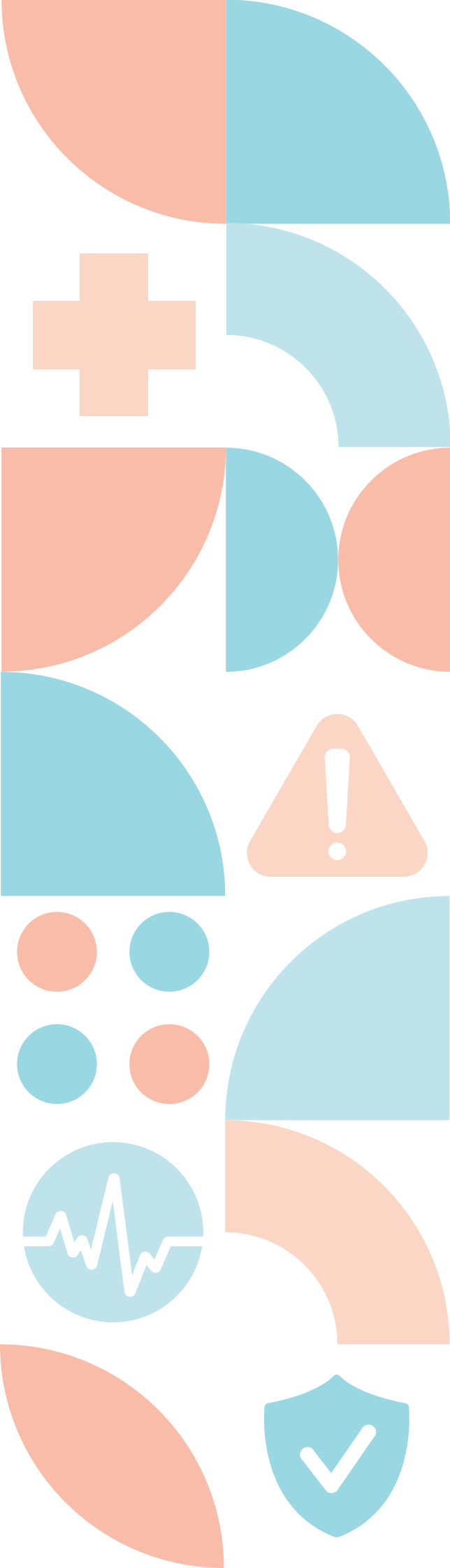
Las guías de ERN Genturis 2020 recomiendan: exploración clínica en niños atendiendo signos de pubertad precoz, seguimiento de tensión arterial y exploración dermatológica en áreas irradiadas desde el nacimiento y cada 6 meses hasta los 17 años y después de forma anual a partir de los 18 años. Se recomienda RMN de cuerpo entero anual desde los 18 años o desde el nacimiento si el paciente es portador de variante en TP53 de alto riesgo (si el caso índice ha desarrollado cáncer en la infancia, la variante ha sido detectada en otras familias con cáncer en la infancia o si es una variante missense dominante negativa) o ha sido sometido a quimioterapia o radioterapia. Se recomienda RMN de mama anual de los 20 a los 65 años y RMN de SNC anual a partir de los 18 años hasta los 50 años o desde el nacimiento en portadores de variantes de alto riesgo. Se recomienda ecografía abdominal cada 6 meses desde el nacimiento a los 18 años. Por último, se puede valorar esteroides en orina cada 6 meses desde el nacimiento hasta los 18 años si en la ecografía abdominal no se visualizan bien las glándulas adrenales y colonoscopias cada 5 años hasta los 18 años si los pacientes han recibido radioterapia abdominal o hay historia familiar de cáncer colorrectal. Se deben evitar las radiaciones terapéuticas y reducir las exploraciones radiológicas¹⁵.

8. CONCLUSIONES

- Se estima que el 5-10% de los casos de cáncer se desarrollan en el seno de un síndrome de predisposición a cáncer.
- El asesoramiento o consejo genético es el proceso que tiene como objetivo ayudar a las personas a entender y adaptarse a las consecuencias médicas, psicológicas y familiares de una determinada condición genética.
- En el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de las familias con predisposición genética al cáncer es de vital importancia el abordaje multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022; 12(1):31-46.
2. Berger, A., Knudson, A. & Pandolfi, P. A continuum model for tumour suppression. *Nature* 2011; 476: 163–169.
3. Weiss JM, Gupta S, Burke CA, Axell L, Chen LM, Chung DC et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 202; 19(10):1122-1132.
4. Seppälä TT, Latchford A, Negoï I, Sampaio Soares A, Jimenez-Rodriguez R, Sánchez-Guillén L et al. European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. *Br J Surg* 2021; 108(5):484-498.
5. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D'Addario JL, van Dieren JM et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol.* 2020; 21(8):e386-e397.
6. Tischkowitz M, Colas C, Pouwels S, Hoogerbrugge N. Cancer Surveillance Guideline for individuals with PTEN hamartoma tumour syndrome. *Eur J Hum Genet* 2020; 28: 1387–1393.
7. Wagner A, Aretz S, Auranen A, Bruno MJ, Cavestro GM, Crosbie EJ et al. The Management of Peutz-Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *J Clin Med* 2021; 10(3):473.
8. González-Santiago S, Ramón Y Cajal T, Aguirre E, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol.* 2020;22(2):193-200.
9. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama.* 2017;317(23):2402-16
10. Domchek SM. Risk-Reducing Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Complex Discussion. *JAMA.* 2018;321(1):27.
11. Stjepanovic N, Villacampa G, Nead KT et al. Association of premenopausal risk reducing salpingo-oophorectomy with breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers: maximizing bias-reduction. *Eur J Cancer.* 2020;132:53-60.
12. van Leeuwen RS, Ahmad S, Links TP, et al. Von Hippel-Lindau Syndrome. 2000 May 17 [Updated 2018 Sep 6]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
13. Giusti F, Marini F, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. 2005 Aug 31 [Updated 2022 Mar 10]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
14. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med* 2021; 23(8):1506-1513.
15. Frebourg, T., Bajalica Lagercrantz, S., Oliveira, C. et al. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet* 28, 1379–1386 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0638-4>



CONCLUSIONES

Capítulo **18****Conclusiones y recomendaciones**Autores: **Juan Bayo Calero**¹¹Jefe Servicio Oncología Médica. Hospital Juna Ramón Jiménez. Huelva**1. INTRODUCCIÓN**

El cáncer es el principal problema sociosanitario del siglo XXI. Se calcula que en España se han diagnosticado unas 287.000 personas en el año 2024. La incidencia es creciente y la supervivencia sigue mejorando, lo que implica una gran prevalencia de pacientes que realizan tratamiento, revisiones periódicas o ya dados de alta. Las nuevas demandas de los usuarios junto con las necesidades clínicas de un colectivo tan grande suponen un verdadero reto para el sistema sanitario. Por ello, siendo conscientes que solo con investigación no se controlará el problema del cáncer, es necesario más que nunca optimizar e implantar todas las estrategias preventivas que sea posible. En este contexto a lo largo del manual se repasa todas estas medidas, los principales factores de riesgo y el enfoque preventivo de los tumores más frecuentes.

Paradójicamente, el cáncer se trata de una enfermedad muy prevenible. Con solo cuatro medidas como son no fumar, limitar el consumo de alcohol, cuidar la alimentación evitando obesidad y realizar ejercicio físico se podría evitar hasta el 30-60% de los casos de cáncer. Las estrategias preventivas son múltiples y complementarias, debiendo aplicarse de forma combinada según cada situación. Conviene obtener mayor difusión del CECC ya que recoge las 12 recomendaciones preventivas principales, la mayoría del ámbito de prevención primaria.

2. FACTORES DE RIESGO

El tabaco es sin duda el factor de riesgo más determinante y paradójicamente el más prevenible. Su consumo se relaciona con numerosos tipos de cáncer, así como con otras enfermedades graves como las cardiocirculatorias o las neumopatías crónicas. Todo esfuerzo por parte de las autoridades sanitarias y de la sociedad en general por limitar o abolir el tabaquismo están plenamente justificados desde el punto de vista de salud pública.

El alcohol es una causa de cáncer de primer orden comparable al tabaco. Sin embargo, la percepción del riesgo es menor, por lo que las políticas sanitarias de control son menos eficaces y su implantación mucho menor. Además de relacionarse con tumores digestivos se asocia a otros muchos como son los de cabeza y cuello o el cáncer de mama.

La obesidad es otro gran factor de riesgo que interviene en muchas neoplasias entre las que se encuentran las más frecuentes como son cáncer de mama o colorectal. La intervención preventiva debe ser multifactorial incluyendo el consejo dietético, la adaptación de una dieta mediterránea, la restricción calórica y la realización de ejercicio físico. En efecto, la realización de una alimentación saludable es una estrategia preventiva del cáncer. A la vez que habría que limitar alimentos relacionados con algunos tipos de cáncer, como por ejemplo las carnes procesadas como forma de evitar el cáncer colorectal, habría que adoptar un patrón de dieta sano. Es decir, se trata de consumir alimentos en cantidad necesaria para proporcionar todos los nutrientes y mantener un peso adecuado, que tenga abundancia de productos vegetales, fibra y pescado, que limite las carnes rojas y procesadas o los alimentos ultraprocesados ricos en grasas o azúcares añadidos. La restricción calórica o el ayuno intermitente podrían tener un efecto preventivo, pero su realización es compleja.

El sedentarismo es otro factor de riesgo presente en varias neoplasias y a la vez el ejercicio físico es un claro factor protector. Existen numerosas recomendaciones sobre la práctica del ejercicio físico según edad y preferencia de cada persona. Así mismo es muy recomendable para los pacientes oncológicos tanto como prevención terciaria como para mejorar su calidad de vida y adherencia terapéutica. SEOM está impulsando la práctica de ejercicio físico a través de un grupo de trabajo y con la campaña "Ejercicio contra el cáncer".

Dentro de los factores ambientales debemos destacar las radiaciones como fuente de cáncer (radiación ultravioleta y melanoma, radón y cáncer de pulmón, radioactividad y cáncer de tiroides) por lo que su protección es fundamental. Igualmente, otras recomendaciones son seguir las normativas de protección laboral para evitar la exposición frecuente con agentes carcinógenos en el desempeño diario de nuestro trabajo, o extremar el control de la contaminación ambiental o alimentaria por parte de las autoridades sanitarias.

Otro factor importante son las infecciones como inductor de determinados cánceres entre los que destacan el HPV relacionado con el cáncer de cérvix o el *Helicobacter Pylori* con el cáncer gástrico. Esta morbilidad mundial tan elevada podría evitarse con un control adecuado de las infecciones, tanto cumpliendo con los calendarios vacunales como participando en los programas de screening. Finalmente nos referimos a los factores hormonales y reproductivos como elementos que se relacionan con distintos tipos de cánceres de tipo hormonal como son el cáncer de mama y de próstata. Desgraciadamente desde el punto de vista biológico y cultural estos factores son poco modificables.

3. PREVENCIÓN DE LOS CÁNCER MÁS IMPORTANTES

Los cuatro tumores más incidentes en España suman más de la mitad de los casos totales de cáncer, por ello deben ser objeto de atención prioritaria. Tanto el cáncer colorectal, mama, pulmón o próstata tienen amplias posibilidades de prevención, ya sea en el ámbito de prevención primaria o secundaria. En los temas respectivos de estos tumores se trata en profundidad los factores de riesgo y las estrategias preventivas recomendadas. A modo de resumen podemos establecer unas pautas generales de cada tumor.

- El carcinoma colorectal puede evitarse con prevención primaria; realizando actividad física regular, una dieta equilibrada y rica en calcio y fibra, asociado al abandono tabáquico y un consumo reducido de alcohol. La prevención secundaria también es muy importante ya que el cribado se considera como el método más efectivo para prevenir el desarrollo de CCR al aumentar el diagnóstico precoz.
- El cáncer de pulmón está principalmente provocado por el tabaquismo que es una causa prevenible. La prevención secundaria mediante cribado no está aún establecida y podría realizarse de forma limitada en centros con experiencia.
- La prevención del cáncer de próstata es más complicada ya que no se ha demostrado eficacia en prevención primaria. El cribado poblacional masivo tampoco es eficaz. Sin embargo, el seguimiento con PSA de forma individualizada en hombres con factores de riesgo sería recomendable.
- El cáncer de mama puede prevenirse adoptando hábitos de vida saludable y también con prevención secundaria. Los programas de prevención precoz basados en mamografías periódicas, así como el seguimiento estrecho de mujeres de alto riesgo son estrategias que consiguen un diagnóstico precoz y un buen pronóstico de la enfermedad.

Por último, es necesario recordar que entre un 5-10% de los cánceres son provocados por síndromes genéticos. Por ello debemos destacar el trabajo que se realiza en las Unidades de consejo genético en la prevención primaria y secundaria de estos tumores. Contamos cada vez con mayor tecnología y conocimiento, lo que supone un gran avance en el enfoque preventivo que podemos realizar en estas personas afectadas por síndromes genéticos.

