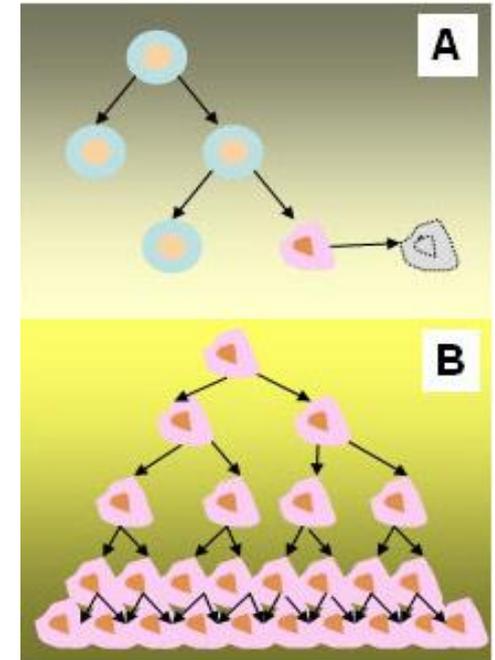


# **CÁNCER : FACTORES DE RIESGO Y PREVENCIÓN**

**M<sup>a</sup> José Juan Fita  
Oncología Médica  
IVO**

# ¿QUÉ ES EL CÁNCER?

- Las células son las unidades básicas que forman los **tejidos** del cuerpo.
- Las células **crecen** y se **dividen** para producir nuevas células conforme el cuerpo las necesita. Cuando las células envejecen, **mueren** y son reemplazadas por células nuevas.
- Pero a veces, este proceso ordenado de división de células se **descontrola**. Células nuevas se siguen formando cuando el cuerpo no las necesita. Las células viejas no mueren cuando deberían morir, dan lugar a una masa de tejido es conocida como **tumor**.
  - **Tumores benignos**
  - **Tumores malignos** (invaden otros tejidos)

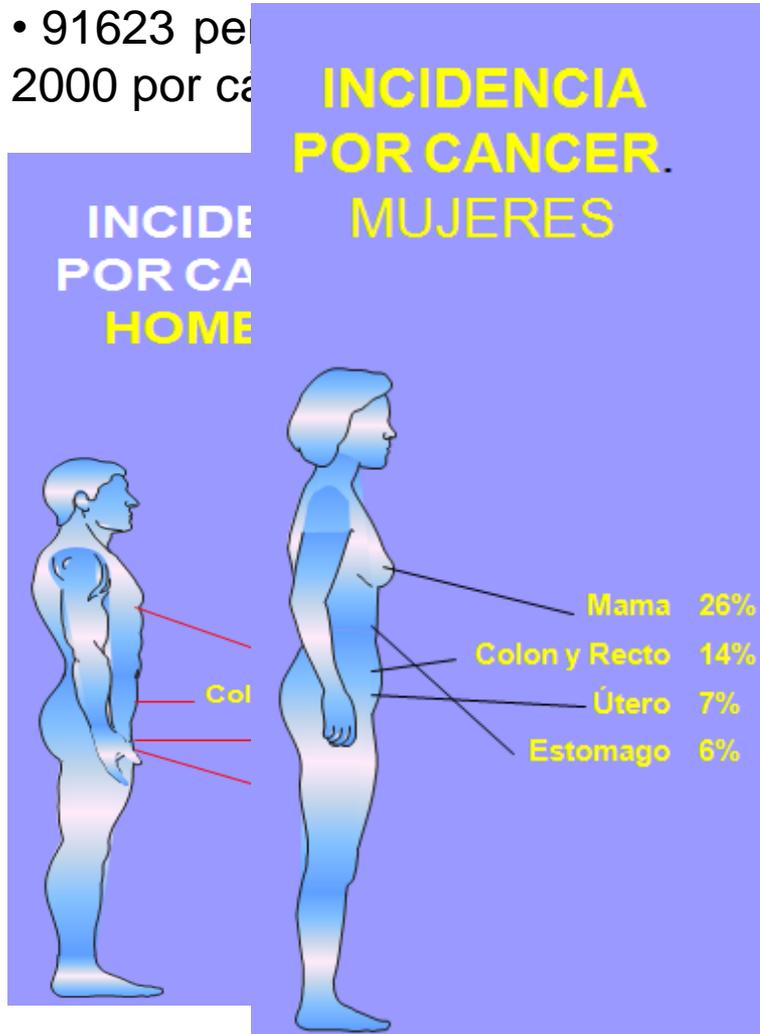


# INCIDENCIA Y MORTALIDAD

• En nuestro país se diagnostican 150.000 nuevos casos de cáncer /año

• 91623 per  
2000 por ca

en el año



Localización	España
Cabeza y cuello	628
Esófago	257
<b>Estomago</b>	<b>3.454</b>
<b>Colon y recto</b>	<b>11.461</b>
Hígado	1.309
Vesícula	1.542
Páncreas	1.675
Laringe	852
Pulmón	2.131
Melanoma	1.785
<b>Mama</b>	<b>15.979</b>
Cervix	3.172
<b>Útero</b>	<b>4.344</b>
Ovario	2.997
Vejiga	1750
Riñón	1.189
SNC	287
LNH	2.209
Enf. Hodgkin	528
Mieloma	769
Leucemia	1.852
<b>TODOS</b>	<b>64.977</b>

# CAUSAS DEL CÁNCER

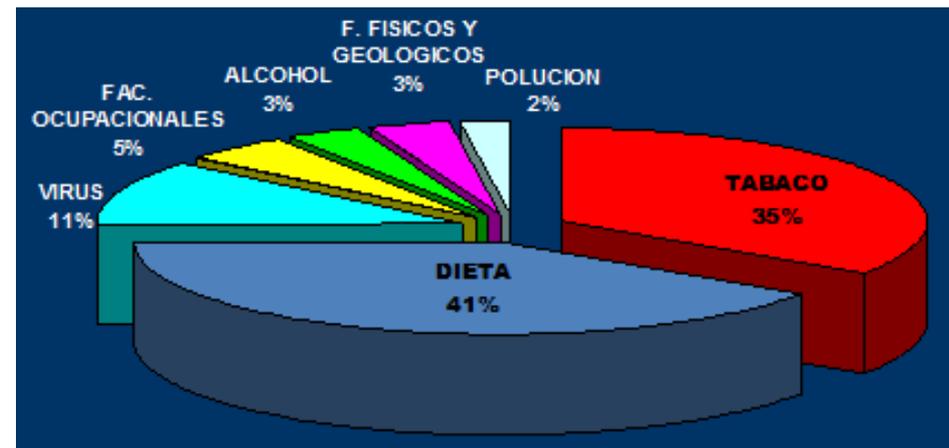
## CAUSAS ENDÓGENAS: 20-25%

- CAUSAS GENÉTICAS
- AGREGABILIDAD FAMILIAR



## CAUSAS EXÓGENAS (AMBIENTALES) : 75-80%

- CARCINÓGENOS QUÍMICOS
- CARCINÓGENOS BIOLÓGICOS
- CARCINÓGENOS FÍSICOS



# FACTORES AMBIENTALES

# CARCINÓGENOS QUÍMICOS

## DIETA

- FIBRAS
- GRASA MONOINSATURADA (ACEITE DE OLIVA)
- AC. EICOSAPENTANOICO (GRASA DEL PESCADO)
- RETINOIDES
- BETA-CAROTENOS
- VITAMINA C
- VITAMINA E
- DERIVADOS INDÓLICOS
- INHIBIDORES DE LAS PROTEASAS
- ACIDO ELÁGICO
- SELENIO

Carcinógenos  
endoluminales



Cáncer  
Colorrectal

# TABACO

- El tabaco es causante de 3,5 millones de muertes anuales y se prevee que en 2020 el tabaco causará más de 10 millones de muertes cada año. Es la causa de mortalidad EVITABLE más frecuente
- Más de 300 sustancias químicas nocivas para la salud

- **HIDROCARBUROS AROMÁTICOS**

- **COMPUESTOS INORGÁNICOS**

- **ALDEHIDOS**

- **AMINAS AROMÁTICAS**



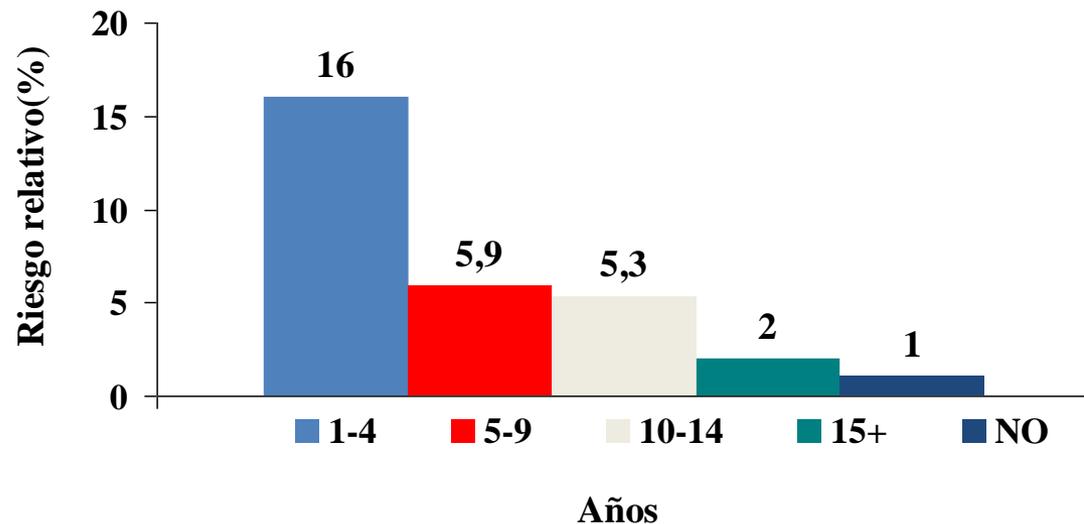
Inducen mutaciones en el protooncogén k-ras y en el gen supresor p53 alterando los mecanismos de reparación del DNA

# CONSECUENCIA DEL TABACO

## CÁNCER DE PULMÓN

- Es la 1ª causa de muerte en el varón en Europa, EEUU y Japón .Es el tumor más frecuente en el hombre

### Riesgo Ca. Pulmon/Años sin Fumar



**EL RIESGO NO SE PIERDE EN UN AÑO PERO ES GRADUALMENTE MENOR**

# ALCOHOL

## **Agente etiopatogénico en:**

- **Cáncer de Cabeza y Cuello**
- **Cáncer de Esófago**
- **Cáncer de Hígado**
- **Cáncer de Mama**

# CARCINÓGENOS BIOLÓGICOS

## VIRUS

### Mecanismo de transformación:

Modifican la capacidad de dividirse las células, facilitan la aparición de mutaciones

### Agentes

- Hepatitis B
- Hepatitis C
- HIV-1
- HTLV-1
- HPV
- Epstein-Barr

### Tipo de cáncer

Liver  
Liver  
Kaposi's sarcoma  
Adult T-cell lymphoma  
Uterine cervix  
Burkitt's lymphoma,  
nasopharynx,  
Hodgkin's disease

### • CARCINOMA DE CERVIX

Sinergismo con herpes virus y tabaco

### • CARCINOMA DE PENE

### • CARCINOMA DE CANAL ANAL

Papilomavirus. Transmisión sexual

# CÁNCER E INFECCIÓN BACTERIANA

## Agents

*Helicobacter pylori*

*Schistosoma haematobium*

*Opisthorchis viverrini*

## Site of Cancer

Stomach

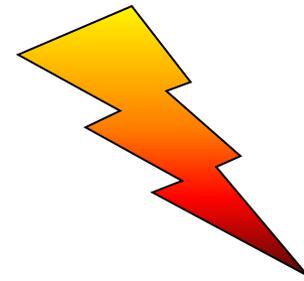
UrinaryBladder

Liver

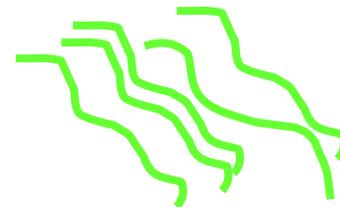
# CARCINOGENÉNESIS FÍSICA

## AGENTES FÍSICOS:

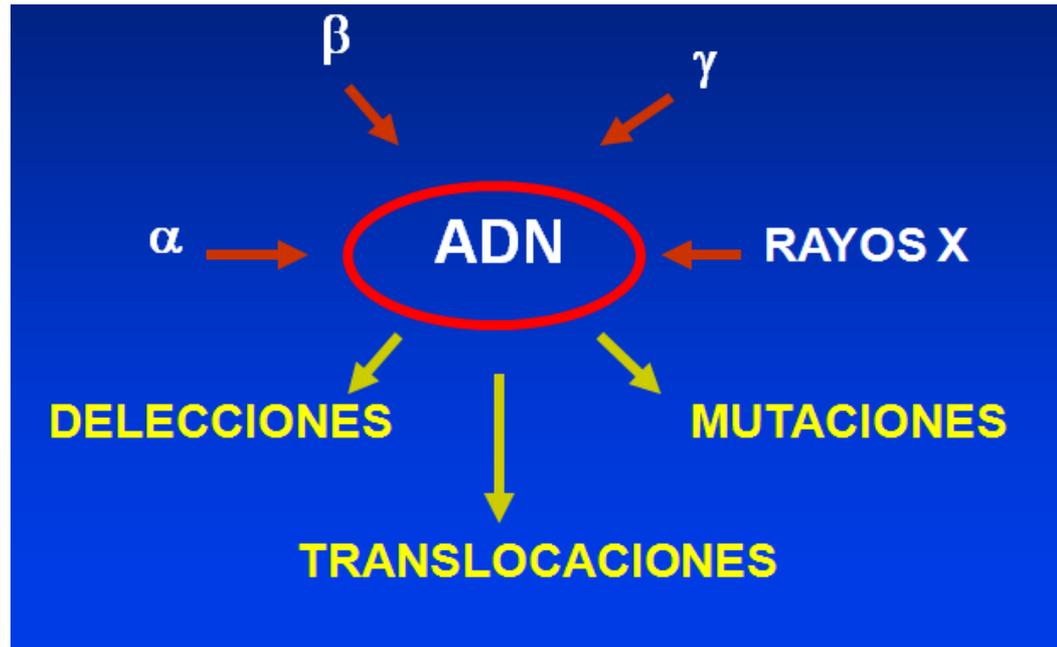
– Radiación ultravioleta



– Radiación ionizante



# RADIACIÓN IONIZANTE



- Los tumores más frecuentemente inducidos: leucemias, ca tiroides o mama
- Su incidencia varía según la dosis, tipo y calidad de radiación
- Así como presencia de varios factores genéticos

# RADIACIÓN ULTRAVIOLETA

- Induce el 90% de los cánceres de piel
- Exposición solar corta + quemadura: puede haber melanoma
- Exposición larga duración (pescadores..): tumores no melanomas
- Factores asociados: piel clara, xeroderma pigmentoso..

# RADIACIÓN C. ELECTROMAGNÉTICOS

- Producidos por líneas de tendido eléctrico, aparatos industriales, electrodomésticos...conectados a corriente eléctrica
- Resultados contradictorios
- No demostrado de momento la asociación entre móviles y tumores cerebrales

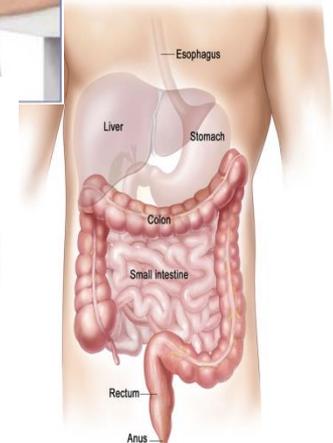
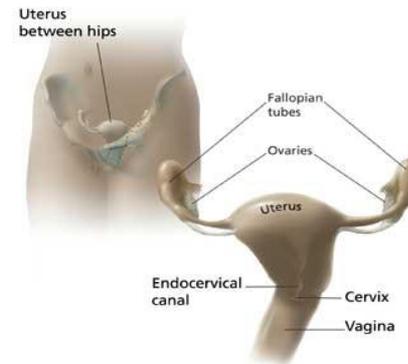
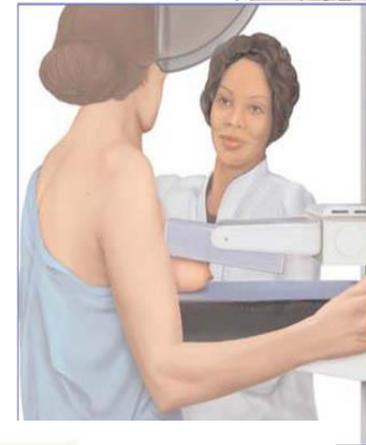
# ¿QUÉ PODEMOS HACER CONTRA LOS FACTORES AMBIENTALES?

- **Deja de fumar**
- **No consumas alcohol**
- **Protégete del sol**
- **Evita contactos de riesgo**



# PREVENCIÓN SECUNDARIA

- **SCREENING MAMA- CERVIX**
- **SCREENING PRÓSTATA**
- **SCREENING T. DIGESTIVOS**
- **VACUNACIÓN VPH**



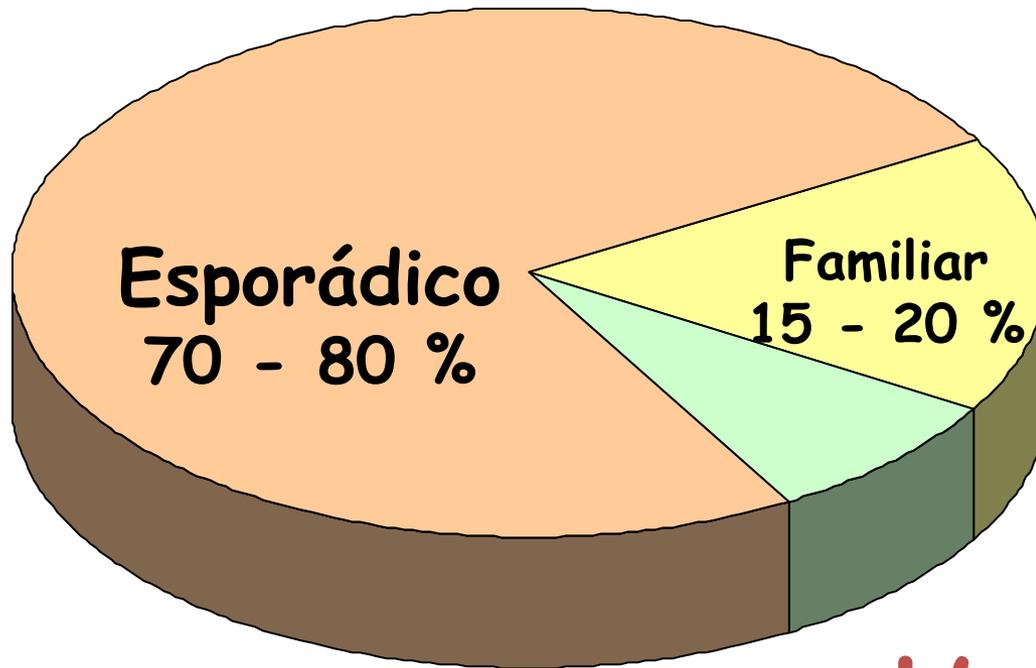
# FACTORES GENÉTICOS

# Incidencia de cáncer en la Comunidad Valenciana.

Localización	Nº casos / año	Nº Casos hereditarios
<b>Mama</b>	<b>1.350</b>	<b>70-130</b>
<b>Colon y Recto</b>	<b>1.250</b>	<b>75</b>
<b>Ovario</b>	<b>200</b>	<b>14</b>

*Registro de Mortalidad de la Comunidad Valenciana. DGSP*

¿Qué proporción del cáncer es hereditario?



**Hereditario**  
**5-10 %**

# Consejo genético en cáncer

- **Consejo Genético:**

“ Proceso por el cual los miembros de una familia a riesgo para una enfermedad que puede ser hereditaria, son informadas de las consecuencias de la enfermedad, de la probabilidad de padecerla y transmitirla, y de las formas de prevenirla o reducir sus efectos”

*(Harper 1984).*

# ENFERMEDADES EN LAS QUE SE OFERTA CONSEJO GENÉTICO

- **Cáncer de Mama y Ovario familiar**
- **Cáncer de Colon Hereditario No Polipósico (CCHNP) o Síndrome de Lynch I y II**
- Poliposis Adenomatosa de Colon Familiar (PAF)
- Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN 2) y Carcinoma Medular de Tiroides Familiar
- Von Hippel-Lindau (angiomatosis, cáncer renal)
- Retinoblastoma Hereditario
- Síndrome de Cowden
- Síndrome de Peutz-Jeghers

# Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (CMOH)

- Neoplasia más frecuente en mujeres.
- CM 90-95% son casos esporádicos.

*Solo 5-10% son casos hereditarios.*



# Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (CMOH)

## Situación actual: genes de alta y moderada penetrancia en CMOH.

- **BRCA1 y BRCA2:** genes principales , explican hasta 25% de los casos de cáncer de mama hereditario. Las mutaciones en estos genes confieren alto riesgo a desarrollar cáncer de mama, ovario y otros
- Las mutaciones en **TP53 y PTEN** confieren alto riesgo a desarrollar cáncer de mama pero dentro de otros síndromes de cáncer hereditario (Li-Fraumeni y Cowden).
- Se han descrito otros 6 genes de moderada penetrancia, cuyas mutaciones pueden doblar el riesgo de desarrollar cáncer de mama: **CHEK2, ATM, BRIP (FANCI), PALB2 (FANCD1), RAD50, NBS1.**

# Criterios de remisión: CMOH

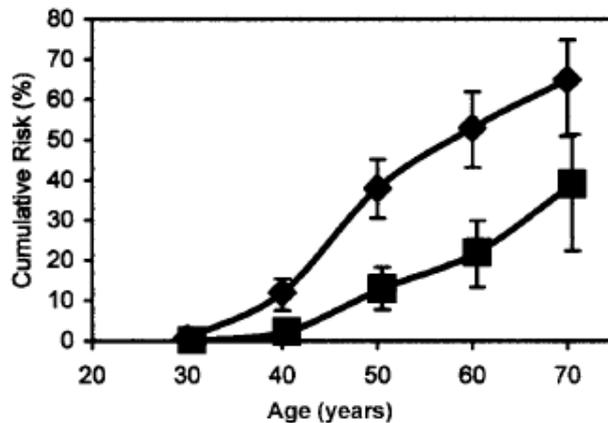


- **Familias con un único caso de cáncer de mama:**
  - Cáncer diagnosticado antes de los 30 años
  - Cáncer bilateral antes de los 40 años
  - Cáncer de mama y ovario en la misma paciente
- **Familias con dos casos en familiares de 1<sup>er</sup> grado:**
  - Dos cánceres de mama, al menos uno antes de los 50 años o bilateral
  - Dos o más casos de cáncer de ovario
  - Un cáncer de mama en una mujer y un cáncer de mama en un hombre
  - Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en dos familiares
- **Familias con tres o más casos de cáncer de mama, al menos dos en familiares de primer grado**

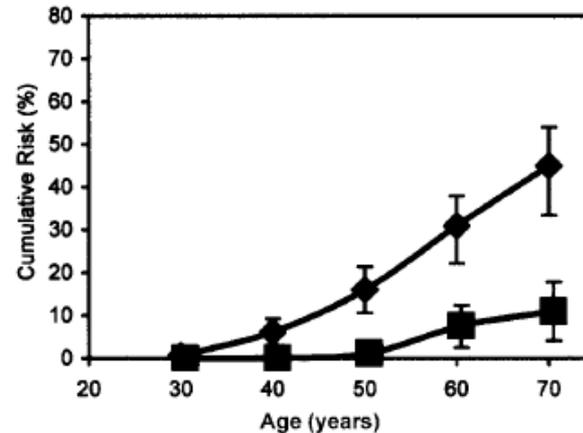
# Riesgo de CMO en portadoras mutación BRCA1-2

## A) METAANÁLISIS ( Antoniou A, et al)

- 22 estudios de pacientes con CM y CO no seleccionados por su Hª familiar
- BRCA 1 : Riesgo acumulado a los 70 años CM: 65% (95%CI= 44-78%)  
CO: 39% (95% CI= 18-54%)
- BRCA 2 : Riesgo acumulado a los 70 años CM : 45 % (95%CI= 31-56%)  
CO : 11% (95 % CI=2-19%)



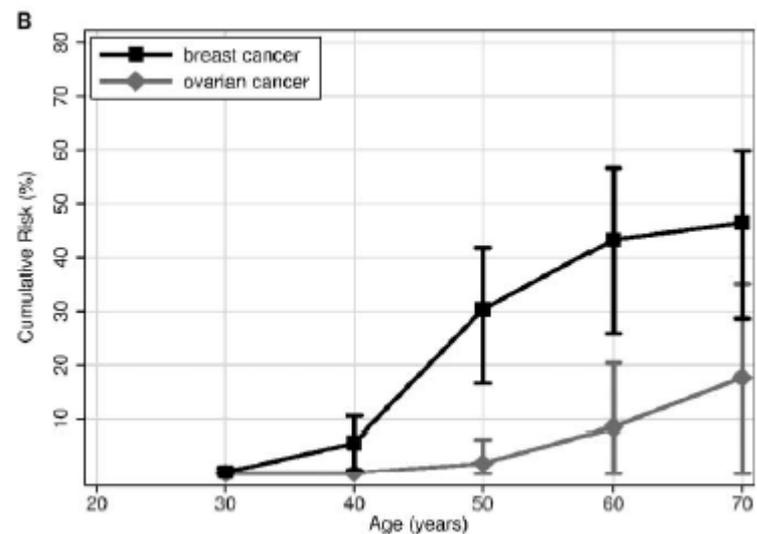
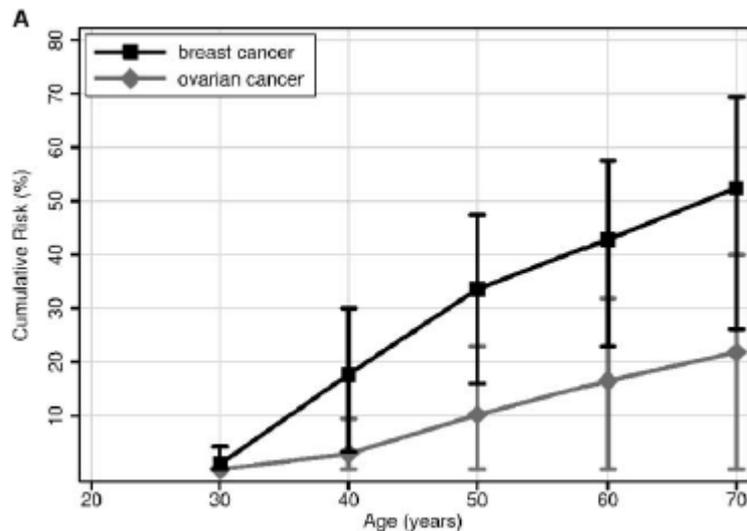
Cumulative risk of breast (◆) and ovarian (■) cancer in BRCA1-mutation carriers.



Cumulative risk of breast (◆) and ovarian (■) cancer in BRCA2-mutation carriers.

## B) ESTUDIO ESPAÑOL ( Milne et al)

- Estudio multicéntrico, familias españolas portadoras, seleccionadas por criterios clínicos de alto riesgo
- BRCA 1: Riesgo acumulado a los 70 años CM: 52% (95%CI= 26-69%)  
CO : 22% (95%CI= 0-40%)
- BRCA 2: Riesgo acumulado a los 70 años CM : 47% (95%CI= 29-60%)  
CO: 18% (95%CI= 0-35%)
- Riesgo relativo estimado de CM : pico máximo a la edad de 35-40 años
- Riesgo relativo de CO aumenta en BRCA 1 a partir de 40, BRCA 2 > 50 años



# Riesgo de cáncer de ovario tras un cáncer de mama en portadoras mutación BRCA1-2

The risk of ovarian cancer after breast cancer in  
BRCA1 and BRCA2 carriers

Kelly A. Metcalfe<sup>a,b,\*</sup>, Henry T. Lynch<sup>c</sup>, Parviz Ghadirian<sup>d</sup>, Nadine Tung<sup>e</sup>, Ivo A. Olivotto<sup>f</sup>,  
William D. Foulkes<sup>g</sup>, Ellen Warner<sup>h</sup>, Olufunmilayo Olopade<sup>i</sup>, Andrea Eisen<sup>h</sup>,  
Barbara Weber<sup>j</sup>, Jane McLennan<sup>k</sup>, Ping Sun<sup>b</sup>, Steven A. Narod<sup>b</sup>

Gynecologic Oncology 96 (2005) 222–226

- 491 mujeres, EI, II. 1975-2000, BRCA 1-2
- Edad media diagnóstico: 41 años
- Seguimiento hasta CO, SOBP, muerte o 2002
- 40 C. ovario (8.9%), 1 C. omento (0,2%), 2 ca peritoneo (0,4%), 3 T. Falopio (0,6%)
- Edad media diagnóstico ca ovario: 51,7 años

Table 1

Five- and 10-year risks of ovarian cancer after breast cancer

	Annual risk <sup>a</sup>	Actuarial 5-year cumulative risk	Actuarial 10-year cumulative risk
BRCA1	1.3%	4.5%	12.7%
BRCA2	0.8%	5.3%	6.8%

<sup>a</sup> Calculated over 10 years.

- 8 muertes por CO. 7 con CM EI (87,5%), 1 con CM EII ( 12,5%)
- Un 25% de la mortalidad en mujeres CM Estadio I se debe a CO posterior

# Resultado NO INFORMATIVO

No se ha identificado una mutación en una familia que cumple criterios clínicos de CMOH

## RIESGO DE CÁNCER DE MAMA Y CÁNCER DE OVARIO

- Estudio Kauff et al, 165 familias, al menos 3 casos CM, al menos uno < 50 años
- No había casos de CO . No mutaciones BRCA1/2
- Riesgo incrementado de CM ( **3,13 - 4** ; 95 % CI, 1.88-4.89; p<0,001)
- No se observó mayor riesgo de CO

## CAUSAS DE RESULTADO NO INFORMATIVO:

- Agregación familiar casual
- El individuo estudiado es una fenocopia
- Hay predisposición hereditaria en la familia pero gen aún no identificado
- Técnica utilizada no ha sido capaz de detectar mutación BRCA1-2

## MANEJO CLÍNICO

-Ante mayor riesgo de cáncer de mama:

- Autoexploración mamaria mensual
- Exploración clínica cada seis meses
- Mamografía anual a iniciar 5 a 10 años del diagnóstico más joven (no antes de los 25 años)
- RMN mamaria si riesgo CM a lo largo de la vida > 20-25% (según los modelos de estimación de riesgo)

-Si existen casos de CO en la familia, se recomienda realizar exploración ginecológica + ecografía transvaginal + Ca 12.5 cada 6-12 meses

# Resultado MUTACIÓN PATOGENICA

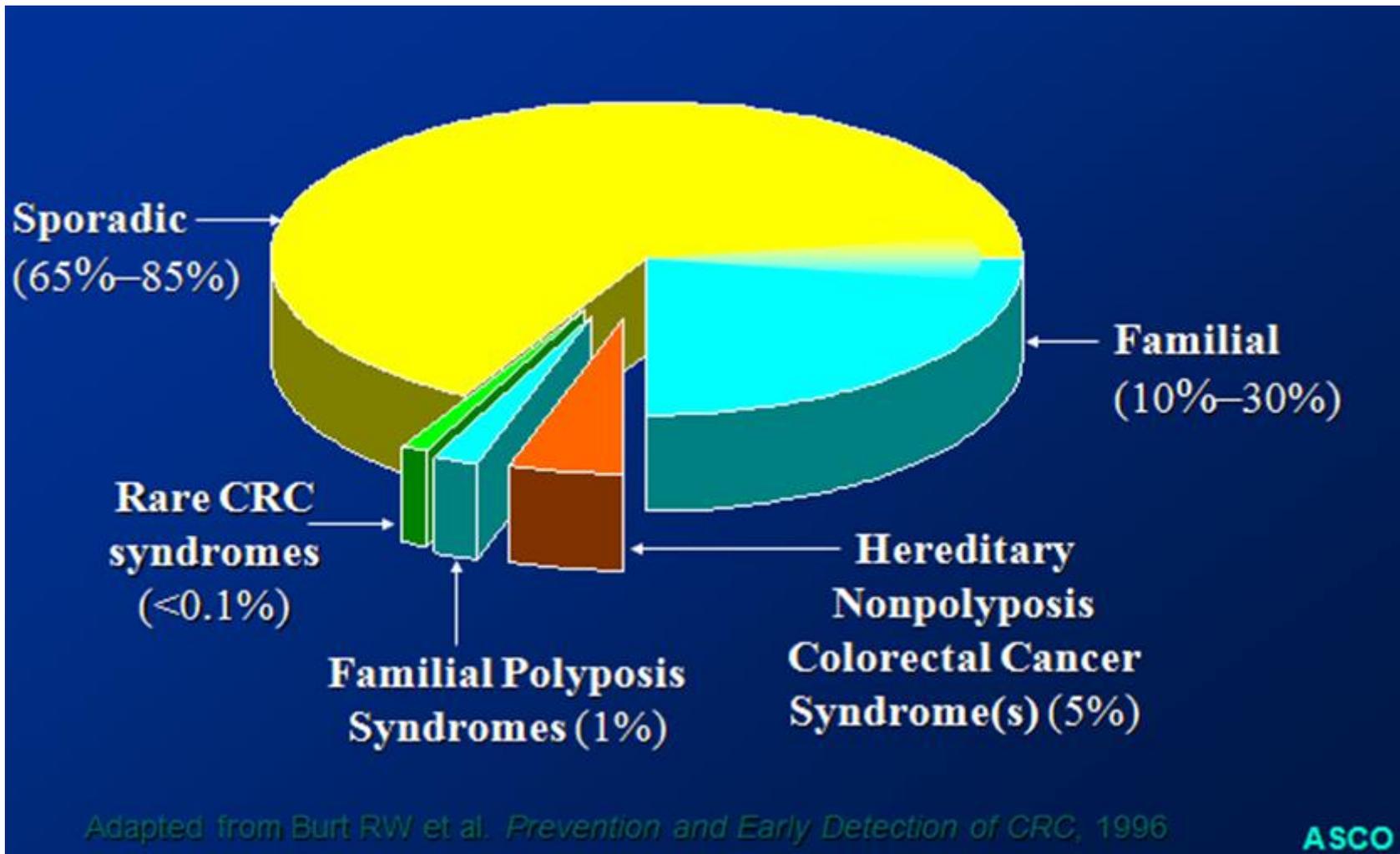
## 1. SEGUIMIENTO SEMESTRAL ESTRICTO

## 2. CIRUGÍA REDUCTORA DE RIESGO

A.1) MASTECTOMIA BILATERAL PROFILÁCTICA

A.2) SALPINGO-OOFORECTOMÍA BILATERAL

# CAUSAS DE CÁNCER COLORRECTAL



## 1. CCR NO POLIPÓSICO

Mutación en genes reparadores de DNA  
2-5% de los cánceres colorrectales  
AD

Síndrome de Lynch debido a mutaciones en genes MMR

Cáncer familiar colorectal tipo X (sí criterios...No IMS...¿genes?...RR2.3)

## 2. SÍNDROMES POLIPÓSICOS

Mutación en gen supresor tumoral  
<1% de los cánceres colorrectales  
AD

Poliposis adenomatosa familiar debido a mutaciones APC/MYH

Poliposis atenuada adenomatosa debido a mutaciones APC/MYH



## Risk of Developing Colorectal Cancer

<b>Family History</b>	<b>Relative Risk for CRC</b>	<b>Absolute Risk of CRC by age 79</b>
No family history	1	4%
1 FDR with CRC	2	9%
>1 FDR with CRC	4	16%
1 FDR Dx <45 yrs	4	15%
1 FDR Dx CRC adenoma	2	8%

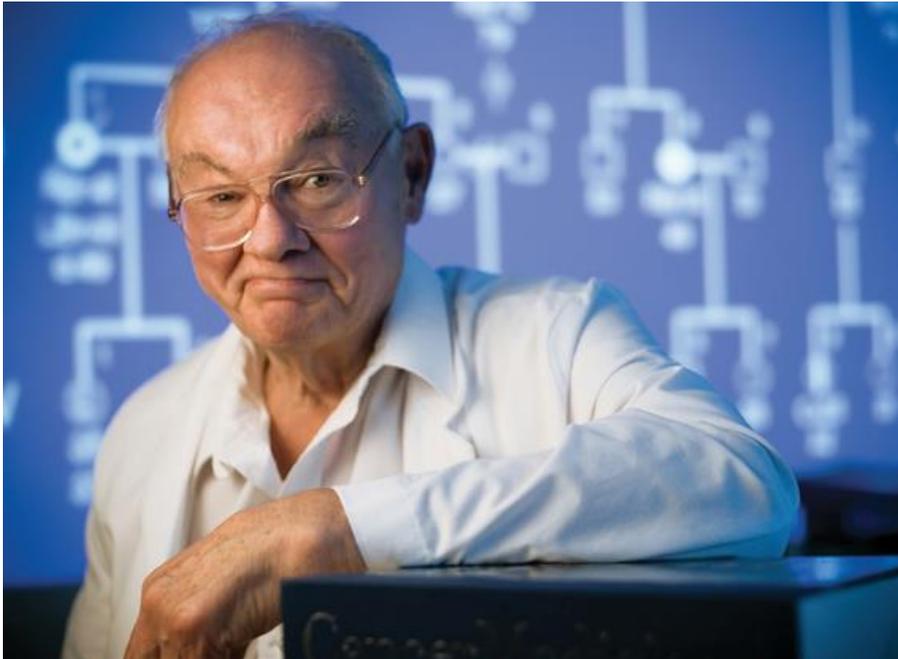
From: <http://www.cancer.gov>



# SÍNDROME DE LYNCH

1966

1984

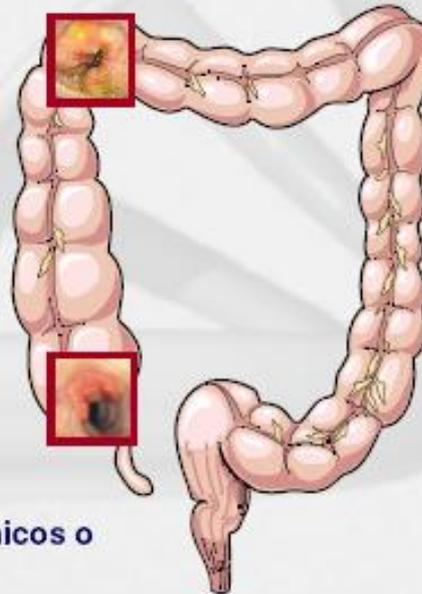


Incidencia : 1/ 500  
Causa 2-3% de todos los CCR  
Penetrancia incompleta

## Características clínicas y Anatómo-Patológicas asociadas al Síndrome de Lynch

- **Edad joven al diagnóstico (CCR 45 a vs 65 a)**
- **Herencia Autosómica Dominante**
- **Penetrancia incompleta**

70% Colon Derecho



30% metacrónicos o sincrónicos

- Tumores proximales en colon derecho
- Más agresivos
- De inicio más temprano
- Responsable del 3-5% de los CCR

## Criterios de Ámsterdam, Ámsterdam II y Bethesda

### A) Criterios de Ámsterdam <sup>(23)</sup> 1991 International Collaborative Group for HNPCC

1. Tres familiares afectos de cáncer colorrectal, uno de ellos en primer grado de parentesco con los otros dos.
2. Al menos, 2 generaciones afectadas.
3. Al menos, 1 cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años.
4. Poliposis excluida.

### B) Criterios de Ámsterdam II <sup>(24)</sup> Modificados (extracolónicos) 1999

1. Tres familiares con cáncer asociado a CCHNP (colorrectal, endometrial, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno en primer grado de los otros dos.
2. Al menos 2 generaciones afectadas.
3. Al menos, 1 cáncer diagnosticado antes de los 50 años.
4. Poliposis excluida.

### C) Criterios de Bethesda <sup>(25)</sup> Qué tumores estudiar para detectar IMS

1. Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años.
2. Cáncer colorrectal u otro cáncer asociado a CCHNP\* sincrónicos o metacrónicos, sin tener en cuenta la edad.
3. Cáncer colorrectal con morfología de alta IMS (caracterizada por la presencia de linfocitos infiltrantes de tumor, carcinoma con diferenciación mucinosa o en anillo de sello, reacción linfocitaria peritumoral tipo Crohn-like, patrón de crecimiento medular) antes de los 60 años.
4. Cáncer colorrectal con uno o más familiares en primer grado con cáncer colorrectal u otro cáncer relacionado con CCHNP\*, uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años.
5. Cáncer colorrectal con dos o más familiares con cáncer colorrectal o cánceres asociado a CCHNP\*, sin tener en cuenta la edad.

\* Incluye endometrio, ovario, gástrico, intestino delgado, tracto urinario, tracto biliar, páncreas, cerebro y glándula sebócea.

Alta sensibilidad  
Baja especificidad

Aumenta la especificidad  
si IMS alta

# TUMORES ASOCIADOS A SÍNDROME DE LYNCH

<b>Cancer</b>	<b>General Population Risk</b>	<b>Lynch syn. Risk</b>	<b>Mean Age of Onset in Lynch</b>
<b>Colon</b>	7 %	80%	45 years
<b>Endometrium</b>	2.7%	20-60%	46 years
<b>Stomach</b>	<1%	11-19%	56 years
<b>Ovary</b>	1.5%	9-12%	42.5 years
<b>Hepatobiliary tract</b>	<1%	2-7%	54 years
<b>Urinary tract</b>	<1%	4-5%	~55 years
<b>Small Bowel</b>	<1%	1-4%	49 years
<b>Brain / CNS</b>	<1%	1-3%	50 years

from: <http://www.genetests.org>

**RECOMENDACIONES SEGUIMIENTO  
en portadores de mutación : S.LYNCH**

# PORTADORES DE MUTACIÓN PATOGENÉTICA : SDR LYNCH

Protocolo de vigilancia en el síndrome de Lynch y el agrupamiento familiar de cáncer colorrectal

Trastorno	Límite inferior de edad	Pruebas	Intervalo
CCHNP	20-25 años	Colonoscopia	2 años
	30-35 años	Revisión ginecológica, ultrasonido transvaginal	1-2 años
	30-35 años	Gastroduodenoscopia <sup>1</sup>	1-2 años
	30-35 años	Ultrasonido abdominal, citología de urina <sup>2</sup>	1-2 años
Agrupamiento de cáncer colorrectal familiar sin evidencia de IMS	45-50 años	Colonoscopia	3- 5 años

<sup>1</sup>. Si se presenta cáncer gástrico en la familia; <sup>2</sup> Si se presenta cáncer del conducto urinario en la familia.

# ¿CIRUGÍA DE PREVENCIÓN?

## COLON

Colonoscopias reducen un 60% la incidencia de CCR

Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995;108:1405-11

disminuyen la mortalidad

Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P et al. Controlled 15 years trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118:829-34

Intervalo de tiempo entre colonoscopias varía según guías de seguimiento  
No hay estudios comparativos. Expertos recomiendan cada 1-2 años  
(adenoma-carcinoma)

Los ca de intervalo se diagnosticaban en estadio avanzado sólo cuando el tiempo desde la última colono superaba los dos años

Vasen HF, Nagengast FM, Khan PM. Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Lancet* 1995;345:1183-4

# RECOMENDACIONES SI ESTUDIO NO INFORMATIVO

Si agregabilidad familiar sin mutación identificada:

Colonoscopia cada 3-5 años a criterio del endoscopista a partir de los 40 años o diez años antes del caso más joven

Si antecedentes de cáncer de ovario/endometrio en la familia:  
Eco TV a partir de los 30-35 años cada 1-2 años



**Just when I knew all of life's answers,  
They changed all the questions!!**

**Gracias**







**GRACIAS POR SU ATENCIÓN**