



MÉS ENLLÀ DE LA GENÈTICA

FACTORS AMBIENTALS I CÀNCER

VICENTE GUILLEM PORTA I MARÍA JOSÉ JUAN FITA

El càncer és un dels problemes sanitaris més importants dels països occidentals, donada l'alta incidència i elevada mortalitat que té. Constitueix la segona causa de mort després de les malalties cardiovasculars, i la primera causa en la població menor de setanta anys. En aquest article ens ocuparem dels factors externs capaços d'induir el desenvolupament d'un càncer: agents químics, físics i biològics.

Paraules clau: càncer, causes, ambient, genètica.

Cada any es diagnostiquen en el món més de deu milions de nous càncers, amb un nombre de morts que supera els sis milions anuals. A Espanya es diagnostiquen anualment al voltant de 150.000 nous casos, dels quals moren més de 70.000 persones.

La incidència per càncer continua augmentant, es calcula que l'any 2020 es diagnosticaran més de vint milions de nous casos, essent els càncers més freqüents el de pulmó, còlon, recte, pròstata i pit.

La causa del càncer és, en la majoria de casos, desconeguda. No obstant això, coneixem que hi ha múltiples factors que poden fer que una cèl·lula abandone el seu cicle natural i comence a dividir-se de manera descontrolada. Aquests factors poden ser interns (factors genètics) o externs (ambientals). Aquests no afecten tots els individus de la mateixa manera, ja que la susceptibilitat individual representa un paper important, per la qual cosa hi ha persones exposades a aquests tòxics que mai desenvolupen un tumor.

Actualment es considera que el càncer és conseqüència de l'acumulació d'una sèrie d'alteracions genètiques produïdes al llarg de dècades en les quals els carcinògens ambientals actuen facilitant els canvis genètics mencionats.

Des de fa unes quantes dècades s'admet que el 75-80% dels tumors són provocats per causes exògenes, ambientals, i que per tant podrien ser susceptibles de prevenció. Els epidemiòlegs Doll i Peto (1981) van fer uns càlculs que relacionaven les morts per càncer als EUA i Regne Unit amb els diferents factors implicats.

**«ENTRE EL 75 I EL 80%
DELS TUMORS SÓN
PROVOCATS PER CAUSES
EXÒGENES O AMBIENTALS,
I PER TANT PODRIEN
SER SUSCEPTIBLES DE
PREVENCIÓ»**

FACTOR DE RISC	Morts per càncer atribuïbles a cada factor
Dieta	20-50 %
Tabac	29-31 %
Factors infecciosos	10-20 %
Factors reproductius	10-20 %
Radiacions electromagnètiques	5-7 %
Alcohol	4-6 %
Pol·lució ambiental	1-5 %
Treball	2-4 %
Inactivitat física	1-2 %
Productes industrials	<1 %
Productes farmacèutics	<1 %

Estimació quantitativa dels factors de risc que afavoreixen l'aparició del càncer als Estats Units.

Taula traduïda de l'article original de Doll i Peto (1981).

■ CARCINÒGENS QUÍMICS

La Unió Europea defineix com a carcinògens químics les «substàncies i preparats que, per inhalació, ingestió o penetració cutània, poden produir càncer o augmentar la freqüència d'aquesta afecció».

Les substàncies carcinògenes es divideixen en tres categories. La primera inclou substàncies que presenten una relació causa/efecte entre l'exposició a aquestes i l'aparició del càncer. La segona categoria comprèn substàncies de les quals disposem d'informació suficient per suposar que exposar-s'hi pot produir càncer. Finalment, en tercer lloc figuren substàncies els possibles efectes carcinògens de les quals

en l'home són preocupants, però de les quals no es disposa d'informació suficient per realitzar una avaluació satisfactòria. Els principals carcinògens químics són: tabac, alcohol, dieta, asbest i metalls pesants.

Tabac

El tabac constitueix la principal causa de morbiditat general i és la primera causa de càncer als països desenvolupats. Cada any es diagnostiquen a Espanya 20.000 nous casos de càncer de pulmó (Boyle, 1995). També és responsable de càncers de la cavitat oro-faríngia, esòfag, bufeta, tracte urotelial i pàncrees.

Segons l'Enquesta de Salut realitzada el 2006 a Espanya, un 31,56% d'homes i el 21,51% de les dones fumen. L'enquesta europea de salut de 2009 dona xifres semblants a Espanya. Durant l'última dècada del segle passat hi hagué increment en les dones, però aquesta tendència no sembla mantenir-se.

El fum del tabac conté més de 300 substàncies químiques. Segons l'Institut Nacional del Càncer d'EUa el nombre de substàncies químiques és molt supe-

«EL TABAC CONSTITUEIX LA PRIMERA CAUSA DE CÀNCER ALS PAÏSOS DESENVOLUPATS. L'ABANDÓ DE L'HÀBIT DISMINUEIX DE MANERA CONSIDERABLE EL RISC DE PATIR UN CÀNCER CINQ ANYS DESPRÉS»

rior, 300 són les considerades nocives per a la salut, almenys la quarta part de carcinògenes: nitrosamina com la 4-metilnitrosamina-1-3-piridil-1-butanona i els hidrocarburs policíclics aromàtics com el benzopirè indueixen mutacions en el protooncògen K-ras i en el gen supressor p53 respectivament, cosa que altera els mecanismes de reparació de l'ADN.

L'associació entre càncer de pulmó i tabac ja es coneix des de 1950. Wynder i Graham (1950) van publicar diversos estudis que van fer evident la relació entre fumador actiu i càncer de pulmó. Aquells que fumaven tabac amb 22 mg o més de quitrà tenien un risc més alt que si els nivells eren inferiors a 21 mg.

El risc de desenvolupar càncer depèn de l'edat de començament, el contingut de nicotina i el grau d'inhalació; el període de major risc de desenvolupar el càncer se situa entre els 50 i els 69 anys. L'abandó del tabac disminueix de manera considerable el risc de patir un càncer cinc anys després. Als quinze anys d'abandó de l'hàbit tabàquic aquest risc es redueix en un 80-90%,

encara que mai arriba a ser equivalent al dels no fumadors.

Els fumadors passius també tenen major risc de patir aquest tipus de càncer, que encara que a escala individual pot semblar petit (1,5 vegades el de la població general), a escala poblacional representa una xifra important. De fet, l'exposició ambiental al tabac representa el 25% de tots els càncers de pulmó en no fumadors (Hackshaw *et al.*, 1997).

Alcohol

Des de fa molt de temps s'ha establert una associació causal entre el consum d'alcohol i el càncer de cavitat oral, faringe, laringe, esòfag, fetge, còlon, recte i pit. Les dades existents suggereixen que l'efecte de l'alcohol és modulad per polimorfismes en gens que codifiquen enzims implicats en el metabolisme de l'etanol (alcohol deshidrogenasa, aldehid deshidrogenasa, citocrom p450) (Boffeta *et al.*, 1990).

Encara que es desconeix el mecanisme exacte pel qual l'alcohol exerceix el seu efecte carcinogènic, se n'han apuntat uns quants: efecte genotòxic de l'acetaldehid, elevació en la concentració d'estrògens, producció d'espècies reactives d'oxigen i de nitrogen, així com canvis en el metabolisme del folat.

El risc de patir càncer augmenta en incrementar els nivells de consum d'alcohol. Aquestes dades deriven de l'estudi realitzat en 276.000 homes americans bevedors després de dotze anys de seguiment.

Begudes alcohòliques diàries	Nombre de morts per càncer	Risc Relatiu	Interval de confiança 95%
Cap	4.748	1,0	
1	563	0,9	0,8-1,0
2	1.026	0,9	0,9-1,1
3	458	1,1	1,0-1,3
4	345	1,3	1,2-1,5
5	178	1,5	1,3-1,7
6+	441	1,6	1,5-1,8

Risc relatiu de mortalitat per càncer en funció del nombre de begudes alcohòliques per dia.

Dades d'estudi de cohorts realitzat en 276.000 homes americans (Blot *et al.*, 1992).

El risc de càncer de cavitat oral i faringi augmenta en consumidors d'alcohol, tant si fumen com si no, encara que sembla que ambdós factors tenen un efecte sinèrgic (Blot *et al.*, 1988).

Igualment, l'alcohol augmenta el risc de patir càncer de pit. Un estudi de l'American Cancer Society, realitzat en més de 500.000 dones, seguides durant dotze anys, va revelar un risc augmentat de patir càncer de mama en les que consumien una beguda el dia, de prop d'un 20% i del 70% en les que ingerien cinc o més begudes cada dia. En una metaanàlisi de sis estudis de casos-



A Espanya, al voltant del 30% dels homes i del 20% de les dones fumen. El tabac és la primera causa de càncer als països desenvolupats i per tant un dels principals factors que cal tenir en compte en la prevenció del càncer.



© SINC



control es va identificar un augment de risc de càncer de mama exclusivament en dones que ingerien més de tres begudes alcohòliques el dia (Garfinkel *et al.*, 1988).

Dieta i exercici

En l'actualitat s'atribueix a factors lligats a la dieta prop d'un 35% dels càncers. Aquesta associació s'ha plantejat en particular per a tumors del tracte gastrointestinal (esòfag, estómac, còlon i recte), com també per a tumors en localitzacions sensibles a l'acció de les hormones sexuals (pit, pròstata, endometri, ovari).

El càncer gàstric sembla relacionar-se amb aliments salats, fumats i rics en nitrosamines, la qual cosa sembla explicar l'elevada incidència d'aquest tumor al Japó o als països nòrdics. L'estudi publicat el 1999 per Kruk

i Kladna va confirmar que fer exercici a edats primerenques protegeix del càncer de mama. Una metaanàlisi de 43 estudis que reportaven la relació entre el pes i el temps en el diagnòstic d'un càncer de mama va evidenciar un augment del 33% en el risc de mortalitat global i mortalitat càncer-específica en les dones que eren obeses en el moment del diagnòstic *versus* aquelles que no ho eren (Kruk i Kladna, 1999).

Sis estudis prospectius, incloent-hi més de 15.000 pacients, han examinat la relació entre activitat física i pronòstic de càncer de mama. Cinc d'aquests han mostrat un descens en el risc de recaiguda i mort en pacients que aconseguen nivells moderats d'exercici físic després del diagnòstic. Per exemple, les investigacions del grup d'infermeria (Nurses' Health Study) van demostrar que les pacients que caminaven una mitjana de tres

hores la setmana tenien un descens del 50% en el risc de recaiguda de càncer de mama, mort per càncer de mama i mort per totes les causes (Protani *et al.*, 2010).

La incidència de càncer de còlon està lligada a una alimentació rica en greix animal i carn vermella i pobre en fibra. Sembla que els greixos afavoreixen l'augment de secreció d'àcids biliars i el creixement de bacteris colònics capaços de metabolitzar aquests àcids en agents carcinògens. S'ha objectivat menor incidència de càncer de còlon en poblacions amb major ingesta de fibra (Norat i Riboli, 2003).

Dockery *et al.* va publicar el 1993 un estudi prospectiu de cohorts que incloïa 8.000 homes i que va demostrar una relació directa entre la pol·lució ambiental i el risc de càncer de pulmó.

L'exposició ocupacional a substàncies com l'arsènic, l'asbest o hidrocarburs aromàtics policíclics explica el 18% dels casos de càncer de pulmó en homes i menys de l'1% en dones. Altres factors de risc coneguts són les radiacions ionitzants, crom o níquel, formaldehid, etc. Segons sembla tots ells actuen sinèrgicament amb el tabac. Els efectes de l'asbest sobre la salut són coneguts des de fa molt de temps, perquè ja en el segle I, Plini el Vell descrivia la malaltia dels pulmons dels esclaus que teixien roba d'asbest. Un estudi publicat el 1997 per Van Loon *et al.* van establir un risc relatiu de 3,5 de desenvolupar càncer de pulmó en persones exposades a asbest, ajustat per l'edat i pel consum de tabac. El càncer es presenta entre 30 i 35 anys després de l'exposició a l'agent.

El mecanisme pel qual l'asbest produeix càncer no està ben definit, encara que se sap que és important la forma física de les fibres minerals i que aquelles llargues i amples són les que tenen major capacitat de generar càncer. D'altra banda, el ferro que contenen aquestes fibres podria actuar com a catalitzador en la producció de radicals lliures tipus oxhidril, que malmeten l'ADN. El càncer de pulmó és el tumor més sovint observat en els treballadors exposats a l'asbest, amb una clara sinergia amb el tabac, seguida pel mesotelioma (càncer de mesoteli). Aquest últim tumor és el més clarament relacionat amb l'aspiració de fibres d'asbest, encara que en el 20% dels casos diagnosticats no pot establir-se una relació amb aquesta fibra.

Metalls com níquel, cobalt, cadmi o crom són agents carcinògens que indueixen l'expressió del factor induïble per hipòxia (FIH) i inhibeixen gens relacionats amb la hipòxia.

■ CARCINÒGENS BIOLÒGICS

S'estima que les infeccions virals són responsables d'un de cada set càncers humans. Un 80% són seqüeles



© AN/SINC

El risc de patir càncer augmenta en incrementar els nivells de consum d'alcohol, encara que es desconeix el mecanisme exacte pel qual l'alcohol exerceix el seu efecte carcinogènic.

«DES DE FA MOLT DE TEMPS S'HA ESTABLERT UNA ASSOCIACIÓ CAUSAL ENTRE EL CONSUM D'ALCOHOL I CERTS TIPUS DE CÀNCER»

Un 35% dels càncers s'atribueixen a factors lligats a la dieta, per la qual cosa l'alimentació és un factor que cal tenir en compte. El càncer gàstric sembla relacionar-se amb aliments salats i fumats, mentre que el càncer de còlon està lligat a una alimentació rica en greix animal i pobre en fibra.

© Olmo Calvo / SINC



© SINC

del virus de l'hepatitis B i C (VHB i VHC respectivament) i el virus del papil·loma humà (VPH) (lligats al carcinoma hepatocel·lular i al carcinoma de cèrvix respectivament). També s'ha relacionat al virus d'Epstein Barr amb el desenvolupament de limfomes i el bacteri *Helicobacter pylori* amb el càncer gàstric.

Estudis prospectius epidemiològics han demostrat que els individus infectats per aquest virus tenen un major risc de desenvolupar hepatocarcinomes. La infecció crònica per VHB es va associar amb un increment de quasi un 85% de càncer hepàtic respecte als controls que no estaven infectats. La infecció per VHC com a precursor d'hepatocarcinoma augmenta quan existeix coinfecció amb VHB. La inflamació crònica, la necrosi hepatocel·lular i la regeneració cel·lular que tenen lloc en la cirrosi pel VHC poden ser els responsables de la carcinogènesi hepàtica. El risc de desenvolupar càncer de fetge depèn de la intensitat de la infecció; portadors asimptomàtics tenen menys risc d'hepatocarcinoma que aquells amb una hepatitis activa o cirrosi.

El 2005 es va publicar un metaanàlisi d'estudis casos-control sobre l'efecte additiu entre infecció per hepatitis B i C causant hepatocarcinoma en la població xinesa (Shi *et al.*, 2005). S'hi van incloure 32 estudis, amb 3.201 casos i 4.005 controls entre 1996 i 2004. Es va concloure que les infeccions per VHB-VHC són factors de risc independents per a hepatocarcinoma i que la infecció dual per ambdós virus s'associa amb un major risc de patir aquest tumor.

El 2005 es va publicar un metaanàlisi d'estudis casos-control sobre l'efecte additiu entre infecció per hepatitis B i C causant hepatocarcinoma en la població xinesa (Shi *et al.*, 2005). S'hi van incloure 32 estudis, amb 3.201 casos i 4.005 controls entre 1996 i 2004. Es va concloure que les infeccions per VHB-VHC són factors de risc independents per a hepatocarcinoma i que la infecció dual per ambdós virus s'associa amb un major risc de patir aquest tumor.



© SINC / AG

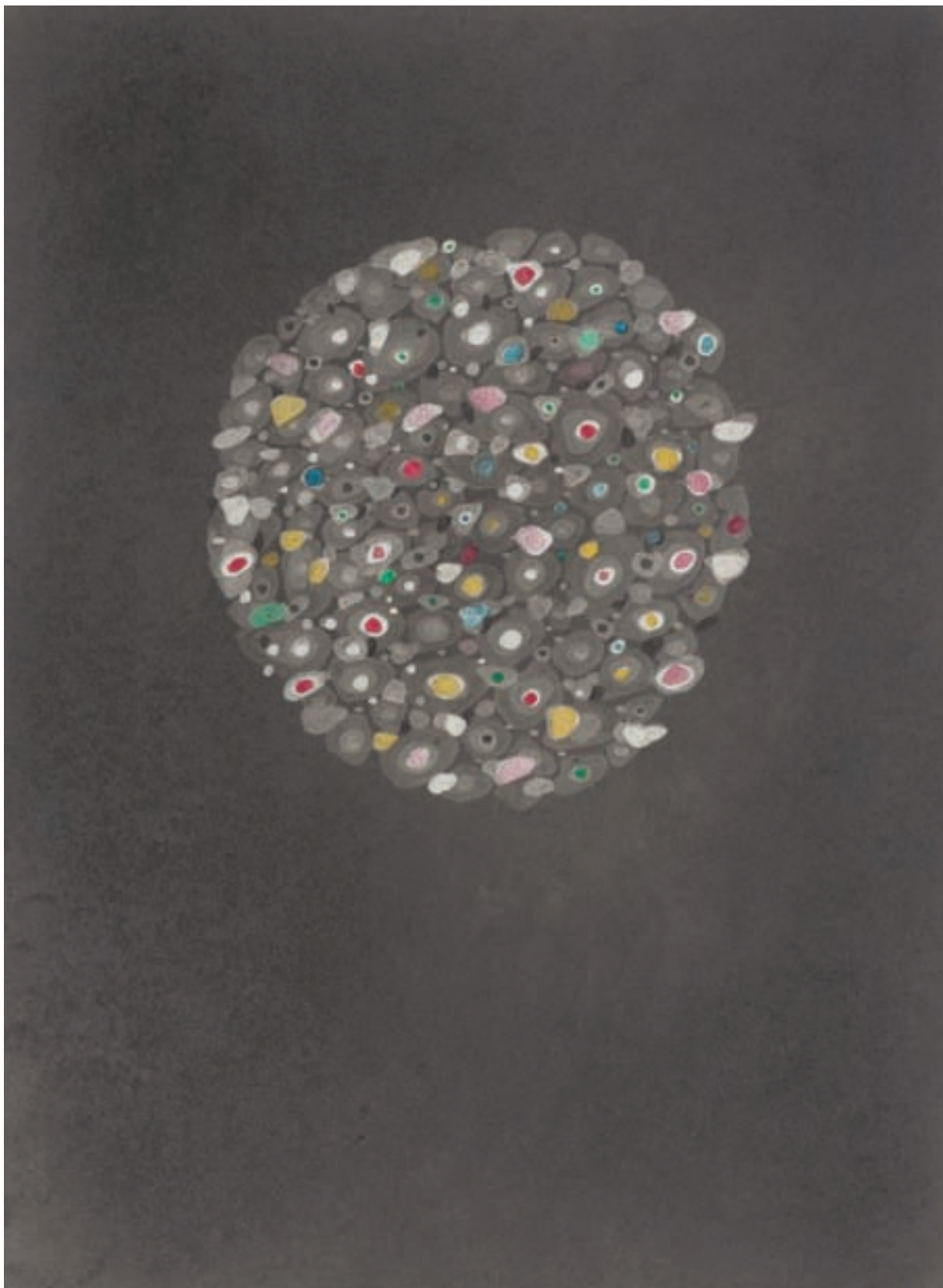
Fer exercici des d'edats primerenques protegeix del càncer de pit. Alguns estudis assenyalen també el benefici de realitzar exercici físic moderat després de superar un càncer de pit, amb un descens del risc de recaiguda i mort.

«LES RADIACIONS IONITZANTS SÓN CAPACES DE CAUSAR CÀNCER. EXPOSICIONS GLOBALES COM LES OCORREGUDES EN DESASTRES NUCLEARS HAN FET POSSIBLE DOCUMENTAR AQUESTA RELACIÓ»

Aquesta teoria es va veure confirmada per Donato *et al.*, que van realitzar una revisió el 2006 d'estudis epidemiològics al sud d'Europa sobre el càncer hepàtic conclouent que hi ha una activitat sinèrgica entre la infecció per hepatitis B-C, i afegint que l'alcohol pot tenir un paper com a cofactor d'aquesta malaltia.

El virus del papil·loma humà (papil·lomavirus) és el responsable del 100% dels casos de càncer de coll d'úter, i causa també el 90% dels càncers d'anús i el 50% dels càncers de vulva i penis. Aquest virus es transmet per via sexual i els responsables del desenvolupament de càncer de cèrvix en el 70-75% dels casos són els tipus 16 i 18.





Nelo Vinuesa. Sèrie «Les invasions», 2013. Grafit i aquarel·la sobre paper, 210 x 297 mm.

■ CARCINOGENESI FÍSICA

Les radiacions ionitzants i la radiació ultraviolada també són capaces de causar càncer. El mecanisme de la carcinogènesi induïda per les radiacions ionitzants inclou el dany a l'ADN i la seua possible reparació. La incidència del càncer depèn de la dosi de radiació rebuda. Els tumors més sovint induïts són les leucèmies, seguits d'alguns tumors sòlids com els de pulmó o pit. La radiació ultraviolada, provinent dels raigs del sol està estretament relacionada amb l'increment del risc de patir càncer de pell, melanoma i no melanoma.

La relació d'exposició a radiació ionitzant i aparició de càncer és coneguda des de fa molts anys. Exposicions globals com les ocorregudes en desastres nuclears com Hiroshima, Nagasaki i Txernòbil, han fet possible documentar aquesta relació. Els tumors més sovint desenvolupats són les leucèmies i el càncer de tiroide i la seua incidència varia segons la dosi, tipus i qualitat de la radiació rebuda i la presència de certs factors genètics en l'individu (Pinar i Lara, 2004).

La radiació ultraviolada induïx el 90% dels càncers de pell en humans, especialment del tipus no melanoma. Així, exposicions solars curtes però intenses que porten a cremades estan relacionades amb increments en melanomes, mentre que les exposicions de llarga durada, especialment en treballadors del camp i la pesca, porten a increments en tumors no melanoma. El principal factor modificador de risc és la quantitat de melanina (protector contra els raigs UVA-B) que és un factor de primera importància en el risc de patir càncer de pell. Per això, els individus de pell blanca i els pèl-roigs (amb menys melanina), tenen un risc fins a 50 vegades major que els de pell fosca.

La radiació ultraviolada lesiona l'ADN produint dímers de pirimidina, que poden no ser adequadament reparats en persones que pateixen malalties relacionades amb defectes de reparació de l'ADN. A més, pot alterar la immunitat a través de l'activació de limfòcits supressors. Aquesta immunodeficiència portaria a l'aparició d'un excés de càncer en aquells pacients.

La relació entre l'exposició a camps elèctrics i magnètics i càncer no ha pogut ser demostrada fins al moment. Els camps de baixa freqüència, com els que envolten línies d'alta tensió, no tenen teòricament capacitat d'alterar sistemes biològics, ja que no tenen capacitat ionitzant o d'originar un escalfament suficient dels teixits. Els resultats dels estudis realitzats sobre la

població general són contradictoris. L'anàlisi dels estudis realitzats en treballadors exposats també ha estat negativa. Igualment, no s'ha demostrat, fins a l'actualitat, que hi haja relació entre l'ús de telèfons mòbils i un increment del risc de patir tumors cerebrals. ☉

BIBLIOGRAFIA

- BLOT, W. *et al.*, 1988. «Smoking and Drinking in Relation to Oral and Pharyngeal Cancer». *Cancer Research*, 48: 3282-3287.
- BLOT, W. *et al.*, 1992. «Alcohol and Cancer». *Cancer Research*, 52: 2119-2123.
- BOFFETA, P. *et al.*, 1990. «Alcohol Drinking and Mortality among Men Enrolled in an American Cancer Society Prospective Study». *Epidemiology*, 1: 342-348. DOI: <10.1097/00001648-199009000-00003>.
- BOYLE, P., 1995. «Tabaco y cáncer. La perspectiva europea». *Annals of Oncology*, 7: 673-677.
- DOCKERY, D. W. *et al.*, 1993. «An Association between Air Pollution and Mortality in Six US Cities». *The New England Journal of Medicine*, 329: 1753-1759. DOI: <10.1056/NEJM199312093292401>.
- DOLL, R. i R. PETO, 1981. «The Causes of Cancer. Quantitative Estimates of Avoidable Risks of Cancer in the United States Today». *Journal National Cancer Institute*, 66: 1291-1308. DOI: <10.1093/jnci/66.6.1192>.
- DONATO, F. *et al.*, 2006. «Southern Europe as an Example of Interaction Between Various Environmental Factors: a Systematic Review of the Epidemiologic Evidence». *Oncogene*, 25(27): 3756-3770. DOI: <10.1038/sj.onc.1209557>.

GARFINKEL, L.; BOFFETA, P. i S. STELLMAN, 1988. «Alcohol and Breast Cancer: a Cohort Study». *Preventive Medicine*, 17: 686-693. DOI: <10.1016/0091-7435(88)90086-2>.

HACKSHAW, A. K.; LAW, M. R. i V. J. WALD, 1997. «The Accumulated Evidence of Lung Cancer and Environmental Tobacco Smoke». *BMJ*, 315: 980-988. DOI: <10.1136/bmj.315.7114.980>.

HARVEY, E. *et al.*, 1987. «Alcohol Consumption and Breast Cancer». *Journal of the National Cancer Institute*, 78: 657-661.

KRUK, A. i A. K. KLADNA, 1999. «Sports Activity at Young Age Among Women After Mastectomy, compared to the control Group». *Med Sport*, 99: 29-33.

NORAT, T. i E. RIBOLI, 2003. «Daily Products and Colorectal Cancer. A Review of Possible Mechanisms and Epidemiological Evidence». *European Journal of Clinical Nutrition*, 57(1): 1-17. DOI: <10.1038/sj.ejcn.1601522>.

PINAR SEDENO, B. i P. C. LARA JIMÉNEZ, 2004. «Carcinogènesi física». *Bio-Cancer Research Journal*, 1. Disponible en: <http://www.biocancer.com/journal/218/carcinogenesis-fisica>.

PROTANI, M.; COORY, M. i J. H. MARTIN, 2010. «Effect of Obesity on Survival of Women with Breast Cancer: Systematic Review and Meta-analysis». *Breast Cancer Research and Treatment*, 123: 627-635. DOI: <10.1007/s10549-010-0990-0>.

SHI, J.; ZHU, L.; LIU, S. i W.-f. XIE, 2005. «A Metaanalysis of Case-control Studies on the Combined Effect of Hepatitis B and C Virus Infections in Raising Hepatocellular Carcinoma in China». *British Journal of Cancer*, 92(3): 607-612. DOI: <10.1038/sj.bjc.6602333>.

VAN LOON, A. J. *et al.*, 1997. «Occupational Exposure to Carcinogens and Risk of Lung Cancer: Results from The Netherlands Cohort Study». *Occupation and Environmental Medicine*, 54: 817-824. DOI: <10.1136/oem.54.11.817>.

WYNDER, E. L. i E. A. GRAHAM, 1950. «Tobacco Smoking as a Possible Etiologic Factor in Bronchiogenic Carcinoma. A Study of Six Hundred and Eighty-four Proved Cases.» *The Journal of the American Medical Association*, 143: 329-336. DOI: <10.1001/jama.1950.02910390001001>.

Vicente Guillem Porta. Cap del departament d'Oncologia Mèdica. Fundació Institut Valencià d'Oncologia.

Maria José Juan Fita. Metgessa adjunta del departament d'Oncologia Mèdica. Fundació Institut Valencià d'Oncologia.

**«S'ESTIMA QUE LES
INFECCIONS VIRALS SÓN
RESPONSABLES D'UN
DE CADA SET CÀNCERS
HUMANS. UN 80% SÓN
SEQÜELES DEL VIRUS DE
L'HEPATITIS B I C I EL VIRUS
DEL PAPIL·LOMA HUMÀ»**