

## ¿Existe en verdad la prevención de los cánceres?\*

Germán García-García<sup>1</sup>

### I. Introducción

Ignoramos la esencia del cáncer; creemos conocer algunas de sus circunstancias.

El cáncer es un suceso en la vida del hombre; sin embargo, la carcinogénesis es un proceso que siendo inherente a su vida misma, comienza en el óvulo fecundado y acaba, pero no concluye, con su extinción, ya que el canceroso muere antes que su cáncer. Sabemos inmortal la célula cancerosa, quizás en la búsqueda de una vida mejor.

Nos preguntamos si en verdad existe la prevención de los cánceres, quizás la duda constituye el momento más legítimo en el proceso del conocimiento.

Evitar no se refiere a evitar lo inevitable, sino a actuar sobre lo evitable. El espectro de lo evitable va a ser tratado hoy por quienes conociendo las circunstancias, pretenden encontrar respuestas al interrogatorio que la naturaleza plantea al hombre, en un empeño por bloquear los factores de riesgo, peldaños de lo evitable, en una escalada a lo inevitable.

## II. Área ginecológica

Carlos MacGregor-Sánchez Navarro<sup>1</sup>

Con relación al propósito del tema que nos ocupa, es evidente que los cánceres de ovario, endometrio o vulva no son, hasta el momento, prevenibles y que en el mejor de los casos, estableciendo grupos de riesgo y utilizando los marcadores del tipo CA125, CA15.3, CASA y OSA, o bien los recursos tecnológicos de avanzada, lo más a lo que podemos aspirar es a establecer el diagnóstico de cáncer en estadios tempranos de su evolución, pero no a evitar su aparición.

Es así que me ocuparé solamente de revisar el problema del cáncer del cervix uterino que resulta ser, por diferentes razones, la localización que se ajusta para un mejor control y que si no somos muy rigoristas, probablemente nos permita en la actualidad hablar de prevención.

El cáncer del cervix es el cáncer más común en la mujer de los países subdesarrollados y el segundo (después del de mama) en los desarrollados. Cada año se registran aproximadamente 465 mil

\* Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina el día 5 de octubre de 1994

<sup>1</sup> Académico titular

nuevos casos de cáncer invasor del cervix y unas 200 mil muertes por esta causa.

La frecuencia mayor del cáncer del cervix ocurre en Asia, América Latina y África. Una proporción intermedia se encuentra en Europa y la más baja proporción en Nueva Zelanda, Australia, Norteamérica y los países Escandinavos.

No existe duda de que la mayor distribución del cáncer del cervix ocurre en las mujeres de nivel socioeconómico bajo. Entre los factores de riesgo se señalan diversos agentes. Desde 1842 se hizo la observación de que esta localización del cáncer era muy rara en las monjas, posteriormente se pudo establecer como un factor de riesgo el comportamiento sexual, siendo mayor el riesgo para las mujeres que inician la vida sexual temprano en su vida, así como las que tienen un mayor número de compañeros sexuales. Más tarde se estableció su relación con la presencia del virus del Papiloma Humano; principalmente los del tipo 16 y 18 se relacionan con el carcinoma invasor y los del tipo 6 y 11 se asocian más frecuentemente con el cáncer *in situ*. Como quiera que sea, el encontrar alguno de estos tipos de virus del Papiloma Humano debe tomarse como un marcador de riesgo.

La presencia del virus de herpes simple tipo 2 no tiene el mismo peso, pero debe considerarse también como un factor de riesgo.

Se han estudiado un gran número de factores y su posible relación con el cáncer del cervix tales como: la paridad, el uso de diferentes métodos anticonceptivos, dieta, higiene, etc. sin que pueda probar una relación epidemiológica congruente,

El cáncer cérvico-uterino es, sin duda, sobre el que se ha podido ejercer un mayor control gracias a la citología exfoliativa propuesta por Papanicolaou y Traut en el año de 1941, que se aplica como método de detección rutinario en la mayor parte de los países con servicios de salud. Los factores que han hecho posible este método son: la accesibilidad del cervix, la propensión de las células de lesiones cancerosas a descamar, la evidencia de estudios histopatológicos que muestran cambios que van desde atipias discretas, lesiones premalignas, hasta las francamente malignas, con una evolución que ha permitido establecer la historia natural de la enfermedad, brindándonos una excelente oportunidad de controlar el padecimiento.

Las pruebas de detección como el método de Papanicolaou, deben tener algunos atributos que nos permiten definir su confiabilidad, así se define la *sensibilidad* como la capacidad de la prueba para detectar a las personas con lesiones malignas o premalignas de la población estudiada. En el caso del cáncer del cervix, los falsos negativos se van a identificar muchos años después, lo que dificulta precisar la sensibilidad. La *especificidad* definida como la capacidad de la prueba para identificar adecuadamente a las personas sanas del grupo estudiado, con base en lo simple de la prueba y a la posibilidad de repetirla, la hace muy confiable, a tal punto, que si excluimos las citologías clase II, tenemos una especificidad de casi 100%. El valor predictivo de un resultado positivo depende de la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada, así como de la especificidad de la misma, con lo que si eliminamos las citologías clase II como resultado de una nueva prueba a corto plazo, el valor predictivo es de alrededor del 79%.

En suma, si encontramos una aproximación a un resultado anormal, debe repetirse la prueba después del tratamiento necesario, para entonces poder darle el más alto valor. De cualquier forma, en vista de la posibilidad de un falso negativo, las mujeres con resultado normal inicial, deben someterse a estudios periódicos.

El conocimiento de la historia natural del padecimiento: displasia leve, moderada y severa, neoplasia intraepitelial o cáncer *in situ*, cáncer microinvasor y cáncer invasor con un tiempo variable de evolución, sujeto a múltiples factores, pero que permite establecer promedios de 10 a 20 años, resulta un elemento fundamental en la detección con criterio de prevención.

Toda prueba de detección que se quiera aplicar a grandes grupos de población, debe tener un buen grado de aceptación. Es un hecho que el examen ginecológico que se requiere para tomar una citología, resulta desagradable para todas las mujeres y difícil de aceptar para algunos grupos. El grupo que mejor lo acepta es el de clase socioeconómica alta y, por ende, el de menor riesgo; por el contrario, las clases más expuestas son frecuentemente renuentes al examen y tiene menor acceso al mismo.

Los efectos de los programas de detección en la frecuencia y en la mortalidad por cáncer del cervix son difíciles de medir por la gran cantidad de variables para precisar la relación de causa efecto: sin embargo, los grupos de trabajo de Canadá, los países escandinavos, Estados Unidos e Inglaterra concluyen que los programas de detección han tenido un impacto indudable en la reducción de la frecuencia y mortalidad del padecimiento.

Kim y cols. en Toledo, Ohio, EU, en estudios comparativos de 1955-58 y 1971-74, encuentran una reducción del 66% en la frecuencia y del 61% en la mortalidad.

Christopherson en Louisville, Kentucky, en un período de 21 años, encuentra una reducción en la frecuencia de 71% y 69% en la mortalidad.

Se han propuesto diversos esquemas de detección, con objeto de optimizar la relación costo-beneficio. Señalo algunos de ellos:

El grupo canadiense propone que se inicie la detección a los 18 años, con estudio anual hasta los 35 años y trianual hasta los 60 y posteriormente cada 5 años.

La Sociedad Americana de Cáncer plantea la detección a partir del inicio de vida sexual anual y después de tres resultados normales a discreción del médico.

El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia la plantea anual a partir de los 18 años o inicio de vida sexual, hasta los 60 años, y posteriormente a discreción del médico.

Grupos europeos y escandinavos proponen 9 citologías distribuidas entre los 18 y los 60 años.

La OMS recomienda un estudio cada tres años de los 25 a los 60 años.

Se consideran mujeres en riesgo que deben ser sujetas al examen rutinario las comprendidas entre los 18 y los 60 años, sexualmente activas (o que lo han sido). De un riesgo mayor se clasifican las que iniciaron su vida sexual muy temprano y tienen múltiples compañeros sexuales. Los grupos fuera de riesgo que pueden no ser incluidos en los programas de detección, abarcan a las mujeres

que nunca han sido sexualmente activas y a las mayores de 60 años con estudios citológicos previos normales.

La mayor parte de los autores coinciden en el criterio que señala que debe tomarse como un marcador especial de riesgo, a la población en la que se demuestra la presencia del virus del Papiloma Humano y, por lo tanto, hacerle un seguimiento especial cada 6 meses, así como aplicar al resto de la población, alguno de los esquemas señalados anteriormente. De esta forma se piensa que podemos evitar el cáncer del cervix por lo menos en un 70% de la población.

Por otro lado, se abren campos más promisorios en el concepto puro de prevención con base en la concordancia con la asociación epidemiológica, los virus del Papiloma Humano tipos 16 y 18 producen las proteínas E6 y E7. La proteína E6 es capaz de degradar el antioncogén P53, mientras que la E7 bloquea la proteína pRB supresora de neoplasias. Existe evidencia de que la inmunización en animales contra E6 y E7 confiere resistencia al desarrollo de tumores e induce regresión de los mismos. Este hallazgo abre la posibilidad de desarrollar métodos inmunoprolifáticos contra los tumores asociados con el virus del Papiloma Humano.

## Referencias

1. **Ahlumalla HS, Doll R.** Mortality from Cancer of the Cervix in British Columbia and Other Parts of Canada. *Br J Prev Soc Med* 22:161, 1968.
2. **American Cancer Society.** Guidelines for the Cancer-related Check-up. Recommendations and rationale. *CA* 30:193, 1980.
3. **Christopherson WM, Lundin FE, Mendez WM.** Cervical Cancer Control. A Study of Morbidity and Mortality Trends over a 21-year Period. *Cancer* 35, 1357, 1976.
4. **Kim K, Riger RD, Patrick JR.** The Changing Trends of Uterin Cancer and Citology. A Study of Morbidity and Mortality Trends over a 20-year period. *Cancer* 22:2439, 1978.
5. **Miller AB, Indsey J, Hill GB.** Mortality from Cancer of the Uterus in Canada and its Relationship to a Screening for Cancer of the Cervix. *Int. J. Cancer* 17:602, 1976.

### III. Cáncer digestivo

Alberto Villazón-Sahagún\*

El cáncer digestivo es el responsable de un mayor número de muertes que cualquier otro sistema.<sup>1</sup> La mayoría de estos tumores son accesibles a la endoscopia y cuando se detectan en estadio temprano, la cirugía tiene buen pronóstico. El muestreo endoscópico de la población no es práctico. Se justifica en presencia de esófago de Barrett, inflamaciones crónicas, pólipos, antecedentes familiares, ciertas anomalías bioquímicas o inmunológicas y factores ambientales.<sup>2</sup>

Algunos hechos patológicos pueden aumentar el riesgo de un futuro cáncer en lesiones premalignas: la extensión del epitelio de Barrett, la duración de la colitis ulcerosa crónica o la presencia de metaplasia intestinal o en la gastritis atrófica, sobre todo la del tipo III.

Sin embargo, la presencia de displasia es la que indica la inminencia de un cambio maligno. La displasia es una proliferación neoplásica precursora de carcinoma, y en ocasiones, es ya una lesión maligna con invasión directa del tejido vecino. Este cambio se reconoce por un núcleo celular alargado, hiper Cromático y frecuentemente estratificado.<sup>3</sup> La displasia es de bajo grado cuando el núcleo está confinado a la parte basal de la célula y de alto grado cuando el núcleo alcanza la parte superior de la célula.

El potencial maligno de pólipos hiperplásicos, metaplásicos e inflamatorios es muy bajo. El pólipo adenomatoso puede ser una neoplasia benigna o maligna en función de la invasión del epitelio displásico a la lámina propia o a la submucosa. Los adenomas sésiles, más grandes y con una estructura vellosa, tienen mayor potencial maligno.

#### Cáncer escamoso de esófago

Representa un 90% del total de cánceres esofágicos, tiene una alta prevalencia en Asia y

Africa; 50-200 por 100 mil. La prevalencia en Europa y Estados Unidos es sólo 2-8 por 100 mil. La incidencia se relaciona con la ingestión de vegetales encurtidos, tabaco, alcohol y opio. La deficiencia de algunas vitaminas y oligoelementos puede ser también importante. Una serie de procesos patológicos predisponen a este tipo de cáncer.

La enfermedad celiaca aunque con un riesgo muy bajo. La tilosis palmar y plantar se asocia con alto riesgo. Otras condiciones incluyen la resección gástrica previa y la radiación del tiroides o de la columna cervical, el síndrome de Plummer-Vinson y la estasis esofágica.<sup>4</sup>

Cierta evidencia sugiere que la vigilancia endoscópica del esófago de Barrett, puede reducir la mortalidad del cáncer. El diagnóstico temprano del cáncer puede llegar a tener hasta un 95% de sobrevida a los 5 años, con una mortalidad operatoria de 5%. En displasia leve se recomienda una esofagoscopia cada 6 a 12 meses con toma de cuatro biopsias y citología exfoliativa. En la displasia severa debe efectuarse cirugía.<sup>5</sup>

#### Cáncer de estómago

El cáncer de estómago representa el 10% de los cánceres, con 670 mil nuevos casos cada año, algunos estudios han mostrado que aumenta con la ingestión de sal y nitratos, y disminuye con una dieta rica en fruta y vegetales,<sup>6</sup> así como con la vitamina E, B-carotenos y Selenio, que son depuradores de los radicales libres de oxígeno.

La anemia perniciosa y la cirugía gástrica previa, predisponen al cáncer de estómago. De los adenomas gástricos, 12% tienen atipias a los 3 años y 4% se vuelven malignos en 5 años.<sup>7</sup>

El cáncer gástrico suele iniciarse en gastritis crónica atrófica.<sup>8</sup> Esta gastritis se debe al *Helicobacter*

\* Jefe de la División de Cirugía. Hospital Español de México

*pylori* (Hp) y se encuentra en un 50% de la población, por ello su presencia no es un indicador específico. Algunos estudios geográficos han mostrado una buena relación entre Hp y cáncer gástrico. En Perú y en Colombia donde su tasa es muy alta, casi todos los adultos tienen Hp.<sup>9</sup> Sin embargo, estos estudios sólo apoyan una relación que puede ser provocada por los factores socioeconómicos comunes a infección y malignidad.

En un estudio prospectivo, la presencia de Hp fue mayor del 15% en enfermos que tuvieron cáncer gástrico, 15 años después  $\pm$  1/24.<sup>10</sup>

Un modelo para la carcinogénesis gástrica se muestra en la figura 1.

## Dilema entre *Helicobacter pylori* y la prevención del cáncer

A pesar de que la asociación entre Hp y cáncer es fuerte, por ahora no es recomendable tratar a todas las personas infectadas. El Hp infecta a un 30% de la población y el cáncer se presenta en menos del 0.5%. Asumiendo que su tratamiento fuera un 75% efectivo para prevenir tanto el cáncer como la infección recurrente, se necesitaría tratar 200 infectados para prevenir un cáncer gástrico.<sup>12</sup>

El alto costo, las secuelas de los fármacos y el aumento de la resistencia antimicrobiana, dificultan justificar esta terapéutica global.

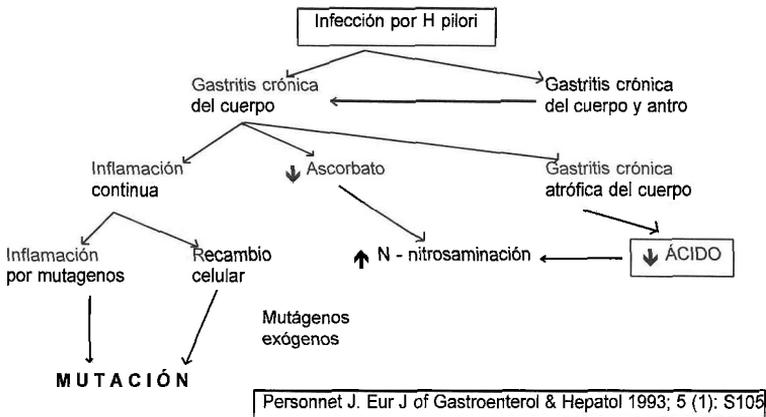


Figura 1: Modelo de carcinogénesis gástrica

El Hp causa proliferación celular y aumenta el riesgo de daño en el ADN, este daño inducido en las células epiteliales aumenta con el tiempo. Entre más dure la infección habrá más probabilidades de reparación inadecuada del daño del ADN y transformación maligna.<sup>11</sup>

## Cáncer de páncreas

Los únicos factores fuertemente asociados con el desarrollo del cáncer pancreático son el tabaco y las dietas ricas en proteínas y grasa, la relación con alcohol, café y *diabetes mellitus* no ha sido bien establecida.

El triptofano y la grasa son potentes estímulos para liberar colecistoquinina (CCQ). La CCQ estimula el crecimiento de células pancreáticas normales y neoplásicas, si bien el mecanismo no ha sido determinado.

En 1988, Almoguera y cols.<sup>13</sup> reportaron que la mayoría de los cánceres humanos del páncreas, tienen mutación de los genes c-K-ras. Desde entonces, otros investigadores han identificado estas mutaciones en el codon-12 de este gene, en un 75% de los cánceres de páncreas. (Cuadro 1).

Autor	Número de pacientes
Almoguera et al, 1988	21/22
Smit et al, 1988	28/30
Shibata et al, 1990	20/36
Tada et al, 1990	18/18
Lemoine et al, 1992	12/16 invasor 5/6 CDIS

También se han reportado mutaciones del gene supresor p-53, tanto en carcinoma ductal *in situ*, como en cáncer de páncreas avanzado.

Es posible que las alteraciones de oncogenes y supresores tumorales se produzcan en forma análoga que en la carcinogénesis del colon (Figura 2).

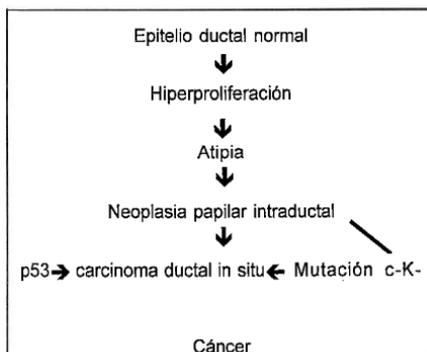


Figura 2. Modelo de las bases genéticas del cáncer de páncreas

## Cáncer de colon

Es la segunda causa de muerte del total de cánceres y usualmente es precedido de un pólipo premaligno accesible al tratamiento colonoscópico.

De las muertes por cáncer colorrectal, 95% se presentan después de los 50 años. Por esto el muestreo es recomendable en esta población. La sangre oculta en heces se presenta en 15% del cáncer colorrectal y 46% de adenomas.<sup>14</sup>

La poliposis familiar adenomatosa (PFA) es una condición autosómica dominante con un riesgo de casi el 100% de cáncer. La anomalía genética más común en la PFA ha sido localizada en el cromosoma 5 y su detección permite identificar a los familiares más afectados. El cáncer familiar debe sospecharse si se presenta en 3 miembros de 2 generaciones, máxime si uno de ellos es menor de 50 años. En esta situación se debe efectuar colonoscopia a los familiares cada 2 años, desde los 5 años antes de la edad del afectado más joven.<sup>15</sup>

En estudios realizados en diversos países, se ha encontrado una fuerte asociación entre el menor consumo de grasa y de proteína y el bajo contenido de fibra en la tasa de cáncer colorrectal.

Los polisacáridos sin almidón estimulan el crecimiento bacteriano y en ausencia de fermentación, aumenta el peso de las heces.

Estudios recientes han mostrado una relación inversa entre el peso fecal y la incidencia de cáncer colorrectal.

En un estudio de 209 enfermos, Roncucci y cols. muestran una recurrencia de adenomas, a los 18 meses, del 6% con vitaminas A, C y E; del 15% con lactulosa y del 36% en el grupo control.<sup>16</sup> (Figura 3).

	Control	Lactulosa 20 gr/día	Vit A 30 000 U/día Vit C 1 gr/día Vit E 70 mg/día
	N %	N %	N %
Polipo a los 18 meses	78 36	61 15	70 6

Roncucci L. Dis Col & Rectum 1993; 36: 227

Figura 3. Recurrencia de pólipos colorectales

La acción de la lactulosa es mediante la disminución del pH fecal y ácidos biliares carcinogénicos. Las vitaminas A, E y C tienen efecto antioxidante e inhiben la génesis tumoral del colon en varios estudios experimentales.<sup>17</sup>

### Cáncer e inflamación intestinal crónica

La incidencia de cáncer es de 5 a 10% después de 20 años de colitis ulcerosa inespecífica (CUI) y del 12 al 20% después de 30 años; es decir, que el riesgo es 20 veces mayor; 700 por 100 mil con un promedio de edad de 30 a 40 años. Con el avance en el tratamiento de la CUI, la mortalidad por cáncer de colon en esta patología es del 50%. El 90% de los cánceres presentan displasia de alto grado.<sup>18</sup>

Se ha recomendado un algoritmo para el seguimiento de enfermos con colitis ulcerosa.<sup>19</sup> (Figura 4). La mayoría de los clínicos están de acuerdo con las siguientes indicaciones para efectuar colectomía en presencia de displasia:

- Displasia de alto grado con lesión tumoral
- Displasia persistente de bajo grado con lesión tumoral
- Displasia de alto grado en más de una ocasión sin lesión tumoral
- Displasia de bajo grado en 3 o más exámenes consecutivos
- Displasia en múltiples sitios

### Fibra y cáncer de colon

Desde 1970, Burkitt<sup>20</sup> señaló la posible relación entre la ingesta de poca fibra y la mayor incidencia de cáncer de colon. La fibra puede unirse o diluir carcinógenos y alterar el metabolismo de ácidos biliares. Un estudio en Dinamarca mostró que la ingesta de 17 gr/día, produjo 3 veces más cáncer de colon que 31 gr/día.

Connecticut tiene la tasa más alta de cáncer de colon y se relaciona con alta ingesta de proteína y poca de cereal.

El *National Cancer Institute* y la *American Cancer Society*, recomienda hidratos de carbono ricos en fibra y poca grasa.<sup>20</sup>

### Alteraciones genéticas y cáncer

Cada vez hay más evidencia de mutación de genes específicos en el cáncer, ya sea de oncogenes o de genes supresores del cáncer. Mediante la reacción de polimerasas en cadena se han detectado en las heces, mutaciones del oncogeno KRAS involucrado en el cáncer digestivo.<sup>21</sup>

El p-53 es un inhibidor del crecimiento celular, la mutación de ese gene se encuentra en un 50% de los cánceres (Figura 5) (prc 27). Esta mutación ofrece un crecimiento selectivo de células tumorales.<sup>22</sup>

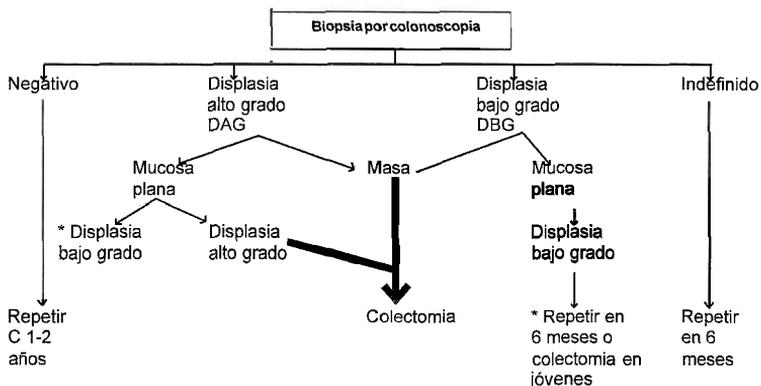


Figura 4.

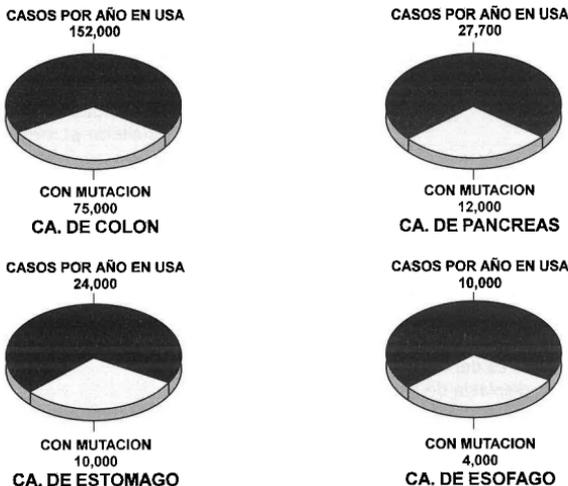


Figura 5. Número de mutaciones del p53 en cáncer digestivo

En el 50% de los cánceres de colon sin pólipos, se han identificado 2 genes como factores predisponentes; esto permite identificar individuos en riesgo.

- 3) Los programas de seguimiento dependen de la epidemiología en diversas regiones.
- 4) Es necesario valorar el beneficio individual y colectivo.
- 5) La responsabilidad médica recae en el sector salud.<sup>23</sup>

## Conclusiones

Existe un problema ético ante el hallazgo de lesiones premalignas, con pocas posibilidades futuras de malignidad:

- Informar al enfermo y proceder a una vigilancia periódica con aumento del costo y del sufrimiento, sin que nunca llegue a aparecer el cáncer o:
- No informar y producir en el futuro una muerte por cáncer.

Las conclusiones de un grupo de trabajo sobre lesiones premalignas son las siguientes:

- 1) La decisión depende de la información científica.
- 2) En gastroenterología existen pocos estudios bien controlados, la evidencia actual es entusiasta pero poco eficiente.

## Referencias

1. **Parkin DM y cols.** Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988, 41:184-197
2. **Axon ATR y cols.** Summary of a working party on the surveillance of premalignant lesions. *Am J of Gastroenterology* 1994- Vol 89 S160
3. **Axon ATR.** *Am J of Gast.* 1994;89: S163
4. **Muñoz N.** Epidemiology of esophageal cancer. *Eur. J. of Gast. and Hep.* 1 194-6-649
5. **Buiatti E. y cols.** A case-control study of gastric cancer and diet in Italy: II Association with nutrients. *Int J Cancer* 1994-45: 896-901
6. **Risch HA y cols.** Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach. *Am J of Epidemiol* 1985-122:947-59
7. **Clark GWB.** Is the length of Barrett's mucosa related to the prevalence of complications and adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1993-104 :A 393

8. **Yoshida S y cols.** Endoscopic diagnosis: latest trends. In: **Nishi M, Ichikawa HI, Nakajuma T, Maryana K, Tahara E.** eds. *Gastric Cancer*. Tokyo: Springer-Verlag 1993;246-62
9. **CHEW VW y cols.** Risk factors of a gastric precancerous lesions in a high-risk Colombian population. I. *Salt.Nut Cancer* 1990,13-59;65
10. **Sipponen PT y cols.** In *Gastric carcinoma* Filipe MI, Jass JR. eds. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986: 152-71
11. **Parsonnet J.** H. Pasarisk cancer Eur J of Gast and Hep. 1993;5-S103
12. **Parsonnet J.** H. Pasarisk factor for gastric cancer Eur J of Gast and Hep. 1993, 5:5106
13. **Almoguera C y cols.** Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant cK-ras genes. *Cell* 53. 1988; 549-554
14. **Logan RF y cols.** Effect of aspirin and non steroidal drugs on colorectal adenomas. *Br. Med. J.* 1993;307:285
15. **Houston RS y cols.** Screening and genetic counselling for relatives of patients with colorectal cancer in a family Cancer clinic. *Br. Med. J.* 1 990;3d (6748)
16. **Roncucci L y cols.** Antioxidant vitamins or lactulose for the prevention of the recurrence of colorectal adenomas. *Dis Colon-Rectum* 1993;36:227
17. **Anderson JW.** Fiber and health, an overview. *Am J of Gast.* 1986;81-895
18. **Bingham S y cols.** Colorectal cancer. *Eur. J of Gast. and Hep.* 1993;5-574
19. **Felder JB.** Cancer in infamatory bowel disease. Current opinion in gastroenterology 1993;9-555
20. **Burkitt BP.** The implications of dietary fiber London; Acad. Pres, 1975
21. **Sidransky D.** Science 1992;256: 102
22. **Oliner JD.** Science and Medicine 1994; 5: 15
23. **Axon ATR y cols.** Summary of a working party on the surveillance of premalignant lesions. *Am. J. of gast.* 1994: vol.89-8

## IV. Área de vías aerodigestivas superiores

Pelayo Vilar-Puig\*

### Introducción

La mayoría de las neoplasias de las vías aerodigestivas superiores son carcinomas de células escamosas, que varían de pobremente diferenciados a bien diferenciados. Las mucosas de estas áreas, por su localización y características, se encuentran expuestas al mismo tipo de sustancias carcinogénicas.

Se calcula que en 1992 se presentaron en los EU 42,800 casos de cánceres en el área de cabeza y cuello, que ocasionaron 11,600 muertes y se ha estimado que en el mundo se presentan 500 mil casos por año.

Ha quedado comprobado que el factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer en las vías aerodigestivas superiores, es el tabaco, y además se ha demostrado la capacidad potenciadora del alcohol cuando se suma al tabaco. Por otra parte, existen estudios que sugieren una fuerte relación entre el tabaco sin humo y el cáncer oral. También se ha relacionado el consumo de marihuana como factor de riesgo para el cáncer de las vías aerodigestivas superiores.

### Tabaco

En la Gran Bretaña, la frecuencia del cáncer pulmonar ha tenido un notable aumento durante el presente siglo, observándose que de menos del 2% aumentó a un 50%. Se ha comprobado cómo la curva de crecimiento de la frecuencia de cáncer pulmonar, se encuentra unos 20 o 30 años atrás de la curva del consumo de cigarrillos.

Se calcula que en los EU hubo 418,690 muertes durante 1990, secundarias al consumo de tabaco. Los estudios que han demostrado la relación cáncer-tabaco, hicieron que el cirujano general de los Estados Unidos, C. Everett Koop, afirmara que el consumo de cigarro es la causa evitable número uno, como desencadenadora de muertes en la sociedad americana. A pesar de que esto es del conocimiento del público, la tasa de adicción entre los adultos americanos que desde 1973 había estado declinando, de 1990 al 91 no disminuyó y se mantuvo en un 25.7%.

En Estados Unidos existen 46.3 millones de adultos que consumen tabaco (25.7% de la población adulta) (24 millones de hombres y 22 millones

\*Académico numerario

de mujeres). La prevalencia es alta en las personas entre los 25 y los 44 años de edad. El porcentaje de fumadores intensos (20 o más cigarrillos por día) fue del 27.1%

Sumado a los efectos del tabaco en los fumadores, existe otro problema que ha desencadenado fuertes controversias: nos referimos a lo que se ha llamado fumadores pasivos. Entre los efectos más nocivos del tabaco exhalado por el fumador e inhalado por los no fumadores, se debe a que las partículas son de menor tamaño y es más fácil que se depositen en zonas más distantes de los pulmones con efectos más nocivos, se ha aceptado por lo tanto, que los no fumadores si se encuentran en áreas cerradas donde haya fumadores, se exponen prácticamente a los mismos riesgos de los fumadores, y ha sido calificado el humo del tabaco como un carcinógeno pulmonar de acuerdo a la Agencia para la Protección del Ambiente en los Estados Unidos. Recordemos que los principales carcinógenos del humo del tabaco son los hidrocarburos policíclicos y las nitrosaminas.

Por otra parte, se ha comprobado que el 85% de los cánceres pulmonares están relacionados al consumo del tabaco, así como la relación con el cáncer de boca, faringe y laringe y otras áreas como esófago, páncreas, cérvix uterino, riñón, uretero y vejiga, que no trataremos, por estar fuera del tema que se nos asignó. Así, la tasa global de muerte por cáncer, es el doble en los fumadores cuando se compara con los no fumadores, y en los fumadores intensos es cuatro veces mayor. En consecuencia, se puede afirmar que el consumo de tabaco, es la causa de cáncer prevenible más importante en las vías aerodigestivas superiores.

La Agencia para la Protección del Ambiente en los Estados Unidos, ha señalado que el consumo de tabaco aumenta el riesgo de cáncer pulmonar en sus 4 variedades histológicas, si bien algunos autores como Bowman y Rand, consideran que el adenocarcinoma no guarda esta relación. La agencia arriba mencionada, ha calculado que por esta sola causa, el tabaco produce en aquel país, 3 mil muertes anuales.

Otro estudio con relación en los no fumadores, revela que el tabaco es causante del 17% del cáncer pulmonar en los fumadores pasivos, por exposición durante la niñez y la adolescencia.

En lo referente al cáncer laríngeo, se ha establecido que el 82% de estas neoplasias son desencadenadas por el tabaco. La incidencia de cáncer oral (lengua, glándulas salivales, boca, labios y orofaringe), es de 2 a 18 veces más alta que en los no fumadores. Cerca del 93% de los cánceres orales en el hombre y el 61% en las mujeres, se relacionan al tabaco, riesgo que aumenta cuando se combina con el consumo de alcohol. La relación del cáncer bucal y faríngeo con el consumo de tabaco con pipa, es otro factor bien establecido.

Otro aspecto interesante es la relación del consumo de tabaco sin humo y el cáncer oral. Se han encontrado 28 agentes carcinogénicos en el tabaco sin humo.

### Otros factores de riesgo para el cáncer

Existen también estudios que demuestran los riesgos ocupacionales con relación en la industria del níquel, de la madera y la exposición a las fibras textiles. En cuanto a la relación del cáncer laríngeo y los asbestos, es aún un asunto controversial, cuando se trata de establecer la relación entre ambos factores.

### Factores protectores

Como factores protectores de este tipo de cánceres, se ha discutido si ciertas dietas tienen algún papel relevante, nos referimos a la ingesta de carotenos o a la relación inversa que se ha encontrado entre el cáncer de cabeza y cuello y las dietas ricas en frutas y vegetales; sin embargo, el papel específico protector es en realidad aún desconocido.

### Relación con virus

Existe una fuerte evidencia de la relación de algunos cánceres de las vías aerodigestivas superiores con cierto tipo de virus. Se ha detectado DNA del papilomavirus en los tejidos de algunas de estas neoplasias y en el caso del carcinoma de la nasofaringe, se ha establecido que existe una relación con el virus de Epstein-Barr.

## Factor genético

La posibilidad de predisposición genética en este tipo de neoplasias, se ha propuesto como un factor determinante en algunos pacientes jóvenes que no consumen alcohol ni tabaco, a pesar de lo cual desarrollan cánceres.

Con relación a la fragilidad cromosómica mutágena inducida, se considera que es un factor de riesgo independiente y fundamentalmente guarda relación con la posibilidad de desarrollo de segundas neoplasias primarias en el área.

## Quimioprevención

Si bien muchos de estos tumores pueden tratarse con éxito mediante diferentes esquemas de cirugía, radiación y aun quimioterapia, los segundos cánceres primarios continúan apareciendo a un ritmo del 3 al 7%. Por esta razón se han propuesto algunas medidas como la quimioprevención, que se puede definir como la administración de quimioterapia para prevenir el desarrollo de cáncer invasivo.

La lesión premaligna más común en esas áreas, es la leucoplaquia. Se ha estudiado la capacidad de los retinoides sintéticos y naturales para que esta lesión desaparezca y se han informado buenas respuestas que van del 55 al 100%.

La isotretinoína (13-cis ácido retinóico) se ha estudiado también y se ha demostrado que reduce las leucoplaquias cuando se administra por períodos no menores de tres meses a dosis altas en un 67% de los pacientes, comparado con el 10% del grupo a los que se les administró placebo. Sin embargo, el efecto benéfico del fármaco, cedió cuando se suspendió a los 3 meses y además se presentaron bastantes efectos colaterales como fueron: la queratitis, dermatitis, conjuntivitis e hipertrigliceridemia, lo que indica que deberán ajustarse las dosis o buscar un fármaco menos tóxico.

También se han hecho varios estudios con isotretinoína como terapéutica complementaria, después de tratamiento con cirugía y quimioterapia

de estos cánceres. Se comprobó que el índice de recurrencias del cáncer primario no se reducía; sin embargo, hubo una disminución importante en la aparición de segundos cánceres, en el grupo de enfermos tratados con isotretinoína.

Se puede concluir que la quimioprevención ha demostrado su utilidad al revertir lesiones premalignas y al prevenir segundos cánceres primarios. En la medida que esta línea de investigación continúe, es muy probable que el papel de la quimioprevención tenga en los próximos años un papel relevante.

## Conclusiones

Por lo arriba expuesto, podemos concluir que en el área de las vías aerodigestivas superiores, existen suficientes evidencias que demuestran que si se eliminara el consumo de tabaco, se prevendrían un gran número de cánceres. Para lograr esto, no bastan las tímidas medidas impuestas por los reglamentos de salud, que además en algunos países como el nuestro, son cumplidas en forma muy irregular y violadas constantemente.

Consideramos que debería haber una prohibición total de los anuncios que estimulan el consumo de tabaco en los medios masivos de comunicación, un reforzamiento y cumplimiento de los reglamentos que impidan el consumo de tabaco en lugares públicos cerrados, una campaña bien planificada y bien desarrollada de educación al público y muy especialmente en el grupo de escolares, así como un aumento en los impuestos sobre el tabaco para desalentar el consumo.

A pesar que mucho de esto es conocido por el público y las autoridades, existen un sinnúmero de factores que hasta el momento han evitado que se logren avances suficientes, nos referimos a los intereses económicos y políticos, a los patrones culturales y a los factores educativos.

Por último, en la medida que avance la investigación en la quimioprevención y en el conocimiento de los mecanismos genéticos, es muy probable que encontremos claves que nos permitan desarrollar una prevención más efectiva.

## Referencias

1. **Bowman WC, Rand MJ.** Farmacología. Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas. 42:1-83 Editorial Interamericana. México 1985
2. **Vokes EE, Weichsbaum RR, Lippman SM, Hong WK.** Medical progress: Head and Neck Cancer N Engl J Med 328:184-194, 1993
3. **Bartecchi CE, MacKenzie TD, Schrier RW.** The Human Cost of Tobacco Use (First of Two Parts) N Engl J Med 330:907-912, 1994
4. **MacKenzie TD, Bartecchi CE, Schrier RW.** The Human Cost of Tobacco Use (Second of Two Parts) N Engl J Med 330:975-980, 1994

## V. La prevención en las neoplasias mamarias

Germán García-García

En la investigación de la carcinogénesis del cáncer mamario, de tiempo inmemorial han sido puestos de manifiesto los factores de riesgo, denominación aplicada a las coexistencias de las características de la mujer que propician cáncer de la glándula mamaria, entre los cuales ingenuamente se ha querido encontrar una relación causal.

A continuación se mencionarán los factores de riesgo en las diversas fases, las cuales han creado una enorme incertidumbre respecto a una caracterización, quizás, presuntamente legítima, pero nunca genuina, lo cual convierte a los factores de riesgo en elementos putativos del proceso, los cuales adolecen de haber sido investigados en conjuntos no aleatorios, estocásticos de mujeres.

### Los factores de riesgo en cáncer mamario

Enumeración inicial de los factores de riesgo:

- a. Historia familiar. Cáncer mamario en familiares de primero y segundo grado. Cáncer también en otras localizaciones.
- b. Edad de la menarquia.
- c. Edad del primer embarazo a término.
- d. Esterilidad.
- e. Nuliparidad.
- f. Lactancia.

- g. Edad de la menopausia.
- h. Lesiones proliferativas de la mama de naturaleza benigna; fibroadenomas mamarios.
- i. Enfermedades mamarias proliferativas no cancerosas.
- j. Irradiación con fines diagnósticos.
- k. Administración terapéutica de estrógenos.
- l. Contraceptivos orales.
- m. Obesidad. Relación talla/peso. Tipo abdominal de obesidad en mujeres postmenopáusicas
- n. Dieta grasa.

### Cáncer mamario. Factores de riesgo cuya valoración es muy dudosa

Existe una gran incertidumbre respecto a la identificación de las lesiones papilares (invasión ductal) y el diagnóstico de carcinoma *in situ*. Existe también la incertidumbre en conjuntos humanos diferentes.

### La mujer china de Shan Ghai

El alcoholismo y el tabaquismo, parecen correlacionarse con el cáncer mamario; la lactancia prolongada, parece ejercer beneficio en ellas y en

general existe una diferente evaluación de riesgos entre la mujer occidental y la mujer oriental.

La ooforectomía parece benéfica en mujeres por encima de los 45 años, en tanto que en mujeres más jóvenes, la ooforectomía no parece ejercer beneficio alguno.

En un considerable grupo de autores, las lesiones fibroadenomas ya mencionadas, serían un factor de riesgo bien ostensible.

Skolnick y cols, insisten sobre la existencia de los siguientes factores de riesgo: el cáncer mamario premenopáusicos y el cáncer mamario bilateral. Destacan la importancia de la enfermedad proliferativa de la mama, que representa una lesión precursora y pone de relieve los factores hereditarios de las lesiones mencionadas.

### **La transición hacia un concepto más biológico de los factores de riesgo**

En un trabajo de Voguel, al hacer mención de los bien conocidos factores de riesgo, pone en duda la importancia de los mismos. Así por ejemplo, es incierta la valoración de la criba (*screening*) por debajo de los 30 años.

Valora también la estrógenoterapia, dudando finalmente sobre el valor de la quimioprevención usando tamoxifen.

Se menciona aquí al igual que en otras publicaciones, la hereditabilidad de los factores de riesgo, por medio de elementos varones, lo cual justifica su carácter de emergentes, genes supresores de tumor.

Se establece una limitada asociación entre los factores de riesgo y el cáncer, realizadas siempre en grupo muestra, con la ausente univocidad entre agente y enfermedad.

Un trabajo muy trascendente sobre la contribución de la medicina al tratamiento primario del cáncer mamario, es el de Gianni Bonadona y Pinuccia Valagussa, en el que comparan el empeño de la oncología clínica con la situación de Leonardo da Vinci, en su intento de volar. Dicen en una expresión muy italiana, que el problema de la prevención de cáncer se desarrolla en un drama, donde el escenario contiene demasiados actores.

Insisten en que el avance de este problema, depende de la penetración de la medicina en él.

Trabajo muy significativo el de Bernard Fisher, en una publicación dedicada a Karnofsky, en el que se asemeja su escepticismo a una aventura personal, en la que caminan simultáneamente el laboratorio y la clínica.

Jennifer L. Kelsey y Gertrude Berkowitz, dudan profundamente de la significación etiológica de los factores de riesgo.

### **El *screening* (La criba)**

Hemos introducido el término español de criba, mismo que creemos corresponde exactamente a la acuñada palabra *screening*.

Existe una gran perplejidad respecto a la criba y a su valoración, tanto en lo que respecta a los márgenes de edad, donde la criba tendría significación, como a los períodos de seguimiento posteriores a su ejecución.

Existe una pléyade de publicaciones respecto al *screening*. Una conferencia sobre el *screening* en cáncer mamario tuvo lugar del 29 de septiembre al 1 de octubre de 1993, en Ginebra, donde se compararon las experiencias europeas y las norteamericanas.

Los participantes de esta conferencia se dividieron en los tres grupos siguientes: Grupo N° 1, que trabajó fundamentalmente sobre el margen de edad 40 a 49 de las mujeres investigadas, sin que formularan conclusión alguna.

En el grupo de trabajo N° 2 se estudió el margen de 40 a 74, insistiendo sobre el autoexamen promisorio de una pronta detección, concluyendo la ventaja de detección precoz, mediante el autoexamen.

El trabajo se concentró después en el margen de 40 a 49, recomendando que la exploración de la criba sea ejercida anualmente.

El grupo N° 3 concluyó sobre las implicaciones que tiene la predisposición genética para el cáncer mamario.

Se insistió sobre la educación de los médicos y en que la criba sea realizada en mujeres premenopáusicas.

Daniel B Kopans, insiste sobre casos de cáncer mamario no detectados por la mastografía.

Existe la idea bastante generalizada de que en la mujer joven, la densa estructura del parénquima mamario dificulta la definición de las lesiones cancerosas.

Existe la duda creciente de que la simple detección sin considerar la existencia de los marcadores genéticos, no sería eficaz.

Suzzane Fletcher y cols. opina que el conocimiento de los factores de riesgo en cáncer mamario, no proporciona la base de una definición selectiva, según los grupos de edad en que la criba fue investigada; el mayor interés estaría en el margen de 40 a 49 años con seguimiento de 7 años. Existe aquí también la sospecha de que únicamente la criba unida a los marcadores genéticos, representaría un avance en la detección del cáncer mamario. Algo importante en este trabajo es la conveniencia de que las exploraciones con criba se hagan en grupos aleatorios (estocásticos), y que al estudiar el seguimiento en un margen de 10 a 12 años, no se consiga un mayor beneficio.

En un estudio hecho en los países bajos, se recomienda prolongar la criba hasta los 75 años de edad.

Una serie de trabajos manifiestan la duda y el escepticismo respecto a la eficacia de los factores de riesgo en la producción del cáncer de la glándula mamaria.

Marie Swanson, considera que la única conclusión respecto a la valoración y la eficacia de los factores de riesgo, es que "no estamos de acuerdo". Prudentemente menciona que la combinación del examen clínico y de la criba en 40 años o más de la mujer, ofrece quizás algún beneficio.

H J Konikg trata del impacto que la criba referente al cáncer mamario, pudiera ejercer sobre la medicina clínica.

Philiph Strax, declara que la importancia de este trabajo, es poner de manifiesto que existen neoplasias mamarias, quizás malignas, no manifestadas en la criba. Este trabajo manifiesta tal incertidumbre, que quizás pierde con él la importancia de la mastografía.

Sam Shapiro indica la existencia de la criba sobre el diagnóstico precoz del cáncer mamario, creyendo sin embargo, que una verdadera eficacia quizás existe en el futuro y no en el momento actual. Menciona los resultados obtenidos en Suecia y en el Reino Unido, realizado mediante la criba en mujeres de 50 a 64 años; usando la mastografía con intervalos de 3 años. El trabajo es muy escrupuloso y establece rigor en esta investigación.

David Plotkin plantea la peligrosidad de que un empleo de la criba y la fijación del *estadiage* de la enfermedad, conduzcan a una información fidedigna. Menciona además la ineficacia de los métodos corrientes de tratamiento del cáncer mamario. En suma, el trabajo está impregnado de pesimismo.

Hans Olav - Adami compara la dificultad de que la detección se establezca sobre bases científicas, también compara la detección del cáncer mamario con la detección del cáncer prostático en el cual la detección, según este autor, produciría más perjuicio que beneficio.

Por último, los denominados factores de riesgo no poseerían un carácter ya genuino, sino apenas legítimo. Son casuales, no causales.

## Los marcadores genéticos

### Consideración inicial

Los marcadores genéticos constituyen la caja negra, caja de Pandora que no siempre proporciona informes válidos.

Inicialmente se mencionarán una serie de genes involucrados en los marcadores genéticos de una multiplicidad de cánceres.

El gene p53.

e - her - 2

El gene BRCA 1 situado en el brazo largo del cromosoma 17 q.

La pérdida de heterocigocidad representa un signo de la inactivación de genes supresores de tumor (trátese de genes recesivos, emergentes identificados en el cáncer mamario y en el cáncer ovárico), fenómenos observados en trasposomas, genes saltarines conducentes a mutágenos endógenos.

La identificación de estos fenómenos genéticos no posee singularidad causal, quizás tan sólo posean valor posicional en un sistema en el que la situación clínica y los valores de riesgo integran, como veremos más adelante, un *Quantum* de cancerogenicidad.

Mark N Levine, en un editorial menciona el e-her B-2/neu, carcinogénesis en cáncer mamario. Se refiere también al eventual valor pronóstico, debido a la identificación del e-her B-2/neu. No parece

estar asociado con el carcinoma lobular o carcinoma *in situ*. Aconsejan el trabajo en conjunto entre la clínica y el laboratorio.

Farideh Bischof y cols. insisten sobre la identificación del BRCA 1, quizás localizado en el cromosoma 17, involucrado también en cáncer ovárico e incluso en cáncer prostático.

La investigación en este gene corre paralelamente con la del p53. La identificación en mama debería conducir en las personas a una detección más rigurosa.

Barbara L Webwe, también identifica el BRCA 1 en el brazo largo del cromosoma 17, que ha sido descubierto en una de 400 mujeres. Queda abierta la vía hacia la progresión de un empeño localizado en claudros familiares.

William L McGuire y cols., mencionan la pérdida de heterocigocidad significativa en la activación de genes represores de tumor. Esta investigación posee valor tanto en el cáncer mamario como en el cáncer de colon.

En un conjunto de trabajos hechos por Tom Reynolds, publicado en el *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 86 N° 7, 6 abril 1994, se insiste sobre la citometría de flujo que podría proporcionar un punto de apoyo para un estudio cuidadoso de los casos; sin embargo, su alto costo frena su aplicación.

Henry T Lynch, considera la existencia de un factor hereditario en el cáncer mamario, que se manifiesta en la edad, en el diagnóstico de un cáncer mamario (44.9 años, desviación estándar  $\pm$  12.5 años).

Aquí también existe la presencia de perturbaciones en el cromosoma 17q, acompañado también en cáncer ovárico. Vemos que en la identificación genómica del cáncer mamario, con frecuencia se asocia con el cáncer ovárico.

Para Mark Skolnik y cols. existía el cromosoma 17q en p53, como elemento de susceptibilidad al cáncer.

Quizás existen múltiples marcadores y diferentes *loci*, lo cual dificulta el problema, así como las diversas combinaciones con los "factores de riesgo".

La multiplicidad de los marcadores genéticos y la simultánea multiplicidad de los factores de riesgo, conduce al concepto de equifinalidad. Diversos caminos de cancerización conducen a una

misma meta: el cáncer mamario. Veremos después la significación de este hecho.

Para WR Miller, la investigación con citometría de flujo es una técnica poderosa, así como el avance de los instrumentos constituidos por el aspecto molecular e inmunológico del problema, que hacen que en un futuro próximo, pueda ser reemplazado el análisis de la fase S por las tecnologías que referirán la capacidad proliferativa de virtualmente todos los tumores mamaros.

En noviembre 9-13 de 1993, tuvo lugar en Lyon, una reunión conjunta de la *International Agency for Research on Cancer* y la *American Association for Cancer Research*, en la que fueron presentados trabajos de un gran valor.

T Heidmann (*Institut Gustave Roussy Villejuif, France*), presentó la importancia del retrovirus (genes supresores de tumor) y de los retrotransposomas, en la producción de mutágenos endógenos.

B Weinstein de la Columbia University, New York, USA, al revisar una de las sesiones, mencionó la importancia de la identificación de los factores hereditarios que influyen las variaciones intraductales en la susceptibilidad de cáncer y su interjuego con los múltiples factores ambientales en el proceso de la carcinogénesis paso a paso. Menciona las diferencias que pueden existir entre varios individuos enfermos que padecen un mismo tipo de tumor. Esta heterogeneidad y la comprensión de los factores que la producen, conducirían probablemente a la instauración de mecanismos de prevención primarios y secundarios en diferentes subpoblaciones.

En suma, el tratamiento simultáneo de los factores genéticos y los elementos ambientales, proporcionarían seguramente armas para la prevención del cáncer.

David L Page, en un trabajo de aroma literario, compara la existencia de la multiplicidad de factores que constituyen una rosa, con la multiplicidad de factores que integran el cáncer. La significación conceptual de este trabajo es enorme, ya que supone una valerosa transición del reduccionismo con que se ha estado constituyendo la investigación de cáncer a un holismo integrador, que separándose de la identificación singular de los árboles de un bosque, pasa a una mentalidad integral del bosque.

José e Irma Russo, realizaron un trabajo de gran alcance conceptual, liberado de pequeños informes, de paradigmas reduccionistas.

El embarazo a término por debajo de los 30 años, protege la mama de la malignidad, reduciendo 4 veces el riesgo total; esta defensa a la mujer es de por vida. La protección no actúa sobre la hiperplasia gestacional o lactacional de la glándula mamaria, sino sobre los cambios estructurales inducidos en el parénquima mamario por estos procesos.

El embarazo a término protege el órgano de la carcinogénesis de origen químico. El estímulo del embarazo puede ser simulado en animales vírgenes, mediante tratamiento con hormonas exógenas, y principalmente, con la hormona gonadotropina placentaria de la HCG.

El influjo hormonal se manifiesta tanto sobre la iniciación como sobre la progresión carcinogénica y válida su concepto para establecer el efecto hormonal antes y después de la iniciación del proceso carcinogénico. Estas investigaciones pudieran ser la base de los mecanismos fisiológicos en la prevención del cáncer mamario. Hecho muy importante es que estos efectos hormonales crean una modificación permanente de las características biológicas de la glándula mamaria e incluso a través de las estructuras diferenciadas en la reversión a condiciones fisiológicas más primitivas.

En suma, la existencia de estos marcadores genéticos ha servido como factor predictivo o conductor de terapéutica coadyuvante.

Además de estos disturbios génicos, la situación clínica, aparición precoz de cáncer mamario, su bilateralidad y/o su inclusión en un claustro familiar, donde quizás aparecen también cánceres ováricos, integran la imagen de la carcinogénesis del cáncer mamario.

En el número del 23 de septiembre de 1994 en *Science*, aparece una carrera en la cual, investigadores van estabilizando datos que hasta ahora resultaban imprecisos. Se refieren especialmente al gene BRCA 1, el cual en octubre de 1990, Marie Claire King clonificó (mapizó) el gene que denominó BRCA 1, en una región del brazo largo del cromosoma 17. Siguió después una carrera motivada por la sospecha de que debió existir otro gene que justificara fenómenos identificados sobre todo en los cánceres esporádicos de la mama.

Fue encontrado después un segundo gene de susceptibilidad, el cual se denominó BRCA 2, situado en el cromosoma 13; persistiendo la sospecha de que habrían de existir otros genes. El BRCA 1 tiene significación para cáncer ovárico, en tanto que el BRCA 2 ha mostrado su transmisión hacia varones con cáncer mamario.

De toda suerte sigue la incertidumbre y la intuición de que existirían factores ambientales, de dietas, que sobre todo pudieran modular la acción del BRCA 1.

Después de haber descrito aisladamente a los factores de riesgo y los marcadores genéticos, cuál es ahora nuestro razonamiento.

Ni los "factores de riesgo" ni los marcadores genéticos poseen singularidad etiológica. En el concepto actual los marcadores genéticos representan vulnerabilidad, "predisposición" para que los factores de riesgo sean promotores, variables de integración para constituir un *Quantum* de cancerogenicidad - suceso cáncer.

A semejanza de los quanta de Plank, poseen sus mismas características: impredecibilidad de su caminar; incertidumbre de sus componentes: frente a un cáncer mamario, ignoramos cuánto debe a las características del habitat y cuánto a su *natura* genética. *Natura* y *nurtura* integran su ser y su vivencia. También, este cáncer mamario es autoproducido inherente a todo fenómeno biológico, y por último, no posee un destino fijado en su inicio. El destino de un cáncer mamario va creándose a lo largo de su caminar, sin que exista un destino teleonómico aristotélico.

Por medio de todo este laberinto, ¿cuáles son las posibilidades de prevención del cáncer mamario?

En el caso de existir un claustro familiar de cáncer mamario o en general de otros cánceres, al existir un cáncer constituido en este claustro, él va a orientar la detección de los factores de riesgo asociados a este tipo de cánceres.

En el caso de no existir claustro familiar de cáncer, actúa entonces esa maravillosa luz que es el diagnóstico precoz, el cual compete al médico de primer contacto. El oncólogo sabe todo pero no hace nada. La lucha contra el cáncer es misión del médico de primer contacto. Su capacidad y su honestidad registrarán el camino a seguir.

## Referencias

- **Adami HO.** "Screening for prostate cancer: are we ready?" *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 1994;3:193.
- **Bonadona G, Valagusa P.** "The contribution of medicine to the primary treatment of breast cancer". *Cancer Research* 1988;48: 2314.
- **Bonadona G.** "Conceptual and practical advances in the management of breast cancer". *Journal of Clinical Oncology*. 1989;7(10):1380.
- **De Koning HJ.** "Breast cancer screening: its impact on clinical medicine" *British Journal of Cancer* vol. 1990; 7(10);1380. y 61:292.
- **Dupont WD et al.** "Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma" *The New England Journal of Medicine* 1994;331:10.
- **Fisher B.** "Laboratory an clinical research in breast cancer -A personal adventure: The David A. Karnofsky Memorial Lecture". *Cancer Research* vol. 1980;40:3863.
- **Fisher Bernard** "A biological perspective of breast cancer: contributions of the National Surgical adjuvant breast and bowel project clinical trials" *Ca-A Cancer for Clinicians* 1991;(2)41; 97.
- **Harris Jay R.** "Medical progress breast cancer" *The New England Journal of Medicine* vol. 1992;(5)327:319.
- **Kady B.** (1990) "New diagnostic, staging, and therapeutic aspects of early breast cancer" *Cancer* 1990;(3) 65:634.
- **Kaluzni AD, RIMER B.** "Cancer screening controversy" *The National Cancer Institute* 1994;(12)86: 501.
- **Kelsey J.L. B.G.** "Breast cancer epidemiology" *Cancer Research* vol. 1988;48:5615.
- **Kelsey J.L.** "Lactation and the risk of breast cancer" *The New England Journal of Medicine* 1994;(2)330:136.
- **Kopans DB.** "Detecting breast cancer not visible by mammography" *Journal of the National Cancer Institute* 1992;(10)84:745.
- **Oprnzi CL.** "It is now the age to define the appropriate follow-up of primary breast cancer patients" *Journal of Clinical Oncology* 1994;12 N° 5 pag. 881.
- **Min YJ.** "Risk factors for breast cancer in the chinese women in Shanghai" *Cancer Research* vol. 1988;48:1949.
- **Plotkin D.** (1991) "Breast cancer biologic and mal practice" *American Journal of Clinical Oncology* 1991;(3)14:254.
- **Shapiro S.** "Determining the efficacy of breast cancer screening" *Cancer* vol. 1989;(10)63:1873.
- **Skolnik M. et cols.** "Inheritance of proliferative breast disease in breast cancer kindreds" *Science* 1990;250:1715.
- **Strax P.** "Control of breast cancer through mass screening: from research to action" *Cancer* vol. 1989;(10):631881.
- **Swanson M.** "May we agree to disagree or how do we develop guidelines for breast cancer screening in women?" *Journal of the National Cancer Institute* 1991;(12)86: 903.
- **Van D. Jos AA.** "Efficacy of mammographic screening of the elderly a case referent study in the nijmegen program in the Netherlands" *Journal of the National Cancer Institute* 1994;(12):934.
- **Voguel VG.** "Evaluation of risk and preventive approach to breast cancer" *The Cancer Bulletin* vol. 1993;(6)45:489.
- **Bischoff FZ.** "Genetics of familial breast cancer" *The Cancer Bulletin* 1993;(6)45:476.
- **Bondy ML.** (1994) "Validation of breast cancer risk assessment model in women with a positive family history" *Journal of the National Cancer Institute* vol.1994;(8) 86:620.
- **Blume E.** (1994) "Breast cancer prognostic factors the search goes on" *Journal of the National cancer Institute* 1994;(7)86:480.
- **Fletcher SW.** "Report of the international workshop on screening for breast cancer" *Journal of the National Cancer Institute* vol. 1993;(20)85:1644.
- **Levine MN.** "The her-2/neu oncogene in breast cancer" *Journal of Clinical Oncology* vol. 1992;(7)10:1034.
- **Lynch HT.** "Natural history and age at onset of hereditary breast cancer" *Cancer* 1992;(6)69:1404.
- **Malkin D.** "Germiline p53 gene mutation and cancer Pandora's box or open sesame?" *Journal of the National Cancer Institute* 1994;(5)86:326.
- **Ma W.R.** "Prognostic factors in breast cancer" *British Journal of Cancer* 1992;66:774.
- **McGuire W L.** "Loss of heterozygosity in breast cancer: cause or effect?" *Journal of the National Cancer Institute* 1989;(81)23:764.
- **Noguchi M.** "C- erb- 2 oncoprotein expression versus internal mammary with axillary lymph node-positive breast cancer" *Cancer* 1992;(12)69:2953.
- **Osborne CK.** "Regulation of breast cancer growth by steroid hormones and growth factors, clinical implications" *The cancer Bulletin* 1993;(6)45:483.
- **Rosso J, Rosso I.** "Approach to breast cancer prevention" *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 1994;3:353.
- **Smart C R.** "Insights into breast cancer screening of younger women" *Cancer* vol. 1993;(4)72:1449.
- **Skilnick MH.** "Genetic predisposition to breast cancer" *Cancer* 1992;(6)70:1747.
- **Skolnick MH.** "Inheritance of proliferative breast cancer diseases in breast cancer kindreds" *Science* 1990;250:1715.
- **Wright K.** "Breast cancer: two steps closer to understandings. *Research News*. Dec.1990

## VI. Comentario

Germán García-García

La respuesta afirmativa o negativa a la pregunta con que inicia este simposio, no es terminante. Frente a un dilema, raras veces o quizás nunca podemos en rigor afirmar o negar. El principio de incertidumbre es inherente a la vida del hombre y al Universo al cual pertenecemos. En virtud del principio antrópico.

Esta incertidumbre impregna el problema de la prevención de los cánceres. En términos de un lenguaje llano: ¿el cáncer es evitable o es inevitable?

Renunciando modestamente a una definición, han sido expuestos a lo largo del simposio, las

condiciones y los hallazgos que en cada área se empeñan en iluminar la conducta del médico.

Algo no obstante impregna de prudencia el proceder oncológico.

No se ha de pretender convertir en asequible lo inasequible y atribuir causalidad a lo que sólo es circunstancia.

Evitando ambos errores, hemos pretendido dar una balbuzeante respuesta a nuestra pregunta inicial.

Terminamos más no concluimos. Creemos que esta actitud es el lenguaje de la Academia Nacional de Medicina.