

## Trabajo de Incorporación

# La Epidemiología del Cáncer

AN Dr. Pedro Albújar Baca

Por su impacto en la morbilidad y mortalidad el cáncer representa uno de los mayores problemas de salud de la población mundial. Aunque la incidencia es más alta en los países desarrollados; el 50% de los casos y muertes en números absolutos se dan en países en desarrollo y con una tendencia a incrementar<sup>1</sup>.

Ante esta realidad los países con sistemas de salud bien organizados han diseñado estrategias que les está permitiendo disminuir lenta pero sostenidamente las tasas de mortalidad de los cánceres más comunes<sup>2</sup>. Entre esas estrategias los estudios epidemiológicos tienen particular importancia porque permiten medir el impacto de esta enfermedad en las poblaciones e identificar sus causas para una prevención efectiva

A Hipócrates (460–370 a.C.) se le puede considerar como el representante de la epidemiología antigua. En sus aforismos «Aires, Aguas y Lugares» estableció con propiedad la dimensión ecológica de la medicina, concepto vigente en las investigaciones epidemiológicas actuales en términos de tiempo, espacio y población afectada. Hipócrates y Galeno atribuyeron el cáncer a un exceso de bilis negra<sup>3</sup> de acuerdo a la teoría humoral que persistió 1300 años.

Bernardino Ramazzini fue uno de los primeros en asociar el cáncer con situaciones especiales. En su obra *De morbis artificum* propuso en 1713 que la elevada frecuencia de cáncer de mama en las monjas se debía al celibato, concepto que ahora está relacionado con factores hormonales.

En 1842 Domenico Rigoni–Stern confirmó esa observación. En una encuesta que hizo para estudiar la morbilidad y mortalidad en su natal Verona, observó que en las monjas el cáncer de mama era nueve veces más frecuente que el cáncer uterino, tres veces más común en las solteras, pero representaba menos de la mitad en las casadas. En cambio el cáncer de útero era mucho más frecuente en las casadas que en los otros dos grupos.

En 1775 Percival Pott describió en sus *Observaciones Quirúrgicas* el cáncer del escroto en los limpiadores de

chimeneas y atribuyó la enfermedad a la exposición al hollín por deficiente vestuario. Su trabajo se considera uno de los puntales de la epidemiología del cáncer. Pott fue el primero en atribuir una causa ocupacional y la posibilidad de su prevención. Su observación pasó desapercibida hasta el pasado siglo en que los investigadores japoneses Yamagiwa e Ichikawa lograron en 1915 producir cáncer en la oreja de conejos mediante aplicaciones repetidas de alquitrán. Posteriormente Kennaway y Cook extrajeron del coque el poderoso carcinógeno 3-4 benzopireno.

Controladas las enfermedades infecciosas que diezmaron las poblaciones en el medioevo, los epidemiólogos comenzaron a preocuparse por las enfermedades no infecciosas crónicas, no transmisibles, causantes de invalidez y muerte como las enfermedades ocupacionales, la arterioesclerosis y el cáncer.

La epidemiología del cáncer pulmonar es un ejemplo clásico del estudio de las enfermedades no infecciosas crónicas. Se inicia con la observación del aumento de la frecuencia de la enfermedad después de la primera guerra mundial F.H. Müller notó un aumento en el porcentaje de carcinoma pulmonar en las autopsias de la ciudad de Colonia entre 1918 y 1937. Similar observación se hizo en Europa y los Estados Unidos. Müller consideró varias hipótesis para explicar esta «epidemia» que afectaba a hombres con el antecedente del hábito de fumar cigarrillos. Diseñó el primer estudio analítico dirigido a probar esta hipótesis. Estudió 86 pacientes con cáncer de pulmón y 86 controles apareados por edad. Este estudio retrospectivo de caso-control demostró un exceso de fumadores entre los pacientes con cáncer pulmonar<sup>4</sup>.

### La epidemiología y sus métodos

La epidemiología del cáncer es la rama de la epidemiología que se ocupa del estudio de la distribución de las enfermedades neoplásicas, sus etapas precursoras y los factores de riesgo, con el propósito de lograr una prevención efectiva.

En los estudios epidemiológicos de las enfermedades crónicas como el cáncer se sigue tres etapas secuenciales: descriptiva, analítica y experimental.

La *epidemiología descriptiva* estudia la distribución del cáncer en función del lugar, del tiempo y características de las personas, con el propósito de encontrar patrones de distribución en las poblaciones y formular hipótesis que expliquen las diferencias. Utiliza las tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad para medir la probabilidad de padecer un tumor. Por ejemplo, las tasas estandarizadas de cáncer pulmonar son mucho más altas en Uruguay (59.28) y Cuba (49.18) que en Perú (12.02); la explicación más probable es la diferencia en el consumo anual promedio de cigarrillos, en Uruguay 1700, Cuba 2280 y en Perú 350<sup>5</sup>.

La epidemiología *analítica* trata mediante la observación o experimentación identificar la posible asociación entre factores de riesgo a los que se exponen las personas y poblaciones con las enfermedades que presentan.

Básicamente existen dos métodos de análisis epidemiológico para evaluar si una exposición está asociada a un resultado en particular: los estudios observacionales (no experimentales) y los estudios de intervención (experimentales). Los estudios observacionales son de dos tipos: de cohortes y caso-control.

*Estudios de Cohortes.* Son estudios en los que inicialmente se selecciona una serie de personas sin la enfermedad de interés (cohorte). Luego se determina que individuos están expuestos o no al factor de riesgo investigado. La cohorte se sigue a través del tiempo y se compara la incidencia de la enfermedad entre los individuos expuestos y los no expuestos. Un ejemplo clásico de estudio de cohortes es el de Doll y Hill iniciado en 1951 y continuado durante cinco décadas. El objetivo fue comparar el riesgo de fumar cigarrillos en una cohorte de 34434 médicos británicos varones. En su último informe<sup>6</sup> los resultados confirman un exceso de mortalidad asociados al hábito de fumar, principalmente por enfermedades vasculares, neoplásicas y respiratorias. Los fumadores vivieron diez años menos que los no fumadores.

*Estudios Caso-Control.* El investigador estudia un grupo de personas con la enfermedad (casos) y lo compara con un grupo sin la enfermedad en estudio (controles), respecto a un factor de riesgo. El estudio pionero que hizo Müller en Colonia respecto a la relación entre cáncer pulmonar y el hábito de fumar es un estudio epidemiológico de este tipo.

*Estudios Epidemiológicos de Intervención* (experimentales). En estos estudios el investigador ejerce control sobre los grupos de población que estudia y son de dos modalidades: los ensayos clínicos y los ensayos de campo.

En los *ensayos clínicos* se evalúan nuevas formas de tratamiento en personas que ya tienen la enfermedad. Se realizan en los hospitales. Por ejemplo el posible efecto de una dieta pobre en grasas en la disminución de la recurrencia del cáncer de mama tratado.

En los *estudios de campo* la investigación se realiza en la comunidad con una población sin la enfermedad de interés. El objetivo es evaluar si un agente o procedimiento reduce el riesgo de desarrollar la enfermedad entre los que no la tienen en el momento de la inclusión. En Taiwán se ha investigado la eficacia de la vacunación contra la hepatitis B en niños para prevenir el carcinoma hepático<sup>7</sup>. La evaluación de los resultados a los 14 años reveló disminución de la incidencia del carcinoma hepático de 0.52x100000 a 0.13x100000.

El objetivo de los estudios epidemiológicos es evaluar si una exposición está asociada a una enfermedad determinada en la población. Una asociación se considera causal si cumple con los criterios de Hill<sup>8</sup>. Estos criterios son: fuerza de asociación, consistencia, especificidad, temporalidad, gradiente biológica, plausibilidad biológica, coherencia, evidencia experimental y analogía.

*Fuerza de asociación* significa que cuanto más fuerte es la asociación el factor tiene más probabilidades de ser causal.

*Consistencia* significa la asociación es confirmada en diferentes poblaciones y circunstancias.

*Especificidad*, una causa debe conducir al mismo efecto.

*Temporalidad*, la causa debe preceder al efecto.

*Gradiente biológica*, la relación causal produce una curva de dosis- respuesta.

*Plausibilidad biológica y coherencia.* Según este criterio la relación causal debe ser coherente con los conocimientos científicos del momento.

Aplicando estos criterios se ha establecido, por ejemplo, que el *virus papiloma humano* es la causa necesaria del *carcinoma cuello uterino*, porque la asociación causal es muy fuerte, específica y universal, la infección precede al carcinoma cervical invasor y las evidencias de plausibilidad biológica exceden una duda razonable<sup>9</sup>.

## Los registros de cáncer

El registro de cáncer es un instrumento de la epidemiología descriptiva. Es parte esencial de cualquier programa racional de control del cáncer. Se basa en el método estadístico de recolección, clasificación, procesamiento, interpretación, análisis, divulgación y utilización de la información obtenida.

El principal objetivo de un registro de cáncer es producir estadísticas sobre la aparición del cáncer en una población definida, proporcionando un marco para valorar y controlar el impacto de la enfermedad en la comunidad<sup>10</sup>.

## Los registros de cáncer en el Perú

El Dr. José Gálvez Brandon organizó el primer registro de cáncer de Lima Metropolitana; en 1973 publicó los resultados de incidencia correspondientes al trienio 1968-1970<sup>11</sup>. La Dra. Laura Olivares<sup>12</sup> dirigió el registro entre 1974 y 1975. El registro de Lima fue discontinuado hasta 1990 en que fue reactivado por el Dr. Eduardo Cáceres Graziani, Director del Instituto Maes- Heller<sup>13</sup>.

En 1984 iniciamos en Trujillo la base de datos del registro de cáncer de base poblacional. Desde 1990 recibimos el apoyo técnico y financiero de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) con sede en Lyon, Francia, mediante un Convenio con la Universidad Nacional de Trujillo. Los resultados del registro de Trujillo han sido publicados en los volúmenes VI y VII de *Cancer In Five Continents*, una publicación de la Organización Mundial de la Salud y en cuatro reportes quinquenales publicados en Trujillo.

La base de datos en un período de 20 años ha registrado 13228 casos nuevos de cáncer. En el último informe las tasas de incidencia estandarizadas por 100000, de los cinco principales cánceres en los hombres fueron: próstata 25.8, estómago 23.8, linfoma 9.6, colon 5.8 y pulmón 5.4. En las mujeres, cuello uterino 43.2, mama 28.1, estómago 17.2, linfoma 8.2 y vesícula biliar 5.5. En Trujillo el cáncer de cuello uterino es un problema de salud pública.

## La nueva era de la epidemiología del cáncer

La epidemiología ha ingresado a una nueva era marcada por la revolución de la biología molecular y la aparición de los biomarcadores que permiten hurgar dentro de las complejidades de los fenómenos iniciales del proceso neoplásico<sup>14</sup>. Este nuevo tipo de investigación que integra la epidemiología con las ciencias del laboratorio se denomina «epidemiología molecular».

El método epidemiológico «tradicional» consiste en asociar la exposición a un factor de riesgo y la enfermedad como resultado. Hasta ahora todo lo acontecido con el proceso que media entre la causa (exposición) y la enfermedad resultante era como si estuviera en una «caja negra». Con la integración de la biología molecular los epidemiólogos del cáncer pueden ahora revelar la «caja negra» y analizar los eventos que se suscitan entre la exposición y el desarrollo de la enfermedad<sup>15</sup>.

La carcinogénesis es un proceso de múltiples etapas con cuatro eventos definidos: iniciación, promoción, conversión y progresión. Con los biomarcadores la epidemiología molecular puede monitorear los eventos génicos desde el momento de la exposición hasta la aparición de la enfermedad. Los biomarcadores permiten evaluar la interacción entre un sistema biológico y un agente xenobiótico (ambiental) químico, físico o biológico.

Los biomarcadores son de tres tipos: los de exposición, de susceptibilidad y de efecto<sup>16,17</sup>. La distinción entre ellos no es absoluta.

Los *biomarcadores de exposición* indican la presencia de agentes genotóxicos, físicos, químicos o biológicos, a los que una persona ha estado expuesta. Por ejemplo la cotinina (un metabolito de la nicotina) mide con más precisión que las encuestas la cantidad de cigarrillos fumados. Las técnicas moleculares como la captura de híbridos y la reacción en cadena de la polimerasa revelan la exposición al virus del papiloma humano involucrado en la etiopatogenia del cáncer cérvicouterino.

Los *biomarcadores de susceptibilidad* son indicadores de las diferencias interindividuales que afectan la respuesta orgánica a los agentes genotóxicos ambientales. Revelan el polimorfismo enzimático de los genes que intervienen en el metabolismo y detoxificación de los carcinógenos, así como la capacidad de reparar los daños del ADN y los defectos génicos heredados<sup>18</sup>.

¿Por qué individuos expuestos al mismo factor de riesgo unos desarrollan cáncer y otros no?

Casi todos los carcinógenos químicos necesitan activación enzimática. Otras enzimas se encargan de desactivarlos. Los polimorfismos enzimáticos heredados pueden alterar el nivel de activación o detoxificación, aumentando o disminuyendo el potencial de los carcinógenos. El benzopireno por ejemplo (que se encuentra en el humo del cigarrillo) es activado por la enzima CYP1A1 del sistema citocromo y desactivado

por la enzima glutatión transferasa (GSTM1). Los individuos con polimorfismo que incrementa la actividad de la CYP1A1 tienen mayor riesgo de cáncer pulmonar como también quienes tienen menor actividad de la enzima desactivadora. Los biomarcadores de los polimorfismos de las enzimas metabólicas permiten la identificación de las poblaciones e individuos susceptibles a los carcinógenos químicos.

Otros biomarcadores de susceptibilidad revelan la diferente capacidad de las células para reparar los daños del ADN. Los individuos con genes reparadores deficientes producen aductos (unión de un complejo químico con una molécula biológica como el ADN o una proteína) y alteraciones en el número y estructura de los cromosomas (ruptura, rearrreglos, micronúcleos).

Existen biomarcadores de susceptibilidad que identifican defectos genéticos preexistentes heredados. Las mujeres con el gen defectuoso heredado BRCA1 ubicado en el brazo largo del cromosoma 17 están predisuestas al cáncer de mama

Los biomarcadores *de efecto* son indicadores del daño irreversible estructural y/o funcional de los cromosomas y genes. El análisis citogenético de los linfocitos periféricos puede revelar alteraciones numéricas y estructurales de los cromosomas. La mayoría de cánceres tienen defectos cromosómicos generalmente pérdida de una banda específica o translocaciones. La identificación de micronúcleos en linfocitos periféricos revelan la exposición a agentes mutagénicos.

## Conclusiones

La epidemiología del cáncer permite medir el impacto de la enfermedad e identificar los factores de riesgo en una población. Con la integración de las técnicas de la biología molecular los epidemiólogos pueden ahora identificar los fenómenos iniciales del proceso neoplásico. La prevención es la mejor estrategia para enfrentar el cáncer, uno de los grandes males de nuestra época. La epidemiología contribuye de manera fundamental a lograr ese objetivo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Who Global Cancer. Disponible en [www.WHO.int/mediacentre/release/2003](http://www.WHO.int/mediacentre/release/2003) (consultado el 14.VII.06).
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics 2006. CA Cancer J Clin. 2006;56:106-30.

3. Dos Santos Silva I. Epidemiología del Cáncer: principios y métodos. Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer, OMS, Lyon, Francia, 1999:4.
4. Correa P. Epidemiología y enfermedad: conceptos básicos y avances recientes. Patología. 1983;21:293-304.
5. WHO Tobacco information and prevention source. Disponible en [www.cdc.gov/tobacco/who/](http://www.cdc.gov/tobacco/who/) (Consultado el 12.VI.03).
6. Doll R, Peto R, Borenham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking on male British doctors. BMJ. 2004;328:1519-28.
7. Chang MH, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. N Engl J Med. 1997;336:1855-9.
8. Hill AB. The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med 1965;58:295-300.
9. Bosh FX, Lorinez A, Muñoz N, Meijer CJL, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002;55:244-65.
10. Jensen OM, Storm HH. Objetivos y usos de los registros de cáncer. Registros de Cáncer Principios y Métodos. IARC. Publicaciones Científicas No.95, Lyon, Francia, 1995:7.
11. Gálvez Brandon J. Un Programa de Registro de Incidencia de Cáncer en Lima Metropolitana. Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 1973.
12. Olivares L. Lima Metropolitan Cancer Registry, 1978. En Cancer in Developing Countries. Parkin DM, Edit. IARC Scientific Publications N° 75, Lyon, Francia, 1986.
13. Centro de Investigación «Maes-Heller». Instituto de Enfermedades Neoplásicas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, 1990-1993.
14. Correa P. The new era of cancer epidemiology. Cancer Epidemiol, Biomarkers and Prevention 1991;1:5-11.
15. Chen YC, Hunter DJ. Molecular Epidemiology of Cancer. CA Cancer J Clin. 2005;45-54.
16. WHO. Biomarkers and risk assessment: concepts and principles. INCHEM 1993. Disponible en [www.inchem.org/documents/ehc/ehc155.htm](http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc155.htm) (Consultado el 14.VI.06).
17. Eubanks M. Biomarkers: the clues to genetic susceptibility. EHP 1994,102. Disponible en [www.ehponline.org/docs/1994/102-1focus-full.html](http://www.ehponline.org/docs/1994/102-1focus-full.html) (Consultado el 14.VI.06).
18. Wang SS, Samet JM. Tobacco smoking and cancer. The promise of molecular epidemiology. Salud Publica Mex. 1997;39:335-45.

---

Correspondencia: Académico de Número Dr. Pedro Albújar Baca  
Dirección: Av. Belén 331, San Isidro  
Teléfono: 441-3938 / 044-244377  
Correo electrónico: [albujaarb@ec-red.com](mailto:albujaarb@ec-red.com)