

I EPIDEMIOLOGIA Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER

DR. FREDERICK P. LI

DR. EDWARD S. PETERS

Según los cálculos, en 1998 se esperan 1,228,600 casos nuevos de cáncer invasor y 564,800 muertes por cáncer en los Estados Unidos. Después de la cardiopatía, el cáncer es la principal causa de muerte en ese país,¹ ocurriendo en una de cada tres mujeres y uno de cada dos varones durante toda su vida. Una de cada cuatro personas en los Estados Unidos fallece por cáncer. La mortalidad general por cáncer ajustada por edad ha disminuido de 1990 a 1995,² revirtiendo el aumento en la mortalidad por cáncer de las décadas previas. Sin embargo, el número absoluto de muertes continúa en aumento, en parte por el incremento de la población anciana y la reducción de las muertes por enfermedad cardíaca. El control del cáncer tiene una importancia cada vez mayor en todo el mundo por el aumento en la expectativa de vida secundario a reducción tanto en la mortalidad infantil como en las muertes por enfermedades infecciosas.

La morbimortalidad causada por muchas formas de cáncer puede controlarse a través de la prevención primaria o secundaria. La prevención primaria puede definirse como la modificación del riesgo para disminuir la ocurrencia de cáncer. La prevención secundaria se refiere a la detección del cáncer en las fases tempranas. En la actualidad se estudia el uso de quimioprevención (el uso de medicamentos para revertir el proceso carcinogénico). Esta ha sido eficaz para reducir cánceres secundarios entre pacientes con neoplasias de cabeza y cuello, y para causar regresión de los pólipos en pacientes con poliposis colónica adenomatosa; su papel en otras áreas aún es motivo de investigación.

Carcinógenos ambientales

Hasta el 80 por ciento de los casos de cáncer en los Estados Unidos pueden ser el resultado de factores ambientales.³ Esta conclusión se basa en hallazgos de que las tasas de incidencia de cánceres específicos cambian con el tiempo, son distintas entre las poblaciones del mundo y pueden alterarse con los movimientos migratorios. El ambiente incluye el estilo de vida de la persona, abarcando ocupación, dieta, uso de tabaco, consumo de alcohol y exposición al sol. El control del ambiente puede ser suficiente para prevenir la mayoría de los cánceres, pero la herencia también tiene cierta influencia en el desarrollo multifases de las neoplasias humanas.

Es difícil obtener evidencias concluyentes sobre el papel etiológico de los factores ambientales en estudios en humanos porque (1) el tiempo transcurrido entre la exposición a un carcinógeno y el

diagnóstico de la neoplasia resultante suele ser de años a décadas, (2) la cantidad de exposición a un carcinógeno rara vez puede cuantificarse en forma retrospectiva, y (3) la mayoría de los carcinógenos inducen cáncer en solo una minoría de las personas expuestas.⁴ El papel de la dieta en la etiología del cáncer, es especialmente difícil de estudiar por estos motivos. Sin embargo, se cuenta con datos de grandes estudios epidemiológicos que emplean diseños prospectivos, mediciones cuidadosas de la ingesta dietética y bioensayos para medir los nutrientes consumidos.⁵ Las evidencias sugieren que la obesidad y el consumo de carne roja y grasa animal aumenta el riesgo de neoplasias de mama, colon y otros sitios. Por el contrario, el consumo de frutas y vegetales se asocia en la mayoría de los estudios con menor incidencia de neoplasias de pulmón, colon, páncreas, cavidad oral y otros órganos. A pesar de ello, ha sido difícil identificar los ingredientes específicos de la dieta que elevan o disminuyen el riesgo de cáncer.⁴

La asociación entre la exposición a un carcinógeno poco habitual y un gran riesgo de un cáncer raro suele poder detectarse por el clínico. Entre los carcinógenos identificados de esta manera se incluye la hormona dietilestilbestrol y los químicos industriales bis-clorometil éter y cloruro de vinilo. Sin embargo, la mayoría de los cánceres se originan por exposiciones mucho más frecuentes que pueden provocar un aumento moderado en el riesgo. Para detectar estas asociaciones los investigadores que realizan estudios epidemiológicos requieren poblaciones muy grandes, mediciones exactas de la exposición, certeza sobre la relación temporal entre la exposición y el diagnóstico del cáncer y reconocimiento de otras causas concomitantes del cáncer estudiado.⁶ A pesar de las dificultades inherentes para estudiar poblaciones humanas, la epidemiología sigue siendo el método más útil para examinar los efectos carcinogénicos en los humanos. La posible relación causal entre un carcinógeno y un cáncer se reafirmará por estudios que corroboren los mecanismos biológicos posibles.

Se han identificado ciertos agentes físicos, químicos y biológicos que producen cáncer en el ser humano.⁴ Estos ejercen su efecto en un solo órgano o en múltiples sitios del organismo [*ver tabla 1*]. Los rayos ultravioleta de la luz solar pueden producir melanomas cutáneo, carcinoma de células basales y carcinoma epidermoide, mientras que la radiación ionizante origina leucemias, sarcomas y carcinomas en múltiples sitios.⁷ Se sabe que existen varias docenas de sustancias químicas cancerígenas para el ser humano, que producen leucemias, linfomas y carcinomas de diversos órganos, sobre todo de pulmón y las vías respiratorias. Muchos más compuestos químicos pueden inducir cáncer en animales de laboratorio, pero la evidencia que asocia estos compuestos con neoplasias en humanos aún no es suficiente. Se ha encontrado evidencia firme de oncogénesis viral en los humanos para el virus de la hepatitis B y C en el cáncer de hígado, el papilomavirus en el cáncer cervical, el virus Epstein-Barr en el carcinoma nasofaríngeo y algunos linfomas y el virus linfotrópico de células T tipo I (HTLV-I) en la leucemia/linfoma de células T del adulto.⁸

***Tabla 1* Causas establecidas de cáncer humano**

<i>Químicos y compuestos que ocurren en la naturaleza</i>	Agente cancerígeno	Sitio del cáncer
	Aflatoxinas que ocurren en la naturaleza 4-Aminobifenil Arsénico Asbesto Benceno Benzidina Berilio Eter bis-clorometilo Cadmio Compuestos de cromo Erionita Oxido de etileno Gas mostaza 2-Naftilamina Compuestos de níquel Radón Sílice Luz solar (UV) Tetraclorodibenzo-p-dioxina Cloruro de vinilo	Hígado Vejiga Pulmón, piel Pulmón, mesotelioma de la pleura y peritoneo, laringe Leucemia mielocítica aguda Vejiga Pulmón Pulmón Próstata, vías respiratorias, vías urinarias Pulmón Mesotelioma Leucemia Faringe, pulmón Vejiga Pulmón, senos paranasales Pulmón Pulmón Piel, melanoma, ojo Linfoma, sarcoma Hígado (angiosarcoma)
<i>Medicinas y hormonas</i>	Azatioprina Busulfán, treosulfán Clorambucil Ciclofosfamida Ciclosporina Estrógenos Radiación ionizante Melfalán Metoxsaleno con tratamiento ultravioleta A (PUVA) y epidermoide Nitrosourea Fenacetina Tamoxifén Tiotepa	Linfoma, piel, hígado Leucemia Leucemia Leucemia Linfoma Vejiga, leucemia Endometrio, Hígado Leucemia Cáncer de piel de células basales Pelvis renal, vejiga Endometrio Leucemia Leucemia mielógena, mama, tiroides, pulmón, otros
<i>Agentes infecciosos</i>	Virus Epstein-Barr <i>Helicobacter pylori</i> Virus de hepatitis B y C Herpesvirus humano tipo 8 Virus linfotrópico de células T humanas tipo I	Nasofaringe, linfomas (Burkitt, Hodgkin, no Hodgkin) Estómago Hígado Sarcoma de Kaposi Leucemia/linfoma de células T del

	Papilomavirus humano tipos16 y 18 <i>Opisthorchis viverrini</i> <i>Schistosoma haematobium</i>	adulto Cérvix Hígado Vejiga
<i>Mezclas</i>	Alcohol Betel con tabaco Alquitrán de hulla Aceite mineral Pescado salado Aceites de arcilla Hollín Tabaco Aserrín	Hígado, esófago, faringe, laringe Boca Piel, pulmón Piel Nasofaringe Piel Piel, pulmón Pulmón, boca, faringe, laringe, esófago, páncreas, vejiga, riñón, pelvis renal Senos paranasales

Fuente: Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer

Durante la última década se han usado cada vez más biomarcadores para mejorar la evaluación de la exposición, conocer más sobre los mecanismos de la enfermedad e identificar la susceptibilidad del huésped. La epidemiología tradicionalmente ha empleado un enfoque cuantitativo en lugar de los pasos estándar en el conocimiento de las causas de la enfermedad. Con el advenimiento de las técnicas moleculares modernas, los epidemiólogos pueden investigar la patogenia molecular del cáncer. Los biomarcadores usados en la epidemiología del cáncer pueden clasificarse en forma amplia en cuatro categorías de acuerdo con el diseño del estudio e incluyen marcadores de dosis interna, dosis biológicamente eficaz, susceptibilidad y enfermedad.⁹ Ejemplos de biomarcadores comunes son los fragmentos de ADN, las alteraciones citogenéticas y mutaciones en las células neoplásicas y los polimorfismos metabólicos.¹⁰ Los biomarcadores pueden ser útiles para evaluar la exposición cuando las herramientas tradicionales son ineficaces para identificar a los individuos expuestos; sin embargo, los biomarcadores necesitan ser validados antes de usarse en investigación epidemiológica.

CANCER DE LAS VIAS RESPIRATORIAS

En EUA, el cáncer de pulmón ha sido la principal causa de muerte por cáncer en los hombres por varias décadas, pero las tasas han disminuido desde 1990. Recientemente la mortalidad por cáncer de pulmón superó a la originada por cáncer de mama entre las mujeres en ese mismo país, y las tasas de cáncer pulmonar siguen aumentando en ese grupo de población.¹

Tabaco

La principal causa de cáncer pulmonar en todo el mundo es con mucho el tabaquismo,¹¹ en EUA el 30 por ciento de todas las muertes por cáncer se atribuyen al tabaquismo.¹² El uso del tabaco se asocia principalmente con los carcinomas de células epidermoides y de células pequeñas del pulmón, así como con los adenocarcinomas pulmonares. El aumento del tabaquismo en la población norteamericana y de otras partes del mundo se ha acompañado de un aumento en las tasas de cáncer pulmonar varios decenios después. En una serie de informes del *Surgeon General* se han resumido los datos de diversos estudios epidemiológicos.¹³ Por lo menos en nueve grandes estudios prospectivos con la participación de hasta un millón de personas en cada uno y en 50 estudios comparativos realizados en todo el mundo, se ha demostrado invariablemente que el tabaquismo aumenta el riesgo de cáncer pulmonar. Este riesgo está relacionado con el grado de tabaquismo, el cual se determina por los años de tabaquismo, la cantidad de cigarrillos que se fuma al día, el contenido de alquitrán y nicotina y la profundidad de la inhalación del humo del cigarrillo. Cuando se suspende el tabaquismo disminuye el riesgo, aunque se requieren más de 10 años de abstinencia para que se recupere el bajo riesgo de cáncer que tienen quienes no fuman. Así pues, es importante tanto la prevención como el dejar de fumar pronto.¹⁴

El fumar cigarrillos y otras formas de uso de tabaco aumentan el riesgo de cáncer de laringe y boca.¹¹ En los fumadores de pipa y puro se desarrollan mucho menos cánceres de pulmón que en los fumadores de cigarrillos, pero los primeros tienen gran riesgo de cáncer de la mucosa oral, incluyendo cáncer de labio en quienes usan pipa. Las personas que usan rapé y quienes mastican tabaco también tienen alto riesgo de cáncer de mucosa oral.¹³ La exposición por tiempo prolongado al humo del tabaco (tabaquismo pasivo) se asocia con un aumento del 30 por ciento en el riesgo de cáncer de pulmón y se calcula que es responsable de alrededor de 3,000 casos de cáncer de pulmón en los Estados Unidos cada año. La Tercera Revisión Nacional de Salud y Nutrición en los EUA mostró recientemente que el 88 por ciento de una gran muestra de población de no fumadores tenía niveles detectables de nicotina en suero. La Agencia de Protección Ambiental (EPA de los EUA) realiza planes para regular el humo del tabaco ambiental como un carcinógeno humano.¹⁵

Es claro que la reducción en el uso del tabaco constituye el cambio más importante en la prevención del cáncer. Los médicos, que atienden a alrededor del 85 por ciento de los fumadores en sus consultorios por lo menos una vez al año, pueden ayudar con eficacia a sus pacientes a suspender el tabaquismo por medio de orientación estructurada y breve proporcionada por ellos mismos o por el resto del personal. Las clínicas para dejar de fumar, los programas de modificación del comportamiento basados en procesos de grupo para otras adicciones y los sustitutos de nicotina (v.gr., parches o goma de mascar) han sido útiles para algunos pacientes. Los porcentajes de recidiva dentro del primer año son altos, y con frecuencia se requieren varios intentos para suspender el hábito en forma definitiva.¹⁶ Entre los hombres, el porcentaje de fumadores se redujo 15 por ciento entre 1974 y 1994, y la incidencia de cáncer pulmonar parece haber llegado a su máximo. Entre las mujeres la prevalencia de tabaquismo disminuyó 8 por ciento, y la incidencia de cáncer pulmonar continúa aumentando por los efectos acumulados de la exposición previa.¹⁷ Las políticas actuales para el control del tabaquismo incluyen restricciones en la publicidad dirigida a jóvenes, educación intensa contra el tabaquismo en la escuela primaria, suspensión de subsidios gubernamentales a cultivos de tabaco e impuestos para aumentar el precio del tabaco.

Muchas comunidades tienen reglamentos que prohíben fumar en lugares de trabajo, restaurantes y otras áreas públicas.¹⁸ Recientemente se han propuesto varios arreglos de tipo económico entre abogados estatales y la industria del tabaco, con la intención de que la industria rembolsé al estado por el costo de proporcionar atención para la salud a las personas con enfermedades relacionadas al tabaco. La industria del tabaco estará también sometida a ciertos reglamentos federales.^{13,19}

Asbesto

El asbesto induce cáncer pulmonar y mesotelioma, y es otra causa importante de cáncer del aparato respiratorio. Se calcula que el asbesto causa varios miles de casos de cáncer cada año en los Estados Unidos, sobre todo de cáncer de pulmón. Este número puede aumentar en el futuro porque el periodo latente entre la exposición a asbesto y el mesotelioma o cáncer pulmonar asociados suele ser de 30 a 40 años.⁴

El asbesto es virtualmente indestructible y se usa en forma diseminada en los ambientes industrializados. Se ha reportado desarrollo de mesotelioma después de una sola exposición identificable. Por el contrario, el cáncer de pulmón se desarrolla sobre todo entre los trabajadores que se han expuestos en forma intensa al asbesto, como los fabricantes de asbesto, colocadores de cañerías y trabajadores de astilleros. Existe exposición de bajo nivel a asbestos por el deterioro del aislamiento en casas viejas y edificios, y esto ha sido motivo de preocupación.²⁰ El efecto carcinogénico del asbesto parece relacionarse con la configuración, larga, como aguja, de la fibra. La combinación de tabaquismo y exposición a asbesto actúa sinérgicamente en la producción del cáncer, aumentando el riesgo alrededor de 60 veces.

Otros agentes

Los carcinógenos sospechosos incluyen químicos en el lugar de trabajo y el virus Epstein-Barr (VEB), que ha sido asociado con el cáncer de nasofaringe en áreas de alta incidencia del Sureste de Asia. Los estudios de contaminación del aire ambiental han encontrado un riesgo aumentado, aunque pequeño, de cáncer de pulmón.⁴ Aunque los estudios epidemiológicos sugieren que las frutas y vegetales disminuyen el riesgo de cáncer de pulmón, los estudios recientes de quimioprevención con β -caroteno y vitamina A han sido desalentadores. De hecho, los estudios con β -caroteno encontraron más cánceres de pulmón en el grupo tratado que en el grupo placebo.²¹

CANCER DEL TUBO DIGESTIVO

En algunas regiones del mundo predominan ciertos tipos de cáncer, se observan tasas excepcionalmente altas de cáncer del esófago en el litoral del mar Caspio y en algunas partes de China, del estómago en Japón, y del hígado en Asia y Africa, en la región del sub-Sahara.²² En los Estados Unidos casi la mitad de todos los tumores malignos se originan en el tubo digestivo, sobre todo en el colon y el recto. Por motivos desconocidos los cánceres del colon derecho han aumentado en frecuencia, mientras que los del

colon sigmoideos o del recto han disminuido. El porcentaje de mortalidad por el cáncer de estómago ha disminuido de alrededor de un 90 por ciento en los últimos 60 años, quizá por mejoras en la conservación de los alimentos y menor consumo de alimentos salados, en vinagre y ahumados.²³ Las tasas de frecuencia de ciertos cánceres digestivos han cambiado con la migración de grupos de población, al modificar éstos sus dietas. Por ejemplo, los japoneses que emigraron a Hawaii y a la costa occidental de los Estados Unidos tienen menor frecuencia de cáncer de estómago que los japoneses que viven en su país natal, pero el grupo inmigrante tienen una frecuencia de cáncer de colon que, después de una generación, iguala la de los caucásicos de los Estados Unidos.²⁴ Dentro de los Estados Unidos la frecuencia de cáncer de colon varía entre diferentes subpoblaciones. Los mormones y los adventistas del séptimo día, que por lo general ingieren menos carne, tienen tasas más bajas de cáncer de colon. Los norteamericanos de origen mexicano tienen tasas bajas de cáncer intestinal, pero en ellos es más frecuente el cáncer gástrico.

A pesar de las evidencias epidemiológicas que implican a la dieta en los cánceres del tubo digestivo, aún no existen conclusiones ciertas sobre el papel de elementos dietéticos precisos.⁵ Los factores dietéticos implicados en el cáncer de colon incluyen el consumo excesivo de grasa animal y carne roja, el bajo consumo de fibras y la ingesta calórica excesiva, en especial en hombres.^{25,26}

Los cambios dietéticos recomendados en la actualidad para reducir el riesgo de cáncer incluye controlar la ingesta calórica, reducir el consumo de grasas a menos del 30 por ciento de la ingesta calórica total y aumentar el consumo de fruta y vegetales frescos.²⁷ Las mismas modificaciones dietéticas reducen el riesgo de enfermedad cardiovascular. Los estudios aleatorios actuales sobre modificación de la dieta y suplementos nutricionales orientarán sobre las causas y prevención de las neoplasias gastrointestinales y de otro tipo.²⁸ La infección por *Helicobacter pylori* aumenta el riesgo tanto de adenocarcinoma gástrico como de linfoma gástrico del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT). El tratamiento de la infección por *H. pylori* con antibióticos causa curación de los tumores MALT tempranos y puede disminuir el riesgo de cáncer gástrico en los pacientes infectados.

Varios estudios han identificado diversas causas de cáncer orofaríngeo. Los principales factores etiológicos de estas neoplasias son el consumo de tabaco y alcohol,²⁹ los cuales en conjunto multiplican el riesgo de riesgo para el cáncer oral. Aunque algunos estudios epidemiológicos señalan que es muy probable que el alcohol sea un factor causal, todavía no se ha demostrado en los animales de experimentación que el etanol tenga un efecto cancerígeno. El alcohol puede causar daño de la mucosa oral y con ello intensificar los efectos del tabaquismo. Los alcohólicos empedernidos tienen una dieta deficiente, lo cual también favorece la carcinogénesis.

Las tasas de incidencia del adenocarcinoma de esófago y del cardias gástrico han aumentado en forma constante, en especial en varones de raza blanca, sin una explicación aparente. El riesgo de adenocarcinoma esofágico aumenta mucho por la presencia de reflujo recurrente con esofagitis, que se asocia con cambios histológicos conocidos como síndrome de Barrett. El tabaquismo también ha sido implicado como factor de riesgo del adenocarcinoma del esófago y del cardias gástrico.³⁰

El cáncer hepático, principalmente el carcinoma hepatocelular (CHC) es una enfermedad relativamente rara en los Estados Unidos y casi siempre se presenta en pacientes con cirrosis. Otras causas de daño hepático, como la hemocromatosis, los esteroides andrógenos y la hepatitis crónica también se asocian con cáncer del hígado.⁴ La exposición ocupacional a cloruro de vinilo predispone a angiosarcoma hepático. El cáncer del hígado es una de las principales causas de muerte en algunos países en desarrollo, sobre todo de África y Asia. El principal factor de riesgo en estos pacientes es la hepatitis crónica por virus B (VHB), que contraen durante la infancia o niñez temprana. El riesgo de cáncer primario de hígado aumenta hasta 200 veces en los portadores del VHB. Los investigadores han reportado una asociación entre VHB y CHC. La vacuna contra la hepatitis B disminuye el riesgo de infección y quizá de cáncer hepático.⁸ Se están realizando ensayos con vacunas en varias zonas endémicas, con resultados preliminares muy alentadores. En lugares donde el cáncer hepático es endémico también es común la contaminación de los alimentos con aflatoxina (un carcinógeno de la dieta) y otras micotoxinas, y esto tal vez sea otro factor causal más.

El cáncer de páncreas causa alrededor de 27,000 fallecimientos por año en los Estados Unidos, y la tasa de supervivencia es menor de 8 por ciento. Por desgracia, no se han encontrado factores etiológicos asociados, y el factor de riesgo más consistente es el uso de tabaco.³¹ Se ha notificado que la diabetes se asocia en forma débil con un riesgo elevado de cáncer de páncreas.³² El cáncer de las vías biliares es más común en los pacientes con cálculos biliares, y esto tal vez se deba a que la composición de la bilis predispone tanto al desarrollo de cálculos como de cáncer. El carcinoma del intestino delgado es raro y no se han definido sus causas.

CANCER DE MAMA Y DEL SISTEMA REPRODUCTOR

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en las mujeres en los Estados Unidos y fue responsable del 30 por ciento de todos los cánceres nuevos entre las mujeres en 1997. La incidencia acumulada de cáncer de mama en las mujeres americanas es de 9 por ciento para los 74 años de edad. Las tasas más altas del mundo se observan en países industrializados de Norteamérica y Europa. El aumento en la tasa de cáncer de mama en Japón y otras nuevas naciones industrializadas, así como en inmigrantes de Asia a los Estados Unidos sugiere el papel de influencias ambientales.^{3,33} Se ha demostrado que la radiación ionizante induce cáncer de mama, en especial en mujeres expuestas antes de los 45 años de edad.³⁴ Los estudios se han enfocado hacia factores hormonales y hacia la influencia de la obesidad, dieta y paridad para promover la carcinogénesis en las mamas y órganos reproductores. El riesgo de cáncer de mama aumenta con la menarca temprana, la nuliparidad, la edad avanzada al fin del primer embarazo y la menopausia tardía. Los datos disponibles sugieren un incremento modesto en el riesgo con el uso prolongado de anticonceptivos orales en mujeres menores de 35 años, pero no en mujeres de mayor edad.³⁵ El tratamiento posmenopáusico de sustitución hormonal también aumenta el riesgo y se asocia con la duración de uso.³⁶ No se conoce el impacto de agregar progesterona al tratamiento sustitutivo. En la actualidad se realiza un estudio masivo para intentar aclarar algunos de estos aspectos.

Las atletas colegiales que sufren interrupción de la menstruación como resultado del ejercicio físico tienen un menor riesgo de cáncer de mama. Incluso la actividad física regular durante el trabajo y el tiempo de descanso puede ser protectora contra el cáncer de mama. Se ha reportado una reducción del 50 por ciento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres que realizan ejercicio por lo menos 3 horas por semana.³⁷ Además, la ooforectomía reduce la incidencia de cáncer de mama en alrededor del 50 por ciento. Al analizarlas juntas, estas observaciones apoyan la hipótesis de que el desarrollo del cáncer de mama se facilita por la exposición prolongada a la secreción ovárica cíclica de estrógeno y progesterona.²⁹

El consumo de alcohol se ha asociado en forma consistente con un aumento relativamente pequeño (menor del doble) en el riesgo de cáncer de mama.³⁸ Estudios internacionales han sugerido la asociación entre el consumo de grasa per capita y la incidencia de cáncer de mama. Sin embargo, los análisis acumulados de las cohortes estudiadas no demostraron ninguna asociación entre la grasa total de la dieta y el riesgo de este tipo de cáncer.³⁹ Por lo tanto, la reducción en la ingesta total de grasa en la edad adulta puede no reducir el riesgo de cáncer de mama. La obesidad se asocia con menor riesgo de cáncer de mama en la premenopausia, pero aumento del mismo en la posmenopausia.⁴⁰

Se ha encontrado mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres con lesiones benignas y evidencia histológica de proliferación y atipia. Debido a que la mayoría de los factores de riesgo conocidos para cáncer de mama no pueden modificarse con facilidad, en la actualidad se exploran estrategias de quimioprevención para mujeres con riesgo alto de cáncer. Un estudio aleatorio extenso ha determinado que el tamoxifén, que bloquea los receptores de estrógeno y reduce la tasa de cáncer de mama contralateral en pacientes con cáncer de mama, disminuye en forma sustancial la incidencia de cáncer de mama en pacientes con riesgo alto.

El uso de estrógenos conjugados durante la menopausia parece retrasar la osteoporosis y reducir los síntomas menstruales. Sin embargo, estos agentes pueden favorecer el cáncer de endometrio y en la actualidad se realizan estudios clínicos con agentes nuevos, como el raloxifeno.⁴¹ Se sabe poco sobre las causas ambientales del carcinoma de ovario y de endometrio. Estos tumores malignos comparten algunos factores de riesgo con el cáncer de mama, incluyendo nuliparidad quizá obesidad y clase socioeconómica alta. Se han reportado adenocarcinomas primarios múltiples de mama, ovario y endometrio en individuos y en familias.⁴² El riesgo de cáncer de ovario y endometrio parece reducirse en las mujeres que usan anticonceptivos orales. Para las mujeres que estuvieron expuestas in útero a DES, el riesgo de desarrollar adenocarcinoma de la vagina en la edad adulta es de uno en 1,000. De otra forma, este tipo de cáncer es muy poco frecuente.⁴

El carcinoma epidermoide del cuello uterino se ha relacionado con el comportamiento sexual. La incidencia de este tipo de cáncer es mayor en prostitutas y en otras mujeres que tienen múltiples compañeros sexuales, en mujeres que iniciaron su actividad sexual a edad temprana y en quienes tienen antecedentes de enfermedades venéreas. Se ha sospechado que la infección genital con papilomavirus humanos (PVH) tipos 16 y 18 puede ser un factor etiológico.⁴³ Las evidencias apoyan la hipótesis de que

el VPH tiene un papel importante en la etiología del cáncer cervicouterino. Los estudios epidemiológicos de casos y controles han demostrado que el PVH se asocia con carcinoma tanto in situ como invasor. Se ha encontrado ADN de PVH en hasta el 90 por ciento de los cánceres cervicales. La progresión de la neoplasia cervical intraepitelial se asocia con niveles elevados de ADN de PVH en los tejidos cervicouterinos.^{44,45}

El tabaquismo se asocia con mayor riesgo de cáncer cervicouterino, aunque quizá la relación no sea causal. La mortalidad por cáncer de cervix ha disminuido en forma importante durante las últimas décadas en los Estados Unidos. La reducción puede ser resultado tanto del escrutinio por medio de frotis de Papanicolaou como de la disminución de los factores de riesgo en la población.

Fuera de la criptorquidia, se sabe poco sobre la etiología de los cánceres del sistema reproductor masculino.⁴⁶ El cáncer testicular ha aumentado entre los jóvenes de los Estados Unidos y de varias otras naciones industrializadas, pero no se han identificado causas ambientales. A pesar del aumento importante en la incidencia, la mortalidad por cáncer testicular ha disminuido en años recientes debido a los mejores tratamientos.

Entre 1976 y 1994 la incidencia de cáncer de próstata ajustada por edad en los Estados Unidos se duplicó y la mortalidad aumentó en 20 por ciento. El cáncer de próstata es responsable del 43 por ciento de todas las neoplasias en varones estadounidenses. La mayor parte del aumento en la incidencia puede explicarse por el uso diseminado del antígeno prostático específico (APE) para la detección temprana del cáncer.⁴⁷ El cáncer de próstata clínico es mucho más frecuente en los Estados Unidos que en Japón. Sin embargo, en ambos países una gran proporción de varones ancianos tienen cambios malignos in situ en la glándula. La incidencia y mortalidad del cáncer de próstata está aumentando con especial rapidez en afroamericanos, la mortalidad ha aumentado 55 por ciento en los últimos 30 años en este grupo, pero el mejor diagnóstico y el acceso a mejor atención para la salud pueden ser responsables en parte de esta tendencia a la alta. La hiperplasia benigna de próstata, un trastorno muy frecuente en varones mayores de 60 años, no parece asociarse en forma importante con el riesgo de cáncer de próstata. Se han examinado factores ambientales como una explicación para la tendencia al aumento en el cáncer de próstata y la mayor frecuencia de cáncer avanzado en los Estados Unidos, incluyendo a la población asiática-estadounidense. Se han estudiado influencias dietéticas y hormonales, pero su papel no es claro aún. Las evidencias sugieren una discreta elevación en el riesgo con el mayor consumo de grasas saturadas y carnes rojas, mientras que las vitaminas A, D y β -caroteno pueden disminuir el riesgo.⁴⁸ En la actualidad se realizan estudios para examinar la posibilidad de que factores ambientales actúen modulando los niveles de testosterona y otras hormonas.⁴

CANCER DE LAS VIAS URINARIAS

El uso de tabaco es responsable de una tercera parte a la mitad de todos los cánceres de vejiga diagnosticados en los Estados Unidos. También se asocia con cáncer de la pelvis renal y, en menor grado, con cáncer de riñón. Se ha reportado mayor frecuencia de cáncer de vejiga en trabajadores expuestos a

ciertas aminas aromáticas en las industrias de colorantes, caucho, piel, curtiduría y químicos orgánicos.⁴⁹ En más del 50 por ciento de los pacientes tratados con ciclofosfamida por cáncer u otras enfermedades graves se desarrolla cáncer después de cistitis inducida por ciclofosfamida. Otro medicamento, la fenacetina, se asocia con cáncer de la pelvis renal y de la vejiga.⁵⁰ Los edulcorantes artificiales (v.gr., ciclamatos o sacarina) han sido estudiados por la posibilidad de que causen cáncer de vejiga, pero no se ha demostrado un mayor riesgo en los humanos. En algunas partes del mundo, como el Medio Oriente, una gran proporción de los cánceres de vejiga se asocian a esquistosomiasis crónica.

CANCER DE LA SANGRE Y LOS ORGANOS LINFATICOS

La radiación ionizante puede inducir todas las formas importantes de leucemia, excepto las leucemias linfocíticas crónicas.⁷ Los estudios previos proporcionaron evidencias a favor y en contra de la asociación entre la radiación electromagnética y el riesgo de leucemia, y las evidencias actuales no apoyan esta relación.⁵¹ Se ha notificado una alta incidencia de leucemia aguda no linfocítica en trabajadores expuestos a benceno y en pacientes tratados con agentes alquilantes (melfalán, ciclofosfamida, clorambucil y nitrosoureas) o epipodofilotoxinas.⁵² En varios estudios extensos el riesgo acumulado de leucemia a los 10 años de seguimiento fue de alrededor del 5 por ciento, y el efecto leucemogénico de estos medicamentos disminuyó durante los seguimientos prolongados. En la práctica clínica es necesario sopesar el riesgo de leucemia contra el beneficio del tratamiento. Deben buscarse alternativas de tratamiento no leucemogénicas, los antimetabolitos como la citarabina, el fluorouracilo y el metotrexate no han demostrado ser carcinógenos. Los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea tienen mayor riesgo de nuevos cánceres sólidos que la población general. El riesgo es 8 veces mayor que lo esperado para los que sobreviven 10 o más años después del trasplante.⁵³

La infección con HTLV-1 se ha asociado con el desarrollo de una forma agresiva de leucemia, la leucemia/linfoma de células T del adulto. Esta enfermedad tiene una distribución geográfica poco común, predominando sobre todo en parte de Japón y el Caribe. Se han notificado también brotes espaciales y temporales de leucemia y enfermedad de Hodgkin, pero no se ha detectado un agente etiológico, y quizá el acúmulo de casos puede deberse al azar. El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) ha sido identificado como la causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Los pacientes con SIDA tienen mayor riesgo de sarcoma de Kaposi, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (LNH) y otros cánceres.⁴

En años recientes la incidencia de LNH ha aumentado en adolescentes y adultos. Las inmunodeficiencias, tanto heredadas como adquiridas, parecen asociarse con mayor riesgo de LNH.

Los receptores de órgano transplantado tienen un alto riesgo de desarrollar linfoma no Hodgkin.⁴ Estas neoplasias se presentan varias semanas después del trasplante de riñón o corazón y, por tanto, son diferentes a casi todas las demás neoplasias que se originan muchos años después de la exposición a los agentes cancerígenos. Los linfomas relacionados con los trasplantes tienen predilección por el sistema nervioso central. Se ha pensado que el tratamiento con agentes inmunosupresores como la azatioprina y

la ciclosporina constituye un factor de riesgo en receptores de trasplantes, aunque es probable que las células transplantadas también ejerzan influencia cancerígena. El VEG se ha relacionado con cáncer nasofaríngeo, linfoma de Burkitt, LNH y enfermedad de Hodgkin.⁵⁴

OTROS TIPOS DE CANCER

La radiación ionizante se ha reconocido como un carcinógeno humano desde hace casi un siglo. El 3 por ciento de todos los cánceres pueden atribuirse a la radiación, y la mayoría resultan de exposición ambiental, más que ocupacional. La radiación puede inducir tumores cerebrales, cáncer de piel y tiroides y sarcomas de huesos y tejidos blandos.⁷ En ocasiones se desarrolla cáncer de la piel del escroto en trabajadores expuestos a hollín y aceite mineral. Se ha estudiado la exposición a químicos y virus como agentes etiológicos en los tumores cerebrales, enfermedad de Hodgkin y mieloma múltiple, pero los resultados no han sido concluyentes. Aunque varios reportes han sugerido una asociación entre la radiación electromagnética y la leucemia y el cáncer cerebral, estudios más definitivos no demostraron evidencia de esta relación.⁵¹ Los estudios han examinado también el papel de los herbicidas y desfoliantes, incluyendo el Agente Naranja, que se usó mucho en la guerra de Vietnam. El agente naranja contiene dioxinas, que son potentes carcinógenos en animales, aunque no existen evidencias definitivas que sugieran un riesgo aumentado de cáncer entre los veteranos de Vietnam.⁵⁵ Se ha reportado un exceso de sarcoma de tejidos blandos y de LNH en trabajadores expuestos a dioxinas, ya sea en su manufactura o por su uso en granjas durante periodos prolongados.⁴

Factores hereditarios que predisponen al cáncer

Hasta hace poco, los factores hereditarios habían recibido poca atención en los estudios epidemiológicos sobre el cáncer. El interés en la influencia genética surgió al comprender las alteraciones genéticas que son responsables del proceso de transformación de una célula normal en neoplásica.⁵⁶ La lesión básica del cáncer está causada por la pérdida del control genético normal de los procesos celulares. A nivel molecular, el cáncer es un trastorno de genes, en especial de oncogenes y de genes supresores de tumores. Entre los 50,000 genes del genoma humano, solo una pequeña fracción parece ser esencial en el desarrollo del cáncer. Las alteraciones genéticas pueden causar desregulación de la replicación celular, de la reparación del ADN, de la apoptosis y de la vigilancia inmunológica contra las células tumorales. Los rasgos heredados pueden interactuar con carcinógenos ambientales. Por ejemplo, la luz solar aumenta el riesgo de cáncer en los celtas susceptibles y otras poblaciones de piel clara. Los pacientes con albinismo o xeroderma pigmentoso tienen un defecto en la capacidad de reparación del ADN dañado por luz UV, y desarrollan múltiples cánceres de piel en las áreas expuestas. Los estudios epidemiológicos pueden ayudar a definir las influencias tanto de los carcinógenos ambientales como de los factores del huésped en el desarrollo del cáncer.⁵⁷

Se han identificado factores hereditarios en el desarrollo del cáncer a través de estudios de familias. Casi todos los tipos de cáncer tienden a agregarse en la misma familia. Los familiares cercanos de un paciente con cáncer tienen mayor riesgo del mismo tipo de cáncer y quizá de otros tipos. El aumento en el

porcentaje de cáncer específico suele ser del orden de dos a tres veces el esperado para la edad y sexo. Sin embargo, las mutaciones de línea germinal (heredadas) en algunos genes relacionados al cáncer pueden aumentar la posibilidad de desarrollo de cáncer hasta casi el 100 por ciento. Estos potentes oncogenes son raros en la población, pero sirven como importantes modelos para los estudios de carcinogénesis.⁵⁸

Un paradigma de los cánceres hereditarios en los humanos es el retinoblastoma. Alrededor de una tercera parte de este tumor de la infancia ocurre con un patrón de herencia autosómico dominante con alta penetrancia. Los portadores del gen del retinoblastoma (*RB1*) tienen más de 10,000 veces el riesgo de sufrir el tumor que la población general, así como un aumento importante en el riesgo de otros cánceres secundarios (sarcomas, melanoma y tumores cerebrales).⁵⁹ El gen *RB1* es supresor de tumores. La pérdida o inactivación de ambos alelos del gen abole su función supresora y ocasiona el desarrollo del tumor. En el retinoblastoma hereditario un alelo anormal se hereda de un padre. Sin embargo, el tumor ocular se desarrolla solo después de que el segundo alelo normal se ha inactivado por una mutación somática (adquirida) u otro mecanismo. Aunque las mutaciones hereditarias en el gen *RB1* son raras, las mutaciones adquiridas (somáticas) en el gen participan en la génesis de muchas formas de cáncer, incluyendo el carcinoma de mama, pulmón y de otros sitios. La proteína *RB1* interactúa con los factores de transcripción y las ciclinas que regulan la progresión a través del ciclo celular. El gen *RB1* se inactiva también por la unión con proteínas transformadoras de varios virus oncogénicos. Esta interacción proteína-proteína constituye uno de los mecanismos moleculares de la oncogénesis de los virus.

Más de 100 enfermedades genéticas se asocian con alto riesgo de cáncer [ver tabla 2].⁵⁸ La neoplasia es la primera manifestación de algunos oncogenes, como el gen del retinoblastoma. Con frecuencia es posible identificar a los portadores de estos genes por el antecedente familiar del mismo tipo de cáncer en varios familiares afectados a edades sorprendentemente tempranas. En otros padecimientos genéticos, como la neurofibromatosis, el cáncer es una manifestación menos frecuente de la enfermedad subyacente. El hallazgo de un padecimiento genético que predisponga debe alertar al médico para tratar de diagnosticar cánceres asociados durante la vigilancia periódica.

***Tabla 2* Cánceres y síndromes hereditarios comunes debidos a mutaciones de línea germinal en genes predisponentes**

Gen	Tipo	Locus	Neoplasias y síndromes familiares
BRCA1	Supresor de tumores	17q	Cáncer de mama y ovario hereditarios
BRCA2	Supresor de tumores	13q	Cáncer de mama y ovario hereditarios
hMSH2	Reparación defectuosa	2p	Cáncer colónico hereditario sin poliposis (también endometrio, cerebro, vías urinarias, otros)
hMLH1	Reparación defectuosa	3p	Cáncer colónico hereditario sin poliposis (también endometrio, cerebro, vías urinarias, otros)
hPMS1	Reparación defectuosa	2q	Cáncer colónico hereditario sin poliposis (también endometrio, cerebro, vías urinarias, otros)
hPMS2	Reparación defectuosa	7p	Cáncer colónico hereditario sin poliposis (también endometrio, cerebro, vías urinarias, otros)
NF1	Supresor de tumores	17q	Neurofibromatosis-1 (neurofibroma, sarcoma)
NF2	Supresor de tumores	22q	Neurofibromatosis-2 (neurinoma acústico, cerebro)
RB1	Supresor de tumores	13q	Retinoblastoma hereditario y otros cánceres secundarios
APC	Supresor de tumores	5q	Poliposis adenomatosa colónica (colon, cerebro)
p53	Supresor de tumores	17p	Síndrome de Li-Fraumeni (sarcoma, mama, cerebro, leucemia)
MEN1	Supresor de tumores	11q	Neoplasia endócrina múltiple tipo I (hipófisis, paratiroides, páncreas)
MEN2A	Oncogén	10q	Neoplasia endócrina múltiple tipo II A/B (tiroides, paratiroides, feocromocitoma)
WT1	Supresor de tumores	11p	Tumor hereditario de Wilms
VHL	Supresor de tumores	3p	Síndrome de Von-Hippel-Lindau (hemangioblas- toma, carcinoma de células renales)
TSC1	Supresor de tumores	9q	Esclerosis tuberosa 2 (rinón, cerebro)
TSC2	Supresor de tumores	16p	Esclerosis tuberosa 2 (rinón, cerebro)
CDKN2	Supresor de tumores	9p	Melanoma hereditario

ATM	Reparación de ADN	11q	Ataxia-telangiectasia (mama en heterocigotos, linfoma en homocigotos)
PTEN	Supresor de tumores	10q	Enfermedad de Cowden (mama, tiroides, piel)

El cáncer de colon y recto tiende a desarrollarse en ciertas familias. En el padecimiento hereditario dominante poliposis adenomatosa colónica (APC, por sus siglas en inglés, n. del t.) aparecen pólipos colónicos durante la adolescencia y el riesgo durante la vida de cáncer de colon es de casi 100 por ciento. El gen supresor de tumores *APC* se aisló en 1991, y demostró constituir una mutación heredada en todas las familias con poliposis. Por el contrario, el cáncer familiar de colon sin poliposis parece ser causado por mutaciones de línea germinal en uno de los genes de reparación del ADN *MSH2*, *MLH1*, *PMS1* o *PMS2*.⁶⁰ Su fenotipo consiste en cáncer de colon y recto hereditario sin poliposis, que es responsable del 5 al 10 por ciento de los casos de cáncer de colon y recto en los Estados Unidos.⁶¹

La historia familiar de cáncer de mama es uno de los factores de riesgo más importantes para esta neoplasia, en especial en mujeres con varios familiares con enfermedad bilateral premenopáusica. El cáncer de mama hereditario es responsable de alrededor del 5 por ciento de todos los cánceres de mama en los Estados Unidos. Datos recientes han identificado por lo menos cinco genes que predisponen al cáncer de mama hereditario. Desde el punto de vista clínico el más importante parece ser el gen *BRCA1*, que ha sido localizado en el cromosoma 17q.⁶² Un segundo gen, el *BRCA2*, ha sido encontrado en el cromosoma 13q.⁶³ El *BRCA1* y *BRCA2* causan la mayoría de los cánceres hereditarios en las mujeres jóvenes, además las portadoras también tienen riesgo de cáncer de ovario a edad temprana. Las mujeres que portan la mutación *BRCA1* tienen un 50 a 85 por ciento de probabilidad de desarrollar cáncer de mama para los 70 años, y su riesgo de cáncer de ovario es de 20 a 50 por ciento.⁶⁴ Las cifras correspondientes para cáncer de mama y ovario asociados con mutaciones del *BRCA2* parecen menores. La frecuencia de mutaciones heredadas de *BRCA1* y *BRCA2* varían mucho entre las poblaciones, y pueden ser mayores entre judíos Ashkenazic, en los que el 2 por ciento de la población porta mutaciones *BRCA1* o *BRCA2*.⁶⁴

Los genes asociados a cáncer de mama también incluyen al gen de la ataxia-telangiectasia (*ATM*), localizado en el cromosoma 11q. La ataxia-telangiectasia es un padecimiento autosómico recesivo poco frecuente en el que los homocigotos desarrollan trastornos neurológicos, neoplásicos y de otros tipos en la infancia. Además, se ha reportado que las mujeres con un alelo *ATM* mutante tienen cinco veces mayor riesgo de cáncer de mama. Otro gen de susceptibilidad para cáncer de mama es el gen supresor de tumores *p53*, el defecto hereditario en la mayoría de las familias con síndrome de Li-Fraumeni de herencia dominante. El gen *PTEN*, que se asocia con la enfermedad de Cowden, también confiere un riesgo alto de tumores de mama benignos y malignos, así como de cerebro, próstata y tiroides.⁶⁵

El cáncer de próstata tiene un componente hereditario, y los familiares varones de pacientes con este tipo de cáncer tienen un aumento en el riesgo del doble. El cáncer de próstata hereditario, que ocurre en 5 a 10 por ciento de los casos, se asocia principalmente con enfermedad de inicio temprano. Recientemente se encontró un locus de mayor susceptibilidad para el cáncer hereditario de próstata en el cromosoma 1, pero el gen no ha sido clonado aún.⁶⁶

La propensión hereditaria participa también en otras formas comunes de cánceres humanos, incluyendo tumores endócrinos y de cerebro, cáncer de piel, de riñón, melanoma y neoplasias hematológicas. Las formas familiares de estos cánceres son responsables de una pequeña fracción de casos incidentales. Sin embargo, dentro de las familias afectadas el gen del cáncer heredado es una influencia oncogénica especialmente potente que puede originar cáncer en varios familiares. Además, la historia familiar constituye un factor de riesgo para el cáncer de pulmón y de vejiga, que son causados sobre todo por el tabaco y otros carcinógenos ambientales. Estudios recientes sugieren que los rasgos genéticos pueden influir en el metabolismo de los carcinógenos derivados del uso del tabaco. Muchos de estos carcinógenos sufren activación metabólica, en especial a través de vías que incluyen isoenzimas del citocromo P₄₅₀, o desactivación a través de la glutación transferasa y otras enzimas.⁶⁷ Además, existen diferencias individuales en la capacidad para acetilar químicos, como las aminas aromáticas, y los individuos con el fenotipo de acetilador lento pueden tener mayor propensión a sufrir cáncer de vejiga que los acetiladores rápidos.

Antes que los cánceres familiares se atribuyan a susceptibilidad genética deben excluirse la asociación fortuita y la exposición compartida a carcinógenos ambientales. La predisposición hereditaria puede identificarse por la detección de marcadores de laboratorio de la propensión del huésped y por estudios de segregación y análisis de asociación en el pedigree. Con la cada vez mayor identificación de los genes de propensión al cáncer, la prueba genética en los individuos se volverá más frecuente. El análisis del gen *RB1* se ha usado durante una década para detectar portadores entre miembros de familias con retinoblastoma. En las familias afectadas, la vigilancia de los recién nacidos para detectar el cáncer en forma temprana puede disminuir la pérdida de la visión. Al encontrarse los genes responsables de cánceres más comunes los aspectos éticos y sociales se han vuelto más complejos. Debe tenerse cuidado al evaluar los costos y beneficios de las pruebas genéticas.⁶⁸

Escrutinio y detección temprana del cáncer

Se ha dado gran atención a las recomendaciones de la Sociedad de Cancerología, el Instituto Nacional contra el Cáncer y la Fuerza de Servicios Preventivos de los Estados Unidos, para prevenir y detectar el cáncer en etapa temprana. Estas recomendaciones están dirigidas principalmente a los pacientes con un riesgo promedio. No se aplican a pacientes sintomáticos, cuyo manejo deberá basarse en los criterios habituales de la práctica médica. Los pacientes considerados como de alto riesgo por la historia familiar o exposición ambiental deben solicitar las recomendaciones del médico para establecer un programa de detección temprana adecuado.

Los datos sobre los costos, riesgos y beneficios del escrutinio del cáncer en la población general aún son incompletos. Se han realizado pocos estudios aleatorios y extensos sobre cánceres específicos, como el cáncer de mama. Estos estudios han encontrado que la mamografía periódica reduce la mortalidad por cáncer de mama en un 25 a 30 por ciento entre las mujeres de 50 a 70 años de edad. Existen pocos datos e inciertos para mujeres más jóvenes o ancianas. Para que sea útil, una prueba de escrutinio debe detectar cánceres preclínicos que sea menos probable que sean mortales después del tratamiento que si se les permite evolucionar hasta el punto de su detección clínica habitual. Las pruebas de escrutinio falsas positivas causan investigaciones o tratamientos innecesarios para tumores indolentes, con costos médicos, psicológicos y financieros.⁶⁹ La identificación de personas con alto riesgo por medio de la evaluación del riesgo, incluyendo pruebas genéticas, permitirá dirigir mejor el escrutinio del cáncer hacia las personas susceptibles.

La Sociedad Americana del Cáncer ha realizado recomendaciones específicas para la detección temprana de los carcinomas asintomáticos de colon y recto, cervix y otros órganos pélvicos, mama y próstata [ver *tabla 3*]. Sin embargo, debido a la falta de evidencias de beneficios al realizar escrutinio para el cáncer de pulmón, no recomienda la práctica periódica de radiografía de tórax y citología de esputo. El APE se usa cada vez más para la detección del cáncer de próstata. Sus niveles séricos correlacionan con el estadio clínico y el volumen del tumor dentro de la glándula.⁷⁰ Aunque el escrutinio con APE se usa en forma muy frecuente, persiste controversia sobre si reduce la mortalidad por este tipo de cáncer. La prueba puede detectar tumores sin consecuencia médica y provocar tratamientos y morbilidad innecesaria. En la actualidad se realizan estudios para determinar los beneficios de varios métodos de detección de cáncer de próstata.

Tabla 3 Recomendaciones de la Sociedad Americana contra el Cáncer para la detección temprana de neoplasias

Tejido	Prueba o procedimiento	Sexo	Edad (años)	Frecuencia
Mama	Autoexamen de mama	Femenino	≥ 20	Mensual
	Examen físico de mama	Femenino	20-40	Cada 3 años
			≥ 40	Anual
	Mamografía	Femenino	≥ 40	Anual
Colon*	Prueba de sangre oculta en heces más	Masculino, femenino	≥ 50	Anual
	Sigmoidoscopia flexible y EDR	Masculino, femenino	≥ 50	Cada 5 años
	o Colonoscopia más EDR	Masculino, femenino	≥ 50	Cada 10 años
	o Enema de bario con doble contraste más EDR	Masculino, femenino	≥ 50	Cada 10 años
Cérvix	Prueba de Papanicolaou Examen pélvico	Femenino	Todas las mujeres que hayan iniciado vida sexual activa o tengan 18 años deben someterse a una prueba anual de Papanicolaou y examen pélvico. Después de que una mujer tenga tres o más exámenes de Papanicolaou consecutivos normales, la prueba puede realizarse con menos frecuencia, a discreción del médico	
Endometrio	Muestra de tejido endometrial	Femenino	Mujeres con riesgo alto en la época de la menopausia	Al llegar la menopausia y después a discreción del médico
Próstata	APE	Masculino	≥ 50	Anual
	Examen digital de próstata	Masculino	≥ 50	Anual
Piel	Piel	Masculino, femenino	20-40 ≥ 40	Cada 3 años Anual
General	Orientación sobre salud y revisión para cáncer	Masculino, femenino	20-40 ≥ 40	Cada 3 años Anual

Estas recomendaciones son para individuos con riesgo estándar. Los pacientes con historia familiar u otros factores que indiquen un riesgo elevado deben consultar a su médico en forma específica.
EDR- examen digital del recto APE- antígeno prostático específico
Fuente: *American Cancer Society*

Es de esperarse que los lineamientos actuales evolucionen en función de los nuevos conocimientos y adelantos tecnológicos. Por ejemplo, la calidad técnica de las mamografías y su interpretación son factores críticos para su utilidad. La detección de cáncer por mamografía es problemática en el tejido mamario más denso de las mujeres más jóvenes, en las que la velocidad de crecimiento tumoral es más rápida. Después de analizar las mismas evidencias de estudios mamográficos aleatorios, los comités de expertos han llegado a diferentes conclusiones sobre el escrutinio mamográfico de rutina en mujeres asintomáticas de 40 a 49 años de edad. La Sociedad Americana contra el Cáncer, el Instituto Nacional contra el Cáncer y otros grupos de los EUA han recomendado realizar mamografía anual en las mujeres a partir de los 40 años, pero el Panel de Consenso del NCI no apoya esta conducta.⁷¹

Los clínicos pueden ayudar a prevenir y detectar el cáncer en fases tempranas. Las neoplasias ambientales pueden prevenirse aconsejando a los pacientes para evitar el uso del tabaco, la exposición a asbesto y la exposición innecesaria a radiación ionizante. Una historia médica y familiar breve puede revelar una predisposición no habitual al cáncer y la necesidad de una vigilancia médica más estrecha. Durante el examen físico, la atención a los signos de cáncer temprano puede dar oportunidad a un tratamiento curativo.

Bibliografía

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al: Cancer statistics 1998. *CA Cancer J Clin* 48:6, 1998 [PMID 9449931]
2. Cole P, Rodu B: Declining cancer mortality in the United States. *Cancer* 78: 2045, 1996 [PMID 8918396]
3. Doll R, Peto R: The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 66:1191, 1981 [PMID 7017215]
4. Schottenfeld D, Fraumeni J Jr: *Cancer Epidemiology and Prevention*. Oxford University Press, New York, 1996
5. Willett W: *Nutritional Epidemiology*. Oxford University Press, New York, 1990
6. Kelsey J, Whittemore A, Evans A, et al: *Methods in Observational Epidemiology*. Oxford University Press, New York, 1996

7. Boice J Jr, Lubin J: Occupational and environmental radiation and cancer. *Cancer Causes Control* 8:309, 1997
8. Kew M: Hepatitis B and C viruses and hepatocellular carcinoma. *Clin Lab Med* 16:395, 1996
9. Rothman N, Stewart W, Schulte P: Incorporating biomarkers into cancer epidemiology: a matrix of biomarkers and study design categories. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 4:301, 1995
10. Shields P, Harris C: Molecular epidemiology of the genetics of environmental cancer. *JAMA* 266:681, 1991 [PMID 2072479]
11. Peto R, Lopez A, Boreham J, et al: Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 339:1268, 1992 [PMID 1349675]
12. Harvard Report on Cancer Prevention. Smoking. *Cancer Causes Control* 7:S5, 1996
13. US Department of Health, Education, and Welfare. Smoking and Health: A Report of the Surgeon General. Washington, DC, Government Printing Office, DHEW Publication No 79-5006 (PHS), 1979
14. Cinciripini P, Hecht S, Henningfield J, et al: Tobacco addiction: implications for treatment and cancer prevention. *J Natl Cancer Inst* 89:1852, 1997 [PMID 9414173]
15. Kessler D, Barnett P, Witt A, et al: The legal and scientific basis for the FDA's assertion of jurisdiction over cigarettes and smokeless tobacco. *JAMA* 277:405, 1997 [PMID 9010173]
16. US Department of Health and Human Services: Smoking cessation (Clinical Practice Guideline No. 18). US Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, Washington, DC, 1996
17. Cigarette smoking among adults-United States, 1994. *MMWR* 45:588, 1996
18. Rigotti N, DiFranza J, Chang Y, et al: The effect of enforcing tobacco-sales laws on adolescents' access to tobacco and smoking behavior. *N Engl J Med* 337:1044, 1997 [PMID 9321533]
19. Glantz S, Fox B, Lightwood J: Tobacco litigation: issues for public health and public policy. *JAMA* 277:751, 1997 [PMID 9042849]
20. Mossman B, Kamp D, Weitzman S: Mechanisms of carcinogenesis and clinical features of asbestos-related cancers. *Cancer Invest* 14:466, 1996 [PMID 8816862]

21. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al: Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 334:1150, 1996 [PMID 8602180]
22. Parkin D, Laara E, Muir C: Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 41:184, 1988 [PMID 3338870]
23. Howson C, Hiyama T, Wynder E: The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 8:1, 1986 [PMID 3533579]
24. Wynder E, Fujita Y, Harris R: Comparative epidemiology of cancer between the United States and Japan. *Cancer* 67:746, 1991 [PMID 1985768]
25. Willett W, Stampfer M, Colditz G, et al: Relation of meat, fat and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 323:1664, 1990 [PMID 2172820]
26. Howe G, Aronson K, Benito E, et al: The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control* 8:215, 1997 [PMID 9134246]
27. Havas S, Heimendinger J, Damron D, et al: 5 A Day for better health: nine community research projects to increase fruit and vegetable consumption. *Public Health Rep* 110:68, 1995
28. Guidelines on diet, nutrition, and cancer prevention: reducing risk of cancer with healthy food choices and physical activity. The American Cancer Society 1996 Advisory Committee on Diet, Nutrition, and Cancer Prevention. *CA Cancer J Clin* 46:325, 1996
29. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al: Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 48:3282, 1988 [PMID 3365707]
30. Gammon M, Schoenberg J, Ahsan H, et al: Tobacco, alcohol and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 89: 1277, 1997 [PMID 9293918]
31. Muscat J, Stellman S, Hoffman D, et al: Smoking and pancreatic cancer in men and women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 6:15, 1997
32. Everhart J, Wright D: Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer: a meta-analysis. *JAMA* 273:1605, 1995 [PMID 7745774]
33. Parkin D, Whelan SC, Ferlay J, et al: *Cancer Incidence in Five Continents, Vol VII*. International Agency for Research on Cancer, Lyons, France, 1997

34. Boice JD Jr, Fraumeni JF Jr: Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance. Raven Press, New York, 1984
35. Brinton L, Daling J, Liff J, et al: Oral contraceptives and breast cancer risk among younger women. *J Natl Cancer Inst* 87:827, 1995 [PMID 7791232]
36. Colditz G, Hankinson S, Hunter D, et al: The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 332:1589, 1995 [PMID 7753136]
37. Thune I, Brenn T, Lund E, et al: Physical activity and the risk for breast cancer. *N Engl J Med* 336:1269, 1997 [PMID 9113929]
38. Longnecker M, Newcomb P, Mittendorf R, et al: Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 87:923, 1995 [PMID 7666482]
39. Hunter D, Spiegelman D, Adami H-O, et al: Cohort studies of fat intake and the risk for breast cancer: a pooled analysis. *N Engl J Med* 334:356, 1996 [PMID 8538706]
40. Trentham-Dietz A, Newcomb P, Storer B, et al: Body size and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 145:1011, 1997 [PMID 9169910]
41. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al: Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 337:1641, 1997 [PMID 9385122]
42. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J, et al: Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 case-control studies. *Am J Epidemiol* 136:1184, 1992 [PMID 1476141]
43. Zur Hausen H: Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types. *Curr Top Microbiol Immunol* 186:131, 1994
44. Ho G, Burk R, Klein S, et al: Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 87:1365, 1995 [PMID 7658497]
45. Franco E: Cancer causes revisited: human papillomavirus and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 87:779, 1995
46. Moller H, Skakkebaek N, Miller H: Risks of testicular cancer and cryptorchidism in relation to socioeconomic status and related factors: case-control studies in Denmark. *Int J Cancer* 66:287, 1996 [PMID 8621244]
47. Haas G, Sakr W: Epidemiology of prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 47:273, 1997. [PMID 9314822]

48. Whittemore A, Kolonel L, Wu A, et al:
49. Ross R, Jones P, Yu M: Bladder cancer epidemiology and pathogenesis. *Semin Oncol* 23:536, 1996
50. Piper J, Tonascia J, Matanoski G: Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med* 313:252, 1985
51. Linet M, Hatch E, Kleinerman R, et al: Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 337:1, 1997 [PMID 9203424]
52. Pui C, Ribero R, Hancock M, et al: Acute myeloid leukemia for children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 325:1682, 1991 [PMID 1944468]
53. Curtis R, Rowlings P, Deeg H, et al: Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 336:897, 1997 [PMID 9070469]
54. Evans A, Mueller N: Viruses and cancer. *Ann Epidemiol* 1:71, 1990 [PMID 1669491]
55. Dalager N, Kang H, Burt V, et al: Non-Hodgkin's lymphoma among Vietnam veterans. *J Occup Med* 33:774, 1991 [PMID 1890487]
56. Pitot H: The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer* 72:962, 1993
57. Perera F: Molecular epidemiology; insights into cancer susceptibility, risk assessment, and prevention. *J Natl Cancer Inst* 88:496, 1996
58. Fearon E: Human cancer syndromes: clues to the origin and nature of cancer. *Science* 278:1043, 1997
59. Wong F, Boice J, Abramson D, et al: Cancer incidence after retinoblastom: radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 278:1262, 1997 [PMID 9333268]
60. Marra G, Boland C: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 87:1114, 1995 [PMID 7674315]
61. Lynch H, Smyrk T, Watson P, et al: Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 104:1535, 1993 [PMID 8482467]
62. Miki Y, Swenson J, Shattuck-Eidens D, et al: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266:66, 1994 [PMID 7545954]

63. Rebbeck T, Couch F, Kant J, et al: Genetic heterogeneity in hereditary breast cancer: role of *BRCA1* and *BRCA2*. *Am J Hum Genet* 59:547, 1996 [PMID 8751855]
64. Struewing J, Hartge P, Wacholder S, et al: The risk of cancer associated with specific mutations of *BRCA1* and *BRCA2* among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 336: 1401, 1997 [PMID 9145676]
65. Liaw D, Marsh D, Li J, et al: Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet* 16:64, 1997 [PMID 9140396]
66. Smith J, Freije D, Carpten J, et al: Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 274:1371, 1996 [PMID 8910276]
67. Caporaso N, Landi M, Vineis P: Relevance of metabolic polymorphisms to human carcinogenesis: evaluation of epidemiologic evidence. *Pharmacogenetics* 1:4, 1991 [PMID 1844821]
68. Ponder B: Genetic testing for cancer risk. *Science* 278:1050, 1997
69. Smith R: Screening fundamentals. *Monogr Natl Cancer Inst* 22:15, 1997
70. Brawer M: How to use prostate specific antigen in the early detection or screening for prostate carcinoma. *CA Cancer J Clin* 45:148, 1995
71. Leitch A, Dodd G, Costanza M, et al: American Cancer Society guidelines for the early detection of breast cancer: update 1997. *CA Cancer J Clin* 47:150, 1997 [PMID 9152172]