

EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER

PRIMERA PARTE^(*)

Dres.: Francisco Molina Rosillo¹, Aurelio Ariza Fernández²

Reproducido con autorización especial para ACTA CANCEROLOGICA desde Barcelona, ESPAÑA.

Introducción

La epidemiología del cáncer, definida como el estudio de las frecuencias, patrones de distribución y determinantes de la aparición de tumores en el hombre, ha contribuido de forma importante a esclarecer los orígenes del cáncer y es la base para el diseño de futuras medidas para su prevención.

El cáncer es un problema de salud mundial de primer orden. Se encuentra entre las 5 primeras causas de muerte en todos los países del mundo, pero en las naciones occidentales es la segunda causa, sólo por detrás de las enfermedades cardiovasculares. Se estima que en 1992 fueron diagnosticados 1,13 millones de casos en los Estados Unidos, con una distribución que se muestra en la *Tabla I*. Los cánceres de mama, pulmón, y colorrectal suman por sí solos alrededor del 50% del total. Respecto a la tasa de mortalidad, el cáncer de pulmón supone el 30% de las muertes por cáncer, aproximándose a su tasa de incidencia. La tasa de mortalidad también se aproxima a la de incidencia en el caso del mieloma múltiple,

tumores cerebrales y en el cáncer de esófago y páncreas. Por el contrario, es significativamente inferior a la de mortalidad en el cáncer colorrectal y el de mama.

En la *Tabla II* se muestra la tasa de mortalidad por cáncer en los Estados Unidos, ajustada por la edad, entre los años 1986-1987. Se observa que la mortalidad por cáncer globalmente es 50% superior en el hombre que en la mujer. Entre los hombres, el cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer. En la mujer, por primera vez en los últimos años, el cáncer de pulmón supera al cáncer de mama en mortalidad, aunque la tasa sigue siendo notablemente inferior a la que se observa en el varón. Otros tumores, como los de cavidad oral, esófago, estómago, hígado, laringe, vejiga y riñón presentan una tasa de mortalidad doble en el varón que en la mujer.

Tendencias evolutivas

Mientras la mortalidad por enfermedades cardiovasculares ha descendido durante los últimos años en los Estados Unidos y de forma paralela en el resto de países occidentales, la mortalidad atribuible al cáncer sigue aumentando (un 10% desde 1950 en los Estados Unidos), debido esencialmente al aumento de la incidencia y de la mortalidad del cáncer de pulmón.

TABLA I
ESTIMACIÓN DE NUEVOS
CASOS DE CANCER
Y DE MUERTES POR CANCER
EN ESTADOS UNIDOS, 1992*

Localización	Incidencia (miles)	Mortalidad (miles)
Cavidad oral	30,3	8,0
Esófago	11,1	10,0
Estómago	24,4	13,3
Colorrectal	156,0	58,3
Hígado	15,4	12,3
Páncreas	28,3	25,0
Laringe	12,5	3,7
Pulmón	168,0	146,0
Mama	181,0	46,3
Cérvix	13,5	4,4
Endometrio	32,0	5,6
Ovario	21,0	13,0
Próstata	132,0	34,0
Melanoma	32,0	,7
Vejiga	51,6	9,5
Riñón	26,5	10,7
Tiroides	12,5	1,0
Leucemias	28,2	18,2
Linfomas	48,4	20,9
Mieloma múltiple	12,5	9,2
SNC	16,9	11,8
Otros	75,9	52,1
Total	1.110,0	520,0

(*) Excluidos todos los cánceres in situ y los carcinomas cutáneos. Li F et al.

(*) SANDORAMA. 1994/1 - © 1993. Sandoz Pharma S.A.F. - Gran Vía de les Corts Catalanes 764 - 03013. Barcelona, España.

(1) Servicio de Oncología Médica del Hospital "German Trias i Pujol" de Badzlons. Barcelona, España.

(2) Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Germans Trias i Pujol" de Badzlons. Barcelona, España.

TABLA II
TASA DE MORTALIDAD*1
AJUSTADA POR LA EDAD
EN LOS ESTADOS UNIDOS,
TODAS LAS RAZAS, AMBOS SEXOS,
1986-87

Tipo de tumor	Hombre	Mujer
Cavidad oral	4,7	1,7
Esófago	5,8	1,5
Estómago	7,2	3,2
Colorrectal	24,5	16,8
Hígado	3,7	1,7
Páncreas	10,0	7,2
Laringe	2,6	0,5
Pulmón	74,5	27,6
Mama	0,2	27,2
Cérvix	-	3,1
Utero	-	3,6
Ovario	-	7,7
Próstata	24,2	-
Testículo	0,3	-
Melanoma	3,0	1,5
Vejiga	5,7	1,7
Riñón	4,8	2,3
Leucemias	8,3	4,9
Mieloma	3,5	2,4
SNC	4,9	3,3
Linfomas*2	7,9	5,3
Otros	23,3	16,3
Total	219,1	139,5

Fuente: American Cancer society
(*1) Por 100.000 hab. y año
(*2) E. de Hodgkin y LNH.

Es especialmente preocupante el aumento en la incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón, que refleja el mayor número de casos detectados en el sexo femenino, debido al incremento del hábito de fumar entre las mujeres tras la Segunda Guerra Mundial; en el varón, sin embargo, parece haberse alcanzado un "plateau" en la curva de mortalidad. Por el contrario, la tasa de mortalidad del cáncer gástrico ha disminuido de forma significativo desde 1950. Entre las mujeres, ha descendido la mortalidad del cáncer de cérvix uterino, mientras que la del cáncer de mama se ha mantenido estable, a pesar de un aumento de su incidencia. La mortalidad debida al cáncer colorrectal ha disminuido ligeramente, mientras que la del cáncer de próstata ha aumentado también de forma ligera. Estos cambios en la tasa de mortalidad de diversos tumores, reflejan tam-

bién cambios en la incidencia, en las técnicas diagnósticas y de "screening" y en el resultado del tratamiento.

Causas del Cáncer

La mayoría de los cánceres probablemente son originados por causas ambientales **Tabla III**. Se ha calculado que tres cuartas partes de la mortalidad por cáncer en los Estados Unidos es debida a causas externas. Esto es de gran importancia pues indica hasta qué punto la modificación de los factores ambientales, especialmente de los hábitos nocivos y de las costumbres dietéticas, puede contribuir a disminuir la mortalidad por estas enfermedades.

TABACO

El tabaco es la principal causa prevenible de morbilidad y mortalidad en los Estados Unidos y la primera causa de cáncer en las naciones occidentales. Se calcula que es responsable de un exceso de 350.000 muertes anualmente en Estados Unidos, de las cuales una tercera parte son atribuibles al cáncer. El hábito de fumar es la causa primordial del cáncer de pulmón, pero el tabaquismo también aumenta el riesgo de presentar cáncer de laringe, de cavidad oral, de faringe, de esófago, de vejiga y de páncreas. Datos recientes indican que también puede aumentar el riesgo en otros tumores, como el hipernefoma y los tumores de la pelvis renal, cáncer de cérvix uterino, y quizá en el cáncer gástrico y la leucemia. Globalmente, es responsable del 40% de las muertes por cáncer en el varón, y del 20% en la mujer.

La relación causal entre el tabaquismo y el cáncer fue puesta en duda durante un tiempo, pero hoy en día es una realidad aceptada unánimemente por la comunidad científica. De hecho, la evidencia epidemiológica de esta relación no puede ser más concluyente. Por ejemplo, la tasa de cáncer de pulmón ha aumentado de forma clara al cabo de unas décadas de que lo hiciera el aumento del hábito tabá-

quico en la población (en los hombres, tras la Primera Guerra Mundial, y en las mujeres tras la Segunda), a la vez que los resultados de grandes estudios epidemiológicos -al menos nueve grandes estudios prospectivos de cohorte y 50 estudios caso-control en todo el mundo- han encontrado una fuerte relación entre tabaquismo y cáncer de pulmón. El riesgo aumenta con el número de años de exposición y número de cigarrillos fumados cada día, el contenido en nicotina y la profundidad de las inhalaciones y en las personas que dejan de fumar no se iguala al de la población no fumadora hasta transcurridos entre 10 y 15 años. Por otra parte, recientes estudios han demostrado que existe también un riesgo aumentado de presentar un cáncer en los fumadores pasivos; este aumento, que a nivel individual es pequeño, es sin embargo sustancial a nivel poblacional. Todos estos datos refuerzan la necesidad de difundir entre la población el efecto nocivo del tabaco sobre la salud; en este esfuerzo es la profesión médica la que debe llevar indiscutiblemente la iniciativa, ejemplarizando con su propia conducta.

ALCOHOL

Es bien conocido que el alcohol y el tabaco pueden actuar de forma sinérgica como carcinógenos, especialmente en tumores del tracto aerodigestivo. El aumento del riesgo puede ser de hasta 35 veces. Además, tal como se sugiere en recientes investigaciones, el alcohol es un factor etiológico bien establecido del hepatocarcinoma, y quizá aumente el riesgo de cáncer de mama y de cáncer colorrectal. La importancia del alcohol como causa de cáncer es mayor en algunos países, como Francia, donde este hábito está muy extendido. En ese país se calcula que uno de cada diez cánceres diagnosticados es causado por esta sustancia.

RADIACIÓN ULTRAVIOLETA Y RADIACIONES IONIZANTES

Desde hace tiempo se conoce que la radiación ultravioleta aumenta el riesgo de presentar cáncer cutáneo.

TABLA III
CAUSAS AMBIENTALES BIEN ESTABLECIDAS DE CÁNCER
EN EL HOMBRE

Sustancias químicas y fibras:	Cáncer:
Bebidas alcohólicas	Hígado, tracto aerodigestivo
Tabaco	Pulmón, tracto aerodigestivo páncreas, vejiga, riñón
Arsénicos	Piel, pulmón
Asbestos	Pulmón, pleura, peritoneo, pericardio
Benceno	Leucemia mieloide aguda
Bis (clorometil) eter	Pulmón
Cromo	Pulmón
Mostaza nitrogenada	Pulmón, laringe, senos nasales
Polvo de níquel	Pulmón, senos nasales
Hidrocarburos policíclicos	Pulmón, escroto, piel
Cloruro de vinilo	Hígado (angiosarcoma)
Fármacos:	
Agentes alquilantes	Leucemia mieloide aguda
Andrógenos	Hígado
Dietilestilbestrol (Exposición prenatal)	Vagina (adenocarcinoma)
Fármacos inmunosupresores (azatropina, ciclosporina)	Linfomas no Hodgkin
Fenacetina	Pelvis renal, vagina
Estrógenos sintéticos	Endometrio
Radiación:	
Ionizante	Cualquier órgano
Ultravioleta	Piel, melanoma intraocular
Virus:	
VHB	Hígado
HTLV-I	Leucemia de células T del adulto

La frecuencia de esta clase de neoplasias va en aumento en países, como los occidentales, donde el número de horas de exposición al sol se incrementa en la población, especialmente por motivos de ocio. La progresiva destrucción de la capa atmosférica de ozono probablemente no sea ajena a esta mayor incidencia. Parece ser que la exposición intermitente a las radiaciones ultravioletas está más relacionada con un aumento del riesgo de melanoma, mientras que la exposición acumulativa, como la que se produce por causas laborales (agricultores) acrecienta el riesgo del carcinoma basocelular y escamoso.

Hay que insistir en que la población tome medidas de precaución ante las radiaciones ultravioletas, evitando especialmente la exposición directa al sol entre las 10 y 14 horas, que es cuando la cantidad de radiación UV-B, la más nociva, es mayor. La radiación ionizante ha sido también ampliamente estudiada como factor favorecedor de la aparición de tumores, aunque su incidencia global como causa de cáncer probablemente no supere un 2% total.

CAUSAS OCUPACIONALES

Uno de los campos que más información ha aportado sobre las causas del cáncer ha sido el del mundo laboral. Globalmente se considera que el 5% de todos los cánceres se originan por exposición a sustancias cancerígenas en el medio laboral, aunque el porcentaje es mayor en algunas regiones, y para ciertos tumores, como los de pulmón y vejiga. Los asbestos son el carcinógeno laboral más importante en muchos países, especialmente por el aumento del riesgo de carcinoma de pulmón, sobre todo en fumadores. También está bien establecido el aumento de la incidencia del cáncer vesical entre hombres en ciertas regiones urbanas de países occidentales, debido a la exposición a sustancias cancerígenas en su medio laboral.

CONTAMINACIÓN

Se considera que alrededor de un 2% de todos los cánceres guardan

relación con la contaminación ambiental. Se calcula que el 10% de todos los cánceres de pulmón son causados por la contaminación ambiental. Al lado del efecto nocivo de los derivados de la combustión de carburantes –contaminación ambiental– cada día se está dando más importancia como causa de cáncer a la contaminación en espacios interiores, especialmente la causada por el gas radon y el humo del tabaco.

FÁRMACOS

Es posible que la utilización de fármacos sea responsable del 1-2% de todos los cánceres.

Aunque, como es lógico, la mayoría de los fármacos que se sabe

que pueden producir cáncer han sido retirados del mercado, algunos se continúan utilizando, puesto que la relación beneficio/riesgo es favorable.

De particular interés es el riesgo de cáncer asociado a la utilización de estrógenos, agentes alquilantes y algunos fármacos inmunosupresores.

El estudio de los tumores relacionados con estos fármacos brinda un excelente modelo para el análisis de los mecanismos de oncogenicidad.

VIRUS

Pueden ser la causa del 5% de todos los cánceres.

Los ejemplos más conocidos son el virus de Epstein-Barr y su rela-

ción causal con el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo, el papilomavirus humano y el cáncer de cérvix uterino, el virus de la hepatitis B y el hepatocarcinoma, el virus linfotrópico humano tipo I y el síndrome de leucemia/linfoma de células T del adulto y el virus de la inmunodeficiencia humana y el sarcoma de Kaposi y los linfomas no Hodgkinianos *Tabla IV*.

FACTORES GENÉTICOS

Muchos cánceres muestran un pequeño factor de riesgo familiar, del orden de 2 a 3 veces; sin embargo, en algunas familias existe un riesgo muy aumentado para diversos tipos de neoplasias, que sugiere la existencia de una herencia mendeliana dominante.

En la mayoría de ocasiones en estas familias sólo está aumentado el riesgo para un tipo de tumor, pero en algunas está incrementado el riesgo para varios; sucede así en el síndrome de Li-Fraumeni, en el que existe mayor riesgo de presentar sarcomas, cáncer de mama y otros tumores.

DIETA Y CÁNCER

Los estudios epidemiológicos han revelado que existen importantes *diferencias* en la incidencia de *diferentes* tipos de cáncer entre *diferentes* países, del orden de 10 a 100 veces. Estas *diferencias* son debidas primariamente a causas no genéticas, puesto que se modifican cuando cambian factores exógenos, como por ejemplo sucede entre inmigrantes. Paralelamente, se han establecido fuertes correlaciones entre la incidencia de diversas neoplasias y la ingesta de algunos nutrientes, especialmente las grasas.

Todos estos datos han apoyado el papel que la dieta parece desempeñar en el desarrollo del cáncer: de hecho se ha sugerido que hasta un 35% de los cánceres que se observan en USA guardan relación con causas nutricionales, pero la relación exacta no ha sido bien definida en la mayoría de las ocasiones.

Existen importantes dificultades metodológicas en el estudio de la relación entre dieta y cáncer. En especial, los estudios que comparan *diferencias* de incidencia entre *diferentes* países

TABLA IV
VIRUS Y CANCER HUMANO

Virus	Tumor	% de positividad	Período de latencia
Virus del papiloma humano			
HPV tipos 16, 18	Carcinoma genital	> 75	5-30 años
HPV tipos 5, 8	Carcinoma cutáneo en pacientes con EV*	> 90	5-30 años
Virus de Epstein-Barr			
EVB tipos 1, 2	Linfoma inmutablástico de células B	100	0, 1-10 años
EVB tipos 1, 2	Linfoma de Burkitt		3-10 años
	- Endémico	> 95	
	- Esporádico	20	
EVB tipos 1, 2	Enfermedad de Hodgkin	40	3-60 años
EVB tipos 1, 2	Carcinoma nasofaríngeo	100	30-40 años
Virus de la hepatitis B	Carcinoma hepatocelular	> 80	30-50 años
Virus linfotrópicos T humano (HTV tipo 1)	Leucemia / linfoma de células T del adulto	100	20-50 años

(*) Epidermodysplasia verruciformis. De Rickinson A B.

no tienen en cuenta el impacto de otros factores, que aparte de la dieta, pueden *variar* de un país a otro y condicionar los resultados. Por este motivo, probablemente sean más significativos los estudios caso-control y de cohorte que se realizan con la población de un mismo país o región; esta clase de estudio, que son los que mayoritariamente se llevan a cabo en la actualidad, aportarán en un futuro próximo información más útil sobre el verdadero impacto de la dieta en el desarrollo del cáncer.

RELACION DE LA DIETA CONTUMORES ESPECIFICOS

Cáncer de esófago

Es una neoplasia poco frecuente en algunos países, pero muy importante en otros. Además se asocia a una elevada mortalidad, con un porcentaje de supervivientes a los 5 años del diagnóstico muy bajo. Los factores etiológicos más importantes son el tabaco y el alcohol —especialmente la asociación de ambos—; sin embargo, estos elementos no pueden explicar por sí

solos las grandes diferencias en la incidencia de este tumor que se observan entre países (hasta de 200 veces). Por este motivo, se han investigado otros agentes que podrían actuar como adyuvantes en el desarrollo del carcinoma esofágico. En esta línea, se ha demostrado que una dieta deficitaria en micronutrientes, frutas y vegetales favorece el desarrollo de carcinoma de esófago y podría actuar de forma sinérgica con el tabaco y el alcohol en el desarrollo de esta enfermedad.

Cáncer gástrico

La incidencia del cáncer gástrico ha disminuido a lo largo de este siglo de forma muy importante. El descenso en la incidencia de este tumor es uno de los fenómenos epidemiológicos más impresionantes que se ha observado en las últimas décadas. Este descenso parece guardar una correlación clara con la mejora en la conservación y transporte de los alimentos. De hecho, con las técnicas actuales de refrigeración es menos necesario el ahumado y salado de los alimentos, factores clásicamente considerados de riesgo para el

cáncer gástrico; además, el crecimiento microbiano cuando se utilizan estas técnicas es menor. Se han propuesto diversos mecanismos a través de los cuales los factores nutricionales pueden contribuir al desarrollo del carcinoma gástrico; actuación como carcinógenos de compuestos nitrogenados; papel de la vitamina C y otros agentes antioxidantes como bloqueadores de la formación de carcinógenos; acción local de irritantes sobre la mucosa gástrica -como lo es la dieta rica en sal-, que favorece la acción de los carcinógenos. Diversos estudios caso-control han demostrado estas asociaciones; así se han encontrado relaciones inversas entre ingesta de vitamina C y carotenoides y cáncer gástrico; y relación positiva entre dieta con alto contenido en sal, ahumados de carne, y nitritos. Todos estos hallazgos consolidan al cáncer gástrico como un modelo claro de tumor dependiente de factores exógenos, con una incidencia cambiante al modificar estos factores.

Cáncer de colon

La tasa de incidencia de carcinoma de colon, una de las neoplasias más frecuentemente diagnosticadas en nuestro medio, está fuertemente asociada con un alto contenido dietético en grasa animal y carne ($r=0,8-0,9$). La tasa de incidencia en algunos países como Japón ha aumentado de forma significativa desde 1950, paralelamente a un aumento de 2,5 veces en la ingesta de grasa. De igual forma, la incidencia de carcinoma de colon en inmigrantes japoneses en Estados Unidos ha aumentado entre 5 y 10 veces. La ingesta elevada de grasas parece ser que favorece el desarrollo del cáncer de colon a través del aumento de la excreción de ácidos biliares y al favorecer el crecimiento de bacterias colónicas capaces de convertir estos ácidos en agentes carcinógenos. Sin embargo, la relación entre ingesta de fibra y carcinoma de colon es más débil, según se ha demostrado en diversos estudios caso-control y de cohorte. No obstante, existen estudios que sí han establecido una relación entre dieta pobre en fibra y adenoma de colon. A la vista de estos datos se ha

postulado que la deficiencia en fibra dietética favorecería la carcinogénesis del cáncer de colon en fases más precoces, y que una dieta rica en grasas actuaría como promotor en fases más avanzadas de este proceso. En cualquier caso, está claro que una modificación de los hábitos dietéticos de la población es el camino a seguir para disminuir la incidencia de esta neoplasia.

Carcinoma de mama

También existe una fuerte correlación entre la incidencia del carcinoma de mama y la ingesta de grasas. A pesar de ello, existen importantes diferencias con el cáncer de colon. Por ejemplo, en Japón, la incidencia de carcinoma de mama ha aumentado tan solo ligeramente, mientras la ingesta de grasa lo hacía de forma más marcada; entre los inmigrantes japoneses en Estados Unidos, el aumento en incidencia de carcinoma de mama ha sido inferior al observado en el cáncer de colon; ni siquiera entre las hijas de inmigrantes japonesas el riesgo se equipara al de la población nativa. Paralelamente, en los Estados Unidos se ha observado un aumento en la incidencia de carcinoma de mama, mientras que la ingesta dietética de grasa de hecho estaba disminuyendo. De hecho, la mayoría de los estudios epidemiológicos han fracasado a la hora de demostrar una relación entre carcinoma de mama e ingesta de grasa. Sólo una revisión conjunta de 12 estudios caso-control encontró una modesta asociación positiva. A la vista de estos datos hoy en día se duda de que exista una relación causal significativa entre contenido dietético de grasas y este tumor.

Por el contrario, sí existen datos que sugieren una relación entre consumo calórico total y carcinoma de mama. Se ha postulado que una disminución del consumo calórico es un factor protector ante esta neoplasia. Este hecho, demostrado en modelos animales, ha sido corroborado en humanos mediante estudios epidemiológicos realizados en varios países como Gre-

cia, Holanda, Japón y los Estados Unidos.

La obesidad ha sido considerada clásicamente como un factor de riesgo para el cáncer de mama. Sin embargo, numerosos estudios realizados en los últimos años no han demostrado una relación significativa entre obesidad y cáncer de mama. De hecho, entre las mujeres premenopáusicas se ha encontrado que la obesidad se correlaciona con una disminución del riesgo para el cáncer de mama; entre las mujeres postmenopáusicas, algunos estudios caso-control han resultado positivos, pero un meta-análisis de 12 de estos estudios encontró una relación mínima. Los que sí se ha observado es que en las mujeres obesas la detección de los tumores de mama es más tardía, y esto parece repercutir en un aumento de la mortalidad como consecuencia del retraso en el diagnóstico.

Por último, parece existir un aumento del riesgo de cáncer de mama entre mujeres bebedoras de alcohol.

Cáncer de próstata

Diversos estudios caso-control han demostrado una relación entre ingesta de grasa y cáncer de próstata.

De todas formas es posible que el aumento del riesgo guarde también relación con la ingesta calórica total, tal como sucede en el cáncer de mama.

Cáncer de pulmón

El factor etiológico más importante en el cáncer de pulmón es sin duda alguna el hábito de fumar. No obstante, se ha demostrado mediante estudios casos-control y de cohorte una disminución del riesgo de cáncer de pulmón con la ingesta de algunos alimentos, como frutas y vegetales, que poseen un alto contenido en beta-carotenos. Están actualmente en curso varios estudios randomizados sobre suplementación dietética en beta-carotenos en cáncer de pulmón que acabarán por perfilar el papel real que tienen estas sustancias en la prevención de esta neoplasia.