

EPIDEMIOLOGÍA DEL CANCER

JTP Médica Patóloga Marcela Farroni. Cátedra de Anatomía y Fisiología Patológicas. Facultad de Ciencias Médicas. UNR.

AÑO 2012

“El propósito de esta recopilación de textos es lograr una aproximación al carácter histórico y social, de una problemática de la salud como es el Cáncer, de alto impacto poblacional por su prevalencia y alto impacto subjetivo, por la “fatalidad” que su diagnóstico traía aparejado en el pasado y que permanece en el imaginario colectivo.

Comencemos aclarando el concepto”:

Cáncer es un nombre es un nombre genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo, también se habla de “tumores malignos” o “neoplasias malignas”. Una de las características del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, proceso conocido como metástasis. Las metástasis son la principal causa de muerte por cáncer.

El cáncer es una de las principales causa de muerte en todo el mundo en el 2008 causó 7,6 millones de defunciones (aproximadamente un 13% del total)¹

“Los datos epidemiológicos que provienen de EEUU difieren a los del resto del mundo”

El estudio de los patrones de cáncer en las poblaciones puede contribuir sustancialmente al reconocimiento sobre sus los orígenes del cáncer.

Así pues conocimientos importantes en la etiología del cáncer pueden obtenerse de estudios epidemiológicos que relacionan un ambiente particular, herencia, e influencias culturales con la aparición de neoplasias malignas. Además ciertas enfermedades asociadas con riesgo aumentado de desarrollar cáncer pueden proporcionar datos sobre su patogenia.

En cierta forma la probabilidad individual de desarrollar un cáncer viene expresada por la incidencia nacional y las tasas de mortalidad. Por ejemplo los habitantes de EEUU tienen probabilidades 1 entre 5 de morir por cáncer. Se estima que hubo aproximadamente 556 000 muertes por cáncer en el 2003 que representan el 23 % de las muertes totales, una frecuencia sobrepasada solamente por la muerte por enfermedades cardiovasculares. Estos datos no incluyen el millón adicional de cánceres cutáneos no melanomas, en su mayor parte curables, ni los 100 000 casos de carcinoma in situ, en gran parte del cuello uterino, aunque también de mama.

Los tumores más frecuentes en los hombres son los de próstata, pulmón y colorrectales. En las mujeres los más frecuentes son los de mama, pulmón y colorrectales. Los cánceres del pulmón, de próstata, de mama y colon/recto constituyen más del 50 % de los diagnósticos y muertes por cáncer en la población estadounidense.

Las tasas de muerte ajustada por edad para la mayoría de los cánceres ha cambiado significativamente con los años.

En los últimos 50 años, la tasa global de mortalidad por cáncer ajustada por edad (número de muerte por 100.000 habitantes) ha aumentado significativamente en los hombres, mientras ha caído ligeramente en las mujeres. El aumento en los hombres puede atribuirse al cáncer de pulmón. La mejoría en las mujeres se atribuye, fundamentalmente a una disminución significativa en las tasas de muerte por cáncer útero, estómago, hígado y, lo que es más notable, cáncer de cuello de útero, una de las formas más frecuentes de neoplasia maligna en las mujeres. La tendencia a la baja en las muertes por cánceres de estómago se ha atribuido a la disminución en algunos carcinógenos de la dieta, como consecuencia de una mejor conservación de los alimentos o cambios en los hábitos dietéticos. (“Relacionado probablemente a un diagnóstico precoz y un mayor número de curaciones posibles gracias a las citologías cervicovaginales- Papanicolaou, controles médicos periódicos y la mejoría en las condiciones de vida de la población de EEUU a través de los años” Es notable el aumento alarmante de muertes por carcinomas de pulmón en ambos sexos. En las mujeres los carcinomas de mama ocurren aproximadamente 2,5 veces más a menudo que los de pulmón.

¹ OMS. Nota descriptiva N° 297. Centro de Prensa

Sin embargo, debido a la gran diferencias en las tasas de curación de estos dos cánceres, el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por canceres en las mujeres.²

“El cáncer de cuello de útero en el mundo no obstante mantiene su prevalencia”.

Respecto del cáncer cervical es un indicador de las inequidades en salud que persisten en las Américas. Se estima que anualmente se diagnostican 530000 nuevos episodios de cáncer cervical en el mundo, de los cuales más del 85% ocurren en países en desarrollo con una mortalidad cercana al 50%.

La vacuna contra el virus papiloma humano (VPH) es una importante oportunidad para reducir de forma significativa la carga de esta enfermedad en todo el mundo (prevención primaria). Un enfoque integral que complementa el uso de la vacuna contra el HPV (prevención primaria) con tamizaje poblacional para la detección temprana de lesiones (prevención secundaria) permitirá reducir significativamente la incidencia del cáncer cérvico-uterino (CCU) en la Argentina en las próximas décadas.

“El CCU constituye la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres en todo el mundo. Su incidencia mundial es de 530 000 casos por año. Del total de cánceres relacionados al HPV, el 94% afecta a mujeres; de éstas más del 85% vive en países no desarrollados. Según datos epidemiológicos y virológicos se estima que el HPV causa 100% de los casos de CCU, 90% de cáncer anal, 40% de los órganos genitales externos (vulva, vagina y pene) y al menos 12 % de los orofaríngeos.

Se observa mayor incidencia en África subshariana, Oceanía, América Latina, el Caribe, Sudeste y Centro Asiático.

De acuerdo con las estadísticas del Ministerio de Salud, en Argentina se diagnostican cada año aproximadamente 4000 casos nuevos de CCU y mueren aproximadamente 1800 mujeres a causa de la enfermedad. Su tasa de incidencia era, en 2008, de 17.5/100000 mujeres y la tasa de mortalidad, ajustada por edad, de 7.4 muertes /100000 mujeres (según estimas de la IARC, Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer)³

“ Al interior de nuestro país si desagregamos los datos obtenidos, observamos que la tasa de mortalidad por cáncer de cuello de útero es más alta en las provincias con mayor vulnerabilidad económica”

La tasa de mortalidad por cáncer de cuello de útero en la Argentina es superior en las provincias del Norte, cuyas tasas se ubican en 19 cada 100 000 en Formosa, en 16 cada 100 mil en Misiones y 15 cada 100 mil en Salta.⁴

“ No solo el cáncer del cuello de útero mantiene su prevalencia en el mundo sino el cáncer de estómago como vemos en los datos publicados por la OMS”

En el mundo los cánceres que más muertes producen cada año son: pulmonar, gástrico, hepático, colorrectal, mamario y cervicouterino.

Más del 70% de las defunciones por cáncer se registraron en países de ingresos bajos y medianos. Se prevé que el número de defunciones por cáncer siga aumentando en todo el mundo y supere los 13,1 millones en el 2030.

FACTORES DE RIESGO

Más del 30% de las defunciones por cáncer podrían evitarse modificando o evitando los principales factores de riesgo, tales como:

El consumo de tabaco

El exceso de peso o la obesidad (índice de masa corporal elevado)

² Robbins y Cotran *PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL* 7ª Edición. Capítulo Neoplasias.

³ *VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL HPV. ARGENTINA 2011.LINEAMIENTOS TÉCNICOS MANUAL DEL VACUNADOR. MINISTERIO DE SALUD. PRESIDENCIA DE LA NACION.*

⁴ “Las vacunas y los medicamentos”. Florencia Cendali. CIMENTOS..Educar en Salud.

La inactividad física.
Ingesta reducida de frutas y verduras.
El consumo de bebidas alcohólicas.
Las infecciones por HPV, VHB y VHC.
La contaminación del aire de las ciudades.
El humo generado en la vivienda por la quema de combustibles sólidos.⁵

FACTORES GEOGRÁFICOS Y AMBIENTALES

La tasa de mortalidad del cáncer de estómago en mujeres y hombres es siete a ocho veces mayor en Japón que en Estados Unidos. Por el contrario, la tasa de mortalidad del cáncer de pulmón es ligeramente superior al doble en Estados Unidos que en Japón, y en Bélgica es incluso mayor que en Estados Unidos. Las muertes por melanomas, son seis veces más frecuentes en Nueva Zelanda que en Islandia, lo que es atribuible, probablemente a diferencias en la exposición al sol.

Aunque no pueden descartarse la predisposición racial, por lo general se cree que la mayoría de las diferencias geográficas son consecuencia de las influencias ambientales.

Esto se observa mejor comparando las tasas de mortalidad en inmigrantes japoneses en Estados Unidos y en los japoneses nacidos en Estados Unidos de padres inmigrantes con las de residentes de mucho tiempo en ambos países.

Las tasas de mortalidad por cáncer en los inmigrantes japoneses de primera generación son intermedias entre las de los nativos residentes en Japón y los nativos, y las dos tasas se aproximan con cada generación sucesiva. Esto señala fuertemente hacia factores ambientales y culturales más que a una predisposición genética.

“Si nos detenemos en la información sobre el carcinoma gástrico observamos que es el segundo tumor maligno más común en el mundo”.

Su incidencia, sin embargo, varía en forma amplia, y es particularmente alta en países como Japón, Chile, Costa Rica, Colombia, China, Portugal, Rusia y Bulgaria mientras que resulta entre cuatro a siete veces menor en EEUU, Reino Unido, Canada, Australia, Nueva Zelanda, Francia y Suecia. Es más frecuente en los grupos económicos inferiores, y presenta una relación hombres mujeres alrededor 2: 1. La infección crónica por *Helicobacter Pylori* aumenta en general el riesgo de carcinoma gástrico en cinco o seis veces. La infección crónica causa gastritis crónica seguida por atrofia, metaplasia intestinal, displasia y carcinoma. Sin embargo la gran mayoría de los infectados por *Helicobacter Pylori* no desarrollan cáncer. Por lo tanto en la tumorigénesis deben participar otros factores.... Se sospecha que la dieta y ciertas prácticas culinarias se asocian con riesgo alto de carcinoma gástrico. La falta de refrigeración; el consumo de alimentos conservados, ahumados, encurtidos y salados; la contaminación del agua con nitratos y la escasez de frutas y verduras frescas son problemas comunes en las áreas de alto riesgo. El consumo de carcinógenos dietéticos como los derivados N-nitrosos y el benzopireno, parece tener una especial importancia. A la inversa la ingesta de vegetales de hojas verdes y frutos cítricos que contienen antioxidantes como el ácido ascórbico (vitamina C), el alfatocofero (Vitamina E) y el betacaroteno, guardan una relación negativa con la incidencia de cáncer. Sin embargo no se puede asumir un papel protector de cualquiera de estos nutrientes, puesto que la ingesta de alimentos frescos pudiera simplemente desplazar el consumo de alimento conservado.⁶

En las secciones bibliográficas se aborda la capacidad carcinógena de los rayos ultravioletas (UV) y de muchos fármacos. El asbesto, el cloruro de vinilo y la 2-naftilamina pueden servir de ejemplos de riesgos profesionales. Los datos de mortalidad indican que la mayoría de los individuos con sobrepeso en los EEUU tienen una tasa de mortalidad del 52% (hombres) y el 62% (mujeres) mayor debida al cáncer que la que tienen las personas más delgadas. Se ha estimado que el sobrepeso y la obesidad pueden ser responsables del 14 % de las muertes por cánceres en hombres y del 20 % en mujeres. El abuso de alcohol por sí solo aumenta el riesgo de carcinoma de la orofaringe (excluyendo los labios), laringe y esófago y, a causa de la cirrosis alcohólica, del hepatocarcinoma. El tabaquismo, particularmente el consumo de cigarrillos se ha implicado en el cáncer de boca, faringe, laringe, esófago, páncreas y vejiga, pero sobre todo es responsable del 90 % de las muertes por cáncer de pulmón. Se ha

⁵ OMS. Nota descriptiva N° 297. Centro de Prensa

⁶ Robbins y Cotran *PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL* 7ª Edición. Capítulo 17. Carcinoma Gástrico.

señalado que fumar cigarrillos es el factor ambiental aislado más importante que contribuye a la muerte prematura en EEUU. El alcohol y el tabaco juntos multiplican el peligro de desarrollar cáncer en el tracto aerodigestivo superior. El riesgo del cáncer de cuello uterino está ligado a la edad del primer contacto sexual y al número de parejas sexuales. Estas asociaciones señalan un posible papel causal para la transmisión venérea de infecciones víricas del cuello uterino.

EDAD

La mayoría de los carcinomas ocurren en los últimos años de vida (aproximadamente 55 años). El cáncer es la causa principal de muerte en las mujeres de 40 a 79 años de edad y en los hombres de 60 a 79 años. Es notable el aumento de mortalidad por cáncer en el grupo de edad de 60 a 79 años. La disminución de las muertes en el grupo de edad de más de 80 años refleja el menor número de individuos que llegan a esta edad. "Tendencia que será modificada por el aumento de la expectativa de vida". En Estados Unidos el cáncer es responsable de algo más del 10 % de todas las muertes en el grupo de los niños menores de 15 años y ocupa el segundo lugar después de los accidentes. La leucemia aguda y las neoplasias del sistema nervioso central son las responsables del 60 % de las muertes. Las neoplasias comunes de la lactancia y de la infancia incluyen el neuroblastoma, el tumor de Wilms, el retinoblastoma, las leucemias agudas y el rhabdomyosarcoma.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER

A pesar de la frecuencia baja, la evidencia actual indica que, en un gran número de tipos de cáncer, incluyendo las formas más habituales, existen no solamente influencias ambientales sino también predisposiciones hereditarias. Por ejemplo, en la mayoría de los casos, el cáncer de pulmón se relaciona claramente con el tabaquismo, aunque se ha demostrado que la mortalidad por este cáncer es cuatro veces mayor en los parientes no fumadores (padres y hermanos) de los pacientes con cáncer de pulmón que entre los parientes no fumadores de los controles (los efectos de fumar pasivamente pueden confundir los resultados).

La predisposición genética al cáncer puede dividirse en tres categorías:

Síndromes cancerosos heredados en forma autosómica dominante. La herencia de un único gen mutado aumenta mucho el riesgo de desarrollar un tumor. El patrón de herencia es autosómica dominante. Habitualmente, la mutación heredada es una mutación puntual que ocurre en un solo alelo de un gen supresor tumoral. El retinoblastoma de la infancia es el ejemplo más notable de esta categoría. Aproximadamente el 40 % de los retinoblastomas son hereditarios. Los portadores de una mutación del gen de supresión tumoral RB tienen un riesgo 10000 veces mayor de desarrollar retinoblastoma, habitualmente bilateral. También un riesgo muy aumentado de desarrollar un segundo cáncer, particularmente un sarcoma osteogénico.

Los individuos que heredan la mutación autosómica dominante del gen supresor tumoral de la poliposis adenomatosa del colon (APC) tienen, al nacimiento, o después, innumerables adenomas polipoideos del colon y prácticamente el 100% de los casos están condenados a desarrollar un carcinoma de colon antes de los 50 años.

Otros síndromes cancerosos autosómicos dominantes son el síndrome de Li-Fraumeni, que se produce por mutaciones del gen p53 en la línea germinal, los tipos 1 y 2 de neoplasia endócrina múltiple (MEN-1 y MEN-2), un trastorno producido por la inactivación de un gen de reparación de los malos emparejamientos de bases mismatch

Síndromes de reparación del DNA defectuoso. Por lo general estos trastornos tienen un patrón de herencia autosómico recesivo. Incluidos en este grupo están el xeroderma pigmentosum, la ataxia-telangiectasia y el síndrome de Bloom, todas ellas enfermedades raras caracterizadas por inestabilidad genética como consecuencia de los defectos en los genes de reparación del DNA. También se incluyen aquí el cáncer de colon no polipoideo hereditario (HNPCC), un trastorno autosómico dominante producido por inactivación de un gen de reparación de malos emparejamientos de bases en el DNA.

Cánceres Familiares. Se ha observado que prácticamente todos los tipos habituales de cánceres que ocurren esporádicamente, también afectan a formas familiares. Ejemplos de ello son los carcinomas de colon, mama, ovario y cerebro, así como los melanomas. Los rasgos que caracterizan los cánceres familiares incluyen la edad precoz de comienzo, los tumores que surgen en dos o más parientes próximos del caso problema y, a veces, tumores múltiples o bilaterales. Los cánceres familiares no se asocian con caracteres fenotípicos específicos, por

ejemplo los cánceres de colon no surgen de pólipos preexistentes. Es probable que la susceptibilidad familiar pueda depender de múltiples alelos de penetrancia baja, contribuyendo cada uno solamente a un pequeño aumento en el riesgo de desarrollo del tumor. Se ha estimado que del 10 al 20 % de las pacientes con cáncer de mama u ovario, tienen un pariente de primer o segundo grado con uno de estos tumores. Aunque se han identificado dos genes de susceptibilidad para el cáncer de mama, denominados BRCA1 y BRCA2, la mutación de dichos genes ocurre, en no más del 3 % de los cánceres de mama.

Una situación similar ocurre en los melanomas familiares, en los que se ha identificado una mutación del gen de supresión tumoral p16INK4a, sin embargo la mutación de este gen es responsable solamente de aproximadamente el 20% de los melanomas familiares, sugiriendo que otros factores están implicados en la predisposición familiar.

Interacciones entre factores genéticos y no genéticos. Generalmente, es difícil separar las bases hereditarias y adquiridas en un tumor porque estos factores a menudo interactúan estrechamente. La interacción entre los factores genéticos y no genéticos es especialmente compleja cuando el desarrollo del tumor depende de la interacción de múltiples genes contribuyentes. Las variaciones heredadas (polimorfismos) de enzimas que metabolizan los procarcinógenos a sus formas carcinógenas activas pueden influir en la susceptibilidad al cáncer. En este aspecto, son de interés los genes que codifican las enzimas del citocromo P450. El polimorfismo en uno de los loci de P450 confieren una susceptibilidad heredada para el cáncer de pulmón en los fumadores.

TRASTORNOS PREDISPONENTES NO HEREDITARIOS.

Como la replicación celular está implicada en la transformación neoplásica, las proliferaciones regenerativas, hiperplásicas y displásicas son un suelo fértil para el origen de un tumor maligno. Existe asociación bien definida entre ciertas formas de hiperplasia de endometrio y el carcinoma de endometrio, y entre la displasia del cuello uterino y el carcinoma del cuello uterino. La metaplasia y la displasia de la mucosa bronquial de los fumadores habituales son antecedentes ominosos del carcinoma broncogénico. Aproximadamente, el 80% de los carcinomas hepatocelulares surgen en hígados cirróticos, que se caracterizan por una regeneración parenquimatosa activa.

Inflamación crónica y cáncer. En 1863, Virchow propuso que el cáncer se desarrolla en sitios de inflamación crónica y, desde entonces, se han estudiado las relaciones potenciales entre cáncer e inflamación. Un ejemplo de esto es el aumento del riesgo de desarrollo de cáncer en pacientes afectados por diversas enfermedades inflamatorias crónicas del tracto gastrointestinal. Éstas incluyen la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la gastritis por *Helicobacter Pylori*, la hepatitis vírica y la pancreatitis crónica. Las reacciones inflamatorias crónicas pueden dar lugar a la producción de citocinas, que estimulan el crecimiento de células transformadas. En algunos casos, la inflamación crónica puede aumentar la dotación de células madres tisulares, que sufren los efectos de los mutágenos. La inflamación crónica también puede favorecer directamente la inestabilidad genómica en las células mediante la producción de formas de oxígeno reactivo (FOR), predisponiendo así a la transformación neoplásica. La expresión de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2), que convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas se induce por estímulos inflamatorios y aumenta en los cánceres de colon y otros tumores. El desarrollo de inhibidores de la COX-2 en el tratamiento del cáncer es un área de investigación activa y prometedora.

Procesos precancerosos. Algunos trastornos no neoplásicos –la gastritis atrófica crónica de la anemia perniciosa, la queratosis solar de la piel, la colitis ulcerosa crónica y la leucoplasia de la cavidad oral, la vulva y el pene- tienen una asociación tan bien definida con el cáncer que se han denominado procesos precancerosos. En la mayoría de estas lesiones no surgen neoplasias malignas pero persiste el término porque llama la atención sobre el riesgo aumentado. Ciertas formas de neoplasia benignas constituyen también procesos precancerosos. El adenoma vellosa del colon conforme aumenta de tamaño, desarrolla un cambio canceroso hasta en el 50 % de los casos⁷

⁷ Robbins y Cotran PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL 7ª Edición. Capítulo Neoplasias.

Estrategias de prevención

- Intensificar la evitación de los factores de riesgo enumerados.
- Vacunar contra los HPV Y VHB
- Controlar los riesgos ocupacionales
- Reducir a exposición a la radiación solar

Detección temprana

La mortalidad por cáncer se puede reducir si los casos se detectan y tratan a tiempo. Las actividades de detección temprana tienen dos componentes:

- El diagnóstico temprano: consiste en conocer los signos y síntomas iniciales para facilitar el diagnóstico y el tratamiento antes que la enfermedad alcance una fase avanzada.
- El cribado: es la aplicación sistemática de una prueba de detección en una población asintomática con el fin de descubrir a los pacientes que presentan anomalías indicativas de un cáncer determinado o de una lesión precancerosa y así poder diagnosticarlos y tratarlos prontamente. Ejemplos: La inspección visual con ácido acético para el cáncer cervicouterino en entorno de pocos recursos. El frotis de Papanicolaou para el cáncer cervicouterino en entornos con ingresos medios y altos. La mamografía para el cáncer de mama y la evaluación de PSA (Antígeno Prostático Específico) en suero (El PSA es específico de órgano no específico de cáncer) en entornos con ingresos altos.⁸

“ Los datos obtenidos de la bibliografía correspondientes a EE UU país desarrollado dominante difiere de los referidos al resto del mundo, en donde predominan países en vías de desarrollo dependientes, demostrando el perfil patológico preponderantes de las enfermedades infecciosas correlacionadas con la tasa de mortalidad por cáncer. En el mundo es alta la incidencia de cáncer de cuello de útero en relación directa con la infección por HPV y el carcinoma de estómago relacionado con la gastritis crónica vinculable al *Helicobacter Pylori* (única bacteria reconocida por la OMS como productora de Cáncer). A solo excepción de Japón en donde la alta incidencia de cáncer de estómago podría corresponderse con determinados hábitos alimenticios como el consumo de ahumados, encurtidos, salados etc. El mayor desarrollo tecnológico de los sistemas de salud en los países desarrollados pueden ser un factor que mejora el diagnóstico, tratamiento y sobrevida del cáncer, pero el aumento de la incidencia en los mismos, quizás tenga que ver con el modo de producción industrializado (desarrollo de las fuerzas productivas), ya que en el perfil epidemiológico de los países desarrollados predominan las neoplasias, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades llamadas degenerativas sobre las enfermedades infecciosas.

Podemos vislumbrar en los textos presentados el “carácter social del proceso de salud enfermedad” en las diferencias que revelan los datos epidemiológicos del cáncer según la vulnerabilidad económica de las poblaciones, así como el “carácter histórico” según el desarrollo de las fuerzas productivas. Sería interesante además poder establecer diferencias según el modo de combinarse el desarrollo de las fuerzas productivas y las relaciones sociales de producción. Nuevos estudios con un marco teórico social, quizás realicen nuevos aportes sobre la temática.

Por último: Cáncer, palabra ominosa en épocas pasadas, puede hoy considerarse una enfermedad crónica (a pesar de ser múltiples sus presentaciones), con posibilidad de tratamiento, sobrevida, y cura si el diagnóstico es precoz. El desarrollo del conocimiento sobre el cáncer puede además evitar su aparición con tareas de promoción y prevención de la salud.

⁸ OMS. Nota descriptiva N° 297. Centro de Prensa