

## Oncología en la mediana edad y envejecimiento

*A. Gompel\**, *R. J. Baber<sup>†</sup>*, *T. J. de Villiers<sup>‡</sup>*, *K-E. Huang\*\**, *R. J. Santen<sup>††</sup>*, *D. Shah<sup>‡‡</sup>*,  
*P. Villaseca\*\*\** y *S. Shapiro<sup>†††</sup>*

\*Unidad de Gineco Endocrino, Universidad Paris Descartes, Port-Royal/Cochin (APHP), Paris, Francia; <sup>†</sup>Escuela de Medicina de Sydney, Universidad de Sydney, NSW, Australia; <sup>‡</sup>MediClinic Panorama y Departamento de Ginecología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Stellenbosch, Cape Town, Sud-África; \*\*Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Memorial Kaohsiung Chang Gung, Escuela de Medicina Universidad Chang Gung, Kaohsiung, Taiwán; <sup>††</sup>División de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Virginia Sistema de Ciencias de la Salud, Charlottesville, Virginia, USA; <sup>‡‡</sup>Gynaecworld, El Centro para la Salud de la Mujer y Fertilidad, Mumbai, India; \*\*\*Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; <sup>†††</sup>Departamento de Medicina Familiar y Salud Pública, Escuela de Medicina Universidad de Cape Town, Cape Town, Sud-África

Palabras claves: CANCER DE MAMA, CANCER DE PULMON, CANCER COLORECTAL, CANCER CERVICAL, CANCER ENDOMETRIAL, CANCER DE OVARIO, INCIDENCIA, MORTALIDAD, MENOPAUSIA

Correspondencia: Profesora A. Gompel, Unité de Gynécologie Endocrinienne, Hôpitaux Universitaires Cochin-Hôtel-Dieu-Broca, Université Paris Descartes, 53 Avenue de l'Observatoire, Paris 14, Francia

## **RESUMEN**

El inicio de la menopausia es a menudo un momento en el cual las preocupaciones de las mujeres pueden actuar como punto de inflexión para estimular modificaciones saludables en estilo de vida, que mantendrán o mejorarán, su salud en general. Este documento tiene como objetivo ayudar a las mujeres a comprender sus riesgos potenciales, para alentarlos a encontrar estrategias preventivas proactivas mediante la modificación de algunas de sus actitudes, y utilizar los recursos de salud (cuando esté disponible) para ser examinados. El cáncer es una causa de muerte importante pero no la principal. Las enfermedades cardio-circulatorias representan el 35–40% de las causas de muerte en la mayoría de los países desarrollados y 20–25% de las mujeres morirán de cáncer en Europa Occidental, Australasia, América del Norte de estatus económico elevado, Asia-Pacífico de estatus económico elevado, Asia Oriental y Suramérica. El cáncer de mama, cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal son frecuentes en la mayoría de las regiones del mundo. El cáncer de cuello uterino sigue siendo característico del pobre acceso a servicios de salud. Las estrategias de prevención (reducción del consumo de tabaco y alcohol, bajar de peso, comer una dieta sana y la realización de actividad física) y la implementación de la detección podrían ayudar a disminuir significativamente la incidencia y la mortalidad por cáncer. La tasa de mortalidad/incidencia es mayor en los países en desarrollo en comparación con regiones de altos ingresos así como en subgrupos de población de países desarrollados con niveles socioeconómicos más bajos. La implementación de mejores métodos de diagnóstico y tratamiento del cáncer de acuerdo con los recursos locales, ayudará a disminuir la tasa de mortalidad en los países en desarrollo, y el esfuerzo debe ser hecho para reducir las desigualdades sociales y mejorar el acceso a servicios de salud para los grupos de bajos ingresos. En conclusión, la incidencia de cáncer está aumentando como consecuencia de la mayor esperanza de vida en todo el mundo. Los programas nacionales de salud son obligatorios para implementar la detección y mejorar el manejo individual. Por último, educar a las mujeres para que estén al tanto de las formas de mejorar su salud general, para reducir sus propios factores de riesgo e identificar los signos de cambio en su propia salud que podrían ser marcadores de cáncer inminente ayudará a reducir la carga de la enfermedad y mejorar el pronóstico para los tumores detectados en una etapa temprana.

---

## **INTRODUCCION**

El inicio de la menopausia, con sus cambios concomitantes, es a menudo una época en que las mujeres hacen balance de su salud y expresan su preocupación por la posibilidad de

enfermarse. Tales preocupaciones pueden actuar como un punto de inflexión para fomentar modificaciones saludables del estilo de vida que permitan mantener o mejorar la salud general.

Este documento tiene como objetivo ayudar a las mujeres a comprender sus riesgos potenciales, alentarlas a encontrar estrategias preventivas proactivas mediante la modificación de algunas de sus actitudes, y utilizar los recursos de salud (cuando estén disponibles) para ser cribadas. También es muy importante consultar a un médico tan pronto como se produzcan síntomas anormales, ya que podría ayudar a lograr un mejor pronóstico, proporcionando un diagnóstico precoz, sobre todo en el caso del cáncer. Hay muchas ideas equivocadas sobre el cáncer, y es importante tener información precisa sobre los factores de riesgo, la incidencia y la mortalidad para mejorar el conocimiento de las mujeres y ayudarles a lograr un envejecimiento saludable. El objetivo de esta revisión es describir los datos epidemiológicos sobre los principales cánceres que se originan en las mujeres de acuerdo a las diferentes regiones del mundo y evaluar los principales factores de riesgo y síntomas clínicos en estas regiones con el fin de ayudar a las mujeres a reducir sus factores de riesgo y aumentar la prevención.

Los avances en el manejo de la mayoría de las enfermedades, incluido el cáncer, en las regiones del mundo donde el acceso a la atención sanitaria es óptima ha ayudado a aumentar la esperanza de vida. La esperanza de vida promedio de la mujer al nacer es de 57.8 años en los países donde los ingresos económicos son bajos, 69.3 años en los países de ingresos medio-bajos, 74.4 años en los países de ingresos medio-altos y 82.4 años en países de ingresos altos<sup>1</sup>.

*El cáncer es una causa de muerte importante, pero no la principal.* Las enfermedades cardio/circulatorias representan el 35–40% de las causas de muerte en los países más desarrollados, 32 a 48% en América Latina y el Caribe<sup>2</sup>, alcanzando el 70% en Europa, 60% en Europa y Asia Central, y 45% en el Norte de África y Medio Oriente<sup>3</sup>. En el África subsahariana y Oceanía, menos del 20% de las mujeres morirán a causa de enfermedades cardio/circulatorias<sup>3</sup>. La principal causa de muerte en el África subsahariana es el VIH<sup>3</sup>. En el 2010, los cánceres causaron 8 millones de muertes en todo el mundo, representando 15.1% de todas las muertes a nivel mundial en ambos sexos<sup>4</sup>. De 20 a 25% de las mujeres mueren de cáncer en Europa Occidental, Australia/Asia, regiones de alto ingreso de América del Norte, de alto ingreso de Asia-Pacífico, el este de Asia y el sur de América Latina.

Es importante entender que el aumento de la incidencia del cáncer está relacionado, al menos parcialmente, al aumento de la esperanza de vida. Cuando se observa las tasas estandarizadas

por edad de la mortalidad e incidencia (Figuras 1–6), es evidente que la incidencia es mayor en los países desarrollados, sobre todo debido a la disponibilidad de procedimientos de detección y de diagnóstico, pero también porque la mortalidad varía menos de una región a otra. Sin embargo, hay algunas diferencias en la relación incidencia y mortalidad entre los distintos países (Figuras 1–6). Las políticas de cribado y el manejo de los cánceres varían de un país a otro en función de los recursos disponibles y las políticas de atención de salud. El aumento de la mortalidad se asocia generalmente con un bajo acceso al sistema de salud y de bajo desarrollo socioeconómico. Además, la disponibilidad de registros varía ampliamente y por lo general es baja o ausente. Se necesita contar con epidemiología precisa para la correcta recolección de información sobre el diagnóstico y la mortalidad. Se ha intentado recientemente aumentar la disponibilidad de información sobre la frecuencia real de las enfermedades<sup>3</sup>. Los números y los casos reportados en este documento se basan en publicaciones en revistas arbitradas, sobre todo de la página web IARC combinando fuentes de Globocan<sup>5</sup> y la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>6</sup>, y los últimos datos disponibles del Instituto para la Medición y Evaluación Sanitaria (IHME)<sup>3</sup>.

Los cánceres de mama, pulmón y de cuello uterino son los más frecuentes en las mujeres, seguido por el cáncer colorrectal. La mortalidad por cáncer de mama representa el 13.7% de la mortalidad por cáncer en las mujeres, seguido por el cáncer de pulmón en el 12.8%, el cáncer colorrectal en el 8.6% y el cáncer de cuello uterino en 8.2%<sup>5</sup>. La mortalidad por cáncer de ovario (4.2%) y del cuerpo uterino (endometrio) (2.2%) es mucho menor<sup>5</sup>.

El cáncer de mama es tan común en países desarrollados (49%) como en los países en desarrollo (51%), presentándose principalmente en mujeres postmenopáusicas (67%); sin embargo, ocurre con más frecuencia en mujeres postmenopáusicas en países desarrollados (39%) que en países en vías de desarrollo (28%). En el 2010, se registraron más de 1.5 millones de nuevos casos de cáncer de mama y hubo más de 400,000 muertes<sup>7</sup>.

El cáncer cervical es más frecuente en regiones en vías de desarrollo, donde ocurren el 76% de los casos de cáncer de cuello uterino. Esto puede ser considerado como un índice de pobreza o de bajo acceso a servicios de salud. En el 2010, se registraron más de medio millón de nuevos casos de cáncer del cuello uterino junto con 200,000 muertes debidas a la enfermedad. Tanto el cáncer de mama y el cáncer de cuello de útero representan en conjunto, alrededor del 4.2% de las causas de mortalidad a nivel mundial.

La incidencia de cáncer de pulmón en las mujeres es de 515,999 nuevos casos por año y la tasa de mortalidad sigue siendo muy elevada, llegando a 427,586 defunciones<sup>5</sup>. A nivel mundial la incidencia de cáncer de pulmón está empezando a estabilizarse y disminuirá en los

países occidentales debido a la disminución del consumo de tabaco, pero sigue aumentando en Asia y especialmente en China, donde el tabaquismo es altamente prevalente<sup>8</sup>.

## **INCIDENCIAS REGIONALES**

En el Norte, Sur y Oeste de Europa, Norteamérica y Australia existe una incidencia y tasas de mortalidad similar para el cáncer. Los más frecuentes son cáncer de mama, colorrectal y pulmón (Figuras 1–3)<sup>3-6</sup>. En América Latina y el Caribe, las tasas de incidencia y mortalidad más frecuente para tumores malignos en mujeres actualmente son de mama y cáncer cervical<sup>5</sup>. Estas regiones tienen una incidencia mucho mayor de cáncer de mama que los países de ingresos bajos e intermedios, con tasas estandarizadas por edad de entre 100/100,000 mujeres/año (siendo la tasa más alta 109/100,000 en Bélgica) en países de ingresos elevados a cerca de 60/100,000 en los países intermedios y 20/100,000 en África oriental y central (Figura 1)<sup>5</sup>. A pesar de la alta incidencia de cáncer de mama, este cáncer no siempre constituye la causa principal de mortalidad en algunos de los países desarrollados debido a la gran diferencia que existe entre la incidencia y mortalidad<sup>5,6</sup>. En la mayoría de países desarrollados, la relación mortalidad e incidencia es de 20–25% de los cánceres de mama diagnosticados (Figura 1), mientras que en países en vías de desarrollo la relación es del 35%<sup>7</sup>. Otra forma de expresar el riesgo es mediante la incidencia acumulada de vida para el cáncer de mama, que es muy alta en América del Norte, Australia/Asia y Europa occidental y llega a más de 10% de probabilidad acumulativa (incluso 12% en mujeres blancas de EE.UU). Por el contrario, algunos países de África Subsahariana y el sur de Asia muestran un riesgo acumulado de menos de 3%.

## **MORTALIDAD REGIONAL**

En algunos países, como EE.UU, Canadá, Hong Kong, China, Reino Unido, Dinamarca, Noruega, Suecia y Corea el cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad por cáncer (Figura 2 y Figura Suplementaria 2)<sup>5,6</sup>. Mientras que la mortalidad por cáncer de mama representa cerca del 15% de la mortalidad total por cáncer en estos países, el cáncer de pulmón representa el 24–25% de la mortalidad por cáncer en Canadá y los EE.UU, el 22% en Dinamarca, Hong Kong y China, el 19% en Holanda y el 18% en Noruega (Figura Suplementaria 2). La mortalidad por cáncer de pulmón está justo por encima de la del cáncer de mama en Australia y Suecia (16%)<sup>6</sup> (Figura Suplementaria 2). En algunos otros países desarrollados, el cáncer de mama es la primera causa de mortalidad por cáncer, incluyendo Argentina (20.6%), Bélgica (20%), Israel (19%), Francia (18,6%), Alemania (17.3%), Suiza

(17%), Italia (16.8%), Portugal (16.5%), Austria (16.2%), Brasil (14%) y Chile (12.3%)<sup>6</sup> (Figura Suplementaria 1).

El cáncer de mama y de cuello uterino, en América Latina y el Caribe, llevan a tasas de mortalidad similar en la mayoría de países. Esto sugiere que hay grandes diferencias en las poblaciones, niveles socio-económicos y en el acceso a la atención médica.

Además, en cualquier país, las diferencias en la genética, el acceso a la atención sanitaria y diferencias socio-económicas pueden dar lugar a diferencias en la tasa de mortalidad de un cáncer determinado, como se ilustra en los EE.UU, donde las mujeres afroamericanas tienen un 7% menos tasa de incidencia de cánceres en comparación con mujeres blancas, mientras que su tasa general de muerte relacionada con cáncer es del 17% más alta<sup>9</sup>, o en Sudáfrica con respecto al cáncer cervical (ver a continuación).

## **PARTICULARIDADES DE LOS PRINCIPALES CANCERES**

### **Cáncer de mama**

La incidencia de cáncer de mama cambiado debido al cribado y a las modificaciones en los estilos de vida. La incidencia de cáncer de mama ha aumentado en países de todo el mundo. Sólo 5–10% de casos están asociados a una fuerte predisposición genética. Es una enfermedad multifactorial asociada con el aumento de los niveles socio-culturales y educativos. La incidencia de cáncer de mama ha aumentado en un 3.1%/año en los últimos 30 años<sup>7</sup>, especialmente en países asiáticos como India, Japón, Singapur y Taiwán, donde la incidencia ha sido tradicionalmente baja, sugiriendo que la adopción de un estilo de vida más occidental se asocia con un aumento de la incidencia<sup>10</sup>. Del mismo modo, en América Latina y el Caribe, aunque hay falta de datos en muchos países, se han observado aumentos en las tasas de incidencia y mortalidad. La prevalencia del cáncer de mama también muestra algunas diferencias específicas según los países y las regiones o grupos étnicos.

Mientras que en el mundo occidental el cáncer de mama es generalmente una enfermedad que se presenta después de la menopausia, en Asia la incidencia parece tener una curva en forma de campana, con el pico de incidencia entre los 45 a 55 años<sup>11,12</sup>. En Singapur, el pico de incidencia de cáncer de mama es a los 50 años y se estabiliza después de esto<sup>10,12</sup>. En la India, Pakistán, África del Norte y África Occidental (Níger), el cáncer de mama se presenta principalmente en mujeres jóvenes y es más agresivo<sup>12,13</sup>.

Existen diferencias entre grupos étnicos, tanto en las características histológicas del cáncer de mama y el estado de los receptores hormonales. Se considera que el pronóstico es generalmente peor en cánceres de mama negativos para receptores estrogénicos (RE). En

algunos pacientes asiáticos (Taiwán, Malasia, etc.), existe una mayor prevalencia de tumores RE-positivos en mujeres de menos de 50 años (68% vs. 58%,  $p < 0.001$ ) y tumores positivos para receptores de progesterona (PR) (63% vs 50%,  $p < 0.001$ ) en comparación con las mujeres de más de 50 años<sup>11,14</sup>. En cambio, en otras poblaciones de Asia, se ha observado una mayor prevalencia de tumores HER2<sup>15</sup>.

Las mujeres Indias<sup>12</sup> y mujeres afroamericanas de EE.UU así como mujeres africanas nativas tienen una mayor incidencia de cáncer de mama triple negativo (RE-negativo, PR-negativo, HER2-negativo) que las mujeres caucásicas, y presentan con menor frecuencia cáncer de mama tipo ductal A<sup>13</sup>. Los cánceres de mama ductales A son por tanto predominantes en algunas poblaciones: asiáticas (incluyendo Japón), caucásicas, y afro-americanas postmenopáusicas, alcanzando su incidencia a más del 50% y disminuyendo a 40% en mujeres afroamericanas premenopáusicas, y a solo 27% en Africanas indígenas<sup>13,16</sup>.

### **Cáncer de cuello uterino**

El cáncer de cuello uterino es el tercer más común tipo de cáncer en mujeres, con más de medio millón de nuevos casos que se presentan anualmente en todo el mundo. La incidencia mundial de cáncer de cuello uterino ha incrementado en un 0.6%/año en los últimos 30 años, pero más del 85% de la carga global ocurre en países en desarrollo. La probabilidad acumulada de cáncer de cuello uterino entre 1980 y 2010 se redujo en todas las regiones del mundo<sup>7</sup>; el aumento de la incidencia de 0.6% por año, y de las muertes de 0.46% por año se debe al aumento del tamaño de la población y envejecimiento de la misma, respectivamente<sup>7</sup>. La mortalidad ha disminuido en la mayoría de los países con la excepción de Zambia, Irak, Sri Lanka y Tailandia<sup>7</sup>. Hay un método eficaz de detección específica que, cuando se implementa correctamente, puede disminuir las tasas de enfermedad y mortalidad. Más recientemente, la vacunación se ha implementado en algunas regiones del mundo, pero, desafortunadamente, este método de prevención sigue siendo muy caro y todavía no ha llegado a los continentes de alto riesgo y de necesidad como la India, África y la mayoría de los países de América Latina y el Caribe. Si el costo de las vacunas se redujera en el futuro, la vacunación universal sería de ayuda.

#### *Asia: un ejemplo de la eficacia del cribado diagnóstico*

La incidencia de cáncer de cuello uterino ha disminuido en los últimos 30 años en Asia. Esto es en gran parte atribuible a la detección generalizada del cáncer. De los tres estados insulares, Hong Kong, Singapur y Taiwán, Taiwán fue el primero en tener un programa nacional

integral para el cribado del cáncer de cuello uterino en 1995, seguido por Hong Kong en 2002 y Singapur en 2004. Las mujeres de estos tres estados están muy conscientes del cáncer de cuello uterino y los medios de prevención mediante el frotis de Papanicolaou, a pesar de que su conocimiento y comprensión del rol del VPH en la carcinogénesis cervical son bajos. En el sudeste de Asia, el cáncer de cuello uterino sigue siendo un cáncer importante, pero su incidencia es menor que en África Subsahariana (Figura 4). El frotis de Papanicolaou ha estado disponible para el cribado oportuno en el sudeste de Asia, pero programas organizados todavía tienen que ser implementados<sup>18</sup>. La vacunación profiláctica contra el VPH ha autorizado en la mayoría de los países asiáticos, pero su disponibilidad está limitada por el costo.

### *El ejemplo de Sudáfrica*

No sólo es el cáncer de cuello uterino el más común en las mujeres de raza negra, y el segundo en frecuencia en las mujeres de color, si no que una gran proporción de los casos se diagnostican en estadios incurables III o IV y en la mayoría de los casos sólo es posible tratamiento paliativo, y la carga de sufrimiento evitable es significativa. Especialmente entre mujeres de nivel socio-económico bajo, el cáncer de cuello uterino sigue siendo el problema de salud pública más importante, urgente y subsanable en el campo del cáncer. En la era del apartheid, el tamizaje por citología cervico-vaginal se llevó a cabo de manera oportunista e incompleta, en clínicas de planificación familiar. En consecuencia, el cribado se llevó a cabo en gran medida en un grupo de edad equivocado (mujeres muy jóvenes)<sup>19</sup>. Actualmente el cribado se lleva a cabo rara vez en ese entorno. Las tasas de infección por el VIH son monitoreadas rutinariamente en clínicas prenatales<sup>20</sup> en mujeres negras, mulatas, blancas y de origen indoasiático. Dado que el VIH aumenta el riesgo de cáncer de cuello uterino, una estrategia preventiva adecuada tiene que incluir pasos para controlar su propagación. En la actualidad, se provee terapia antirretroviral de manera rutinaria y amplia, y la cobertura es cada vez más completa. Además, la política nacional de salud recomienda que la citología se efectúe cuando se diagnostica el VIH y de manera regular a continuación.

La menor incidencia de cáncer de cuello uterino en las mujeres sudafricanas de alto nivel socioeconómico sirve para demostrar la medida en que los servicios preventivos adecuados pudieran reducir la carga de esta enfermedad entre las mujeres de nivel socioeconómico bajo. Las principales razones para la menor incidencia en las primeras son: la capacidad de pago para la realización regular del examen de Papanicolaou, el disponer de un seguro médico



adecuado, la detección temprana, la educación adecuada, y una menor prevalencia de la infección por VIH.

### **Cáncer pulmonar**

En los últimos 10 años, el adenocarcinoma se ha convertido en el subtipo histológico más frecuente de cáncer de pulmón de células no-pequeñas (CPCNP) en la mayoría de los países occidentales y asiáticos. La clasificación histológica, sin embargo, ha sido cuestionada recientemente y se han producido nuevas definiciones que también explicarían algunas modificaciones en la frecuencia de cada subtipo entre las lesiones CPCNP<sup>21</sup>. El tabaquismo es el principal factor de riesgo. Sin embargo, actualmente aparece la polución y las partículas en el aire como una probable explicación del aumento observado en el mundo. La proporción de los cánceres pulmonares atribuibles a polución del aire urbano en Europa se estima en un 11%<sup>8</sup>. No obstante, es difícil excluir el rol del fumar pasivo (fumador de segunda mano) en el aumento del cáncer de pulmón. El riesgo relativo aumentado del fumar pasivo se calcula entre 1.14 y 5.20<sup>8</sup>. Datos epidemiológicos recientes se caracterizan por el aumento en la incidencia de cáncer de pulmón en mujeres y en no fumadores. Esto es así en Asia y también en algunos países europeos. Los adenocarcinomas son más frecuentes que los tumores escamosos en nunca-fumadores y son relativamente más frecuentes en mujeres<sup>22</sup>.

Una de las características del cáncer de pulmón en Asia es el CPCNP en nunca-fumadores, ocurriendo estos casos predominantemente en las mujeres asiáticas y siendo el adenocarcinoma el tipo histológico predominante<sup>23</sup>. La proporción de pacientes nunca-fumadores con CPCNP ha ido en constante aumento en el tiempo, desde un 15.9% en 1970 a 32.8% en los 2000<sup>22,23</sup>.

El cáncer de pulmón tiene una incidencia muy baja en Sudáfrica. Los patrones de consumo de cigarrillos también tienen determinantes culturales y económicos. Los cigarrillos son caros en Sudáfrica y está prohibido fumar en lugares públicos. Fumar es poco frecuente en mujeres de raza negra y es mucho más frecuente entre las mujeres mulatas y de raza blanca; las mujeres indias/asiáticas tienden a no fumar. La distribución de fumadoras en mujeres de raza negra, mulatas, blancas e indias/asiáticas en Sudáfrica es de 4.1%, 39%, 26.7% y 13%, respectivamente<sup>20</sup>.

### **Cánceres colorrectales**

Los cánceres colorrectales ocurren mayormente en países desarrollados occidentales (Figura 3) y representan el 10.1% de todos los cánceres incidentes en las mujeres en todo el mundo<sup>24</sup>.

En países desarrollados el cáncer de colon representa el 63% de todos los cánceres colorrectales. El riesgo de cáncer colorrectal en la vida es de alrededor de un 5% en los países occidentales<sup>25</sup>. La incidencia más alta se observa en Australia, Nueva Zelanda, Canadá, Estados Unidos y zonas de Europa<sup>24</sup>. Los países con el menor riesgo son China, India, y zonas de África y Sudamérica<sup>24</sup>. Las diferencias en estas incidencias pueden deberse a una subapreciación, a una clasificación errónea o a subreporte desde los países en desarrollo.

El cáncer de colon depende fuertemente de factores de estilo de vida, como se aprecia en estudios de migrantes desde Japón a Estados Unidos o migrantes del sur de Europa a Australia<sup>24</sup>.

Al igual que el cáncer de mama, aproximadamente 5–10% se origina en familias con predisposición genética.

Los países occidentales han desarrollado un acceso fácil a la realización de una colonoscopia y, en algunas regiones, se realiza el tamizaje nacional por muestreo repetitivo de sangre oculta en deposiciones. Estos procedimientos pueden incrementar la tasa de diagnóstico y por lo tanto la incidencia, pero el diagnóstico precoz ayuda a disminuir la mortalidad (ver lo siguiente). La historia natural del cáncer de colon es progresiva desde el adenoma benigno al cáncer y, por ello el tamizaje puede prevenir eficazmente la progresión a lesiones más agresivas, al menos en algunos casos. La mortalidad ha disminuido en Estados Unidos un 4.3% por año desde el 2002 al 2005<sup>24</sup>.

### **Cáncer de endometrio**

El cáncer de endometrio sigue siendo mucho menos frecuente que el de mama, de pulmón y colorrectal, pero es el cáncer ginecológico más frecuente en el mundo occidental (Figuras 1–6). Su tasa de mortalidad es mucho menor que los otros cánceres (Figura 5) y depende de los tipos histológicos, ya sea tipo 1 ó 2. El número de muertes atribuibles a cáncer de endometrio el año 2010 en el mundo fue de 58,600<sup>4</sup>. El cáncer uterino, como el cáncer de mama, ha aumentado su incidencia rápidamente durante las últimas dos décadas en los países asiáticos. La incidencia de cáncer uterino en mujeres en Asia, Latino América y África es menor (posición 8–10) que en los países occidentales, especialmente Gran Bretaña, Norte América y Europa Central y del Este, donde ubica como el cuarto cáncer en mujeres (Figura 5). En Asia, la incidencia específica por edad muestra un patrón en forma de campana con la edad pico entre los 45–55 años. Este patrón es diferente del de mujeres occidentales, donde hay un aumento continuo con la edad, llegando a un pico a alrededor de los 70 años. Este hecho sugiere que habría diferentes factores de riesgo en estas regiones. La mayoría de los cánceres

de endometrio son hormono-dependientes, son sensibles al efecto proliferativo de los estrógenos y son prevenidos con la administración de progestinas. Los principales factores de riesgo son la obesidad (debido a la aromatización a estrógenos desde andrógenos en el tejido adiposo y debido a resistencia a la insulina), la diabetes tipo 1 y 2<sup>26,27</sup>, y la nuliparidad. La alta paridad y los anticonceptivos hormonales son protectores. La presencia de uno y dos o más factores de riesgo aumenta el riesgo de cáncer de endometrio en 8 y 18 veces, respectivamente<sup>28</sup>. Asumiendo un riesgo de vida de 2.6% de cáncer de endometrio, los factores de riesgo mencionados arriba confieren un riesgo de vida de aproximadamente 18 y 32%, respectivamente<sup>28</sup>. Una pequeña proporción de casos son pobremente diferenciados y no-hormono-dependientes. Usualmente el pronóstico es excelente pero el diagnóstico precoz es importante. Se ha reportado que, en Estados Unidos, las afro-americanas dan cuenta de un 7% de los nuevos cánceres de endometrio, pero representan un 14% de las muertes por cáncer de endometrio. Los contribuidores más consistentes a estas disparidades en mortalidad fueron la histología (más agresiva) y socioeconómicos. Debido a que el cáncer de endometrio generalmente se revela por sangrado anormal, las mujeres deben consultar a su médico ante la presencia de un sangrado anormal antes o después de la menopausia.

### **Cáncer de ovario**

El cáncer de ovario es una enfermedad grave si bien sigue siendo mucho menos frecuente que otros cánceres (Figura 6). Es una enfermedad de mujeres mayores y esto puede explicar su mayor incidencia en países con una mayor expectativa de vida. El año 2010 el número de muertes fue de 160,500 (115,900–200,600). Las incidencias más altas se reportaron en Europa y Norte América y las más bajas en China y África, posiblemente debido a la vida más corta y/o al menor diagnóstico (Figura 6)<sup>5</sup>. En todo el mundo, el cáncer de ovario no ha cambiado significativamente en los últimos 30 años. La mayor incidencia registrada es en mujeres blancas no-hispánicas, seguida por hispánicas, africanas y asiáticas<sup>29</sup>. La mortalidad absoluta por cáncer de ovario es altamente proporcional a su incidencia; sin embargo, los países desarrollados tienden a demostrar una mejoría en las tasas de mortalidad/incidencia debida a avances en la detección y el tratamiento (Figura 6). Otra vez, las mujeres afro-americanas tienen la más alta tasa de mortalidad/incidencia (0.71), seguida de mujeres blancas no-hispánicas (0.66), hispánicas (0.55), y asiáticas (0.5)<sup>29</sup>. Estas diferencias pueden ser explicadas por la existencia de diferencias en los factores de riesgo y en las disparidades sociales<sup>29</sup>.

Susceptibilidades genéticas dan cuenta de alrededor del 10% de todos los cánceres de ovario; portadoras de mutaciones BRACA 1 y BRACA 2 y mujeres afectadas por el síndrome de Lynch tienen, respectivamente, un 40% y un 12% de riesgo de desarrollar cáncer de ovario en su vida, comparadas con un 1.4–2.5% de riesgo en mujeres sin historia familiar<sup>29</sup>.

## FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

En el año 2012, el IHME condujo la realización de una evaluación comparativa de la carga de una enfermedad en referencia a factores de riesgo y a grupos de factores de riesgo en 21 regiones del mundo<sup>30</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1** Muertes atribuibles a factores de riesgo en 2010 a nivel mundial (de la referencia 30)

<i>Factor de riesgo</i>	<i>Número de muertes</i>	<i>Intervalos 95% de incertidumbre</i>
Fumar	1,443,924	920,763–1,743,849
Fumador pasivo	346,304	252,702–439,439
Alcohol	1,720,059	1,541,469–1,886,125
Índice de masa corporal elevado	1,738,466	1,454,008–2,036,059
Factores dietéticos y la inactividad física	5,815,748	5,380,274–6,261,225

Muchos de los factores de riesgo que contribuyen a la carga global de morbilidad (incluyendo enfermedades cardiovasculares y diabetes) fueron también factores de riesgo significativos para una enfermedad maligna. El año 2010 los tres factores de riesgo líderes para la carga global de morbilidad fueron la presión arterial elevada, el tabaquismo (incluyendo el fumar pasivo) y la polución del aire en el hogar, dando cuenta de un 7%, 6.3% y 4.3%, respectivamente, en términos de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD).

Factores de riesgo de la dieta y la inactividad física dan cuenta en forma colectiva del 10% de AVAD, siendo los riesgos más prominentes las dietas pobres en fruta y ricas en sodio. El principal factor de riesgo en Europa del Este, en Latino América Andina, y en el África del Sub-Sahara es el uso de alcohol, mientras que en la mayor parte de Asia, Latino América, África del Norte, el Medio Oriente y Europa Central es la presión arterial elevada. El fumar tabaco sigue siendo el factor de mayor riesgo en la América del Norte de alto-ingreso y en Europa Occidental. El fumar tabaco es, por supuesto, un factor de riesgo principal para cáncer de pulmón, de cabeza y cuello y de colon, y también está implicado en el cáncer de mama<sup>24,31</sup>.

## **El rol de la obesidad**

Un índice de masa corporal aumentado y la obesidad han incrementado globalmente y, juntos, son el factor que lidera el riesgo de morbilidad en Australasia, en la Norte América de alto-ingreso, en Europa Occidental, África del Norte y el Medio Oriente, América Latina del Sur, Central y Andina, el Caribe y Oceanía y también ranquea alto en otras regiones<sup>30</sup>. La tendencia no favorable hacia la occidentalización de la dieta y hacia la obesidad se ha observado en la mayoría de los países en desarrollo, en Asia, en el Medio Este y, hasta cierta extensión, en el norte de África<sup>32</sup>. La obesidad parece afectar a algunos grupos más que a otros. En Estados Unidos, los negros no-hispanicos tienen las tasas más altas de obesidad ajustada por edad (49.5%) en comparación con los mexicano-americanos (40.4%), todos los hispanicos (39.1%) y los blancos no-hispanicos (34.3%)<sup>33</sup> mientras que, en India, existe una alta prevalencia de síndrome metabólico en la población india urbana (39.9%), con asociación a obesidad (12.6%)<sup>34</sup>, a hipertensión arterial (30.4%)<sup>35</sup> y a síndrome de ovarios poliquísticos (9.13%)<sup>36</sup>. La malnutrición, en especial la deficiencia de proteínas/exceso de carbohidratos, causa obesidad, un problema importante en toda África, y que también puede explicar algo de lo que se observa entre los mexicano-americanos, hispanos e indios. La obesidad es un factor de riesgo para cáncer de mama, de colon, de endometrio y de ovarios.

### *Cáncer de mama*

Un reciente estudio de modelización propone que la obesidad es responsable del 4.4–9.2% y 3.1–8.4% del número total de muertes por cáncer de mama en mujeres de raza blanca y de raza negra, respectivamente, en los Estados Unidos de América<sup>37</sup>. Este modelo considera una correlación positiva en mujeres posmenopáusicas y una correlación inversa en mujeres premenopáusicas. Sin embargo, como se ha discutido previamente<sup>38</sup>, la contribución de la resistencia a la insulina ha sido probablemente sub-estimada. Estudios más recientes sugieren que la obesidad asociada a resistencia a la insulina se asocia con un aumento en el riesgo de cáncer de mama incluso antes de la menopausia<sup>38</sup>. Un estudio reciente en mujeres nigerianas con baja prevalencia de cáncer de mama y una creciente incidencia de obesidad, mostró una fuerte asociación entre la obesidad central y el cáncer de mama en mujeres pre y posmenopáusicas<sup>39</sup>. La obesidad es también un factor de riesgo de tener un cáncer de mama más agresivo y con peor supervivencia<sup>40</sup>. Esto puede explicar, al menos en parte, el fenotipo de cáncer de mama en el Magreb, Egipto, India y Pakistán. No está del todo claro si el nivel socioeconómico más bajo pueda relacionarse con este peor pronóstico: la obesidad también está relacionada con menores ingresos y menor educación.

### *Cáncer de colon*

El sobrepeso y la obesidad<sup>41</sup>, la baja actividad física y la diabetes tipo 2 se relacionan con resistencia a la insulina y con aumento del riesgo de cáncer de colon en todo tipo de poblaciones<sup>42,43</sup>. La asociación entre obesidad y cáncer de colon es aún más fuerte en hombres que en mujeres<sup>42</sup>.

### *Cáncer de endometrio*

La incidencia de cánceres de endometrio, incluyendo sarcomas, es mayor en mujeres obesas. La obesidad también afecta negativamente a la tasa de mortalidad mientras que la actividad física la mejora<sup>44</sup>.

## **El rol de la nutrición y el alcohol**

### *Cáncer de mama*

El aumento del consumo de alcohol se asocia con un aumento en el riesgo de cáncer de mama dependiente de hormonas<sup>45</sup>. No se ha demostrado un efecto directo de la ingesta energética con cáncer de mama, en particular de la ingesta de grasas saturadas, pero lo nutricional puede actuar a través de la ganancia de peso y de la inducción de resistencia a la insulina y se considera, por lo tanto, como un factor de riesgo. En Japón, el aumento del cáncer de mama se asocia a modificaciones en la edad de la menarquia, a modificaciones de factores reproductivos y también nutricionales: puede estar involucrado un aumento en la ingesta proteica y energética como también un aumento en la longitud promedio del cuerpo, que ha incrementado<sup>46</sup>. Para explicar las diferencias en la incidencia del cáncer de mama RE-positivo en mujeres premenopáusicas en el Sudeste Asiático, se especula que las mujeres más jóvenes estarían consumiendo una dieta más grasa o con más xenoestrógenos desde las bolsas plásticas o de los enlatados.

### *Cánceres colorrectales*

En Estados Unidos la ingesta de alcohol y de carnes rojas procesadas se asocian con un aumento del riesgo de cáncer de colon, pero en Europa sólo las carnes procesadas se asocian significativamente con este riesgo. El reciente aumento de riesgo en Japón podría estar vinculado a modificaciones en estos aspectos<sup>47,48</sup>. La típica dieta occidental podría favorecer el desarrollo de una flora bacteriana capaz de degradar sales biliares a compuestos potencialmente carcinogénicos<sup>24</sup>. La asociación positiva con consumo de carnes es mayor

para el cáncer de colon que para el cáncer rectal<sup>24</sup>. Se describe una disminución del riesgo de cáncer de colon con el consumo de café, pero no del rectal<sup>49</sup>. El café puede reducir el colesterol, los ácidos biliares y la secreción de esteroides neutros en el colon, y podría presentar algunas propiedades antimutagénicas y aumento de la motilidad colónica<sup>50</sup>.

### *Cáncer de pulmón*

La carne curada, las frituras intensas y el ají se han asociado a un aumento de este riesgo<sup>8</sup>.

### **Contaminación del aire en el hogar, carcinógenos ambientales y xenoestrógenos**

Se discute pero no se ha probado el rol de los diferentes disruptores endocrinos y de otros potenciales carcinógenos en la incidencia creciente de los diferentes cánceres, en especial el cáncer de mama<sup>51</sup>. El rol potencial de carcinógenos durante el desarrollo de la mama y luego de la pubertad es ilustrado por el rol del fumar antes del primer embarazo de término<sup>52</sup>. Según el uso local, existen diversos carcinógenos específicos, tales como el betel en la India<sup>53</sup> o el consumo de comidas calientes contenidas en bolsas plásticas, que se ha sugerido proporcionarían xenoestrógenos.

La etiología del cáncer de pulmón en no-fumadores aún no es clara. Se han propuesto varios factores tales como el fumar pasivo; la exposición ocupacional a pinturas y diluyentes; equipos de soldadura; hollín o humo de escape; enfermedades pulmonares pre-existentes tales como las inflamatorias; la ingesta de carne a la parrilla o a la brasa; estrógenos; e historia familiar (rol de la genética).

### **Otros factores de riesgo modificables**

#### *Cáncer cervical*

Los factores de riesgo para el cáncer cervical están particularmente bien identificados: el agente causal es el virus papiloma. Factores como la edad joven de la primera relación sexual, la alta paridad, una higiene local pobre y la existencia de múltiples parejas sexuales aumenta su incidencia. Fumar es un cofactor. La vida sexual de la pareja que es un reservorio de VPH, también estaría probablemente implicada en el riesgo, pero esto no ha sido evaluado completamente.

#### *Cáncer de endometrio y de ovario*

Los factores de riesgo de cáncer de endometrio incluyen la obesidad, la nuliparidad, hipertensión, diabetes, el síndrome de ovarios poliquísticos, la hiperplasia endometrial, la

menarquia temprana, menopausia tardía, la terapia estrogénica sin oposición progestativa, la historia familiar de cáncer, la historia pasada de cáncer de mama y la terapia con tamoxifeno. El riesgo disminuye importantemente con el uso prolongado de anticonceptivos orales y el uso de progestinas<sup>54</sup>. Una publicación reciente sugiere que el término de la terapia hormonal de reemplazo (THR) para los síntomas menopáusicos, luego de las publicaciones del estudio Women's Health Initiative (WHI), se asocia con un aumento del cáncer de endometrio tanto en mujeres americanas de raza blanca como en afro-americanas<sup>55</sup>. De hecho, se reportó que la THR combinada disminuyó el cáncer de endometrio en las mujeres obesas mediante el efecto beneficioso de la progestina.

Los factores de riesgo para cáncer de ovario incluyen la edad mayor, la nuliparidad, el uso de fármacos para estimular la fertilidad -tales como el citrato de clomifeno durante más de 1 año, la historia familiar de cáncer de ovario, de mama y colorrectal, y la historia pasada de cáncer de mama. El uso de anticonceptivos orales es una forma muy potente para disminuir el riesgo de cáncer de ovario. Ciertas cirugías ginecológicas como la esterilización tubaria, la histerectomía y la cura de la endometriosis son protectoras del cáncer de ovario<sup>56,57</sup>. La obesidad puede aumentar algunos tipos pero no todos, mientras que el ejercicio puede ayudar a disminuir el riesgo (ver abajo).

### **El lugar de la terapia hormonal de reemplazo entre los factores de riesgo**

En la publicación IHME, que evalúa los factores de riesgo y la carga de una enfermedad, la THR no se menciona entre los factores de riesgo<sup>30</sup>. A continuación de la publicación del estudio aleatorizado y controlado WHI el año 2002<sup>58</sup>, el uso de THR declinó considerablemente alrededor del mundo. Esto se debió principalmente al temor de cáncer de mama y a la ausencia de datos claros de protección cardiovascular originados de este estudio. Sin embargo, desde entonces, se han desarrollado reapreciaciones del riesgo cardiovascular y de otros riesgos y ahora aparece que, en mujeres postmenopáusicas sintomáticas jóvenes y en ausencia de factores de riesgo específicos, los beneficios de la THR sobrepasan los riesgos<sup>59,60</sup>.

Uno de los claros beneficios de la TRH es que aumenta la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas sintomáticas. También reduce significativamente el riesgo de fracturas osteoporóticas y de la diabetes tipo 2, que es en sí misma se asocia a un aumento de la mortalidad. La fractura de cadera también se asocia con un alto grado de mortalidad (20%) y de discapacidad. El riesgo de cáncer de colon también se redujo con la TRH en el WHI<sup>58</sup>. Sin embargo, la terapia de reemplazo hormonal combinada aumenta el riesgo de cáncer de mama



después de cierto tiempo de uso (> 7 años en el WHI). Este efecto es fruto de la promoción de lesiones pre-existentes. Este riesgo probablemente se pueda disminuir mediante la evaluación de las mujeres con un mayor riesgo específico, tal como el aumento de densidad de la mama en las mamografías, fuerte historial familiar, radioterapia torácica o biopsia con hiperplasia atípica. El ejercicio reduce el riesgo de cáncer de mama, incluso en las mujeres que usan TRH<sup>61</sup>. La TRH no aumenta el riesgo de cáncer de mama asociado con la obesidad y podría ayudar a disminuir la incidencia de cáncer de endometrio en estas mujeres<sup>54</sup>. Se ha descrito un descenso significativo de casos de cáncer de mama y de ovario después de la masiva disminución de la TRH<sup>55,62</sup>. Sin embargo, esta disminución posiblemente se debió a varios factores, incluyendo un menor seguimiento de las mujeres que abandonan la TRH<sup>63</sup>. Además, varias publicaciones han informado de un aumento adicional en el cáncer de mama desde 2006 (a pesar de los bajos niveles de uso de la TRH), lo que sugiere otras causas como la reducción de los niveles de participación en los programas de cribado o, posiblemente, una ralentización del crecimiento del tumor después del cese de la terapia de reemplazo hormonal<sup>63</sup>. Los estrógenos conjugados solos, demostraron disminuir el riesgo de cáncer de mama, al menos, a los 5–6 años de uso en la población del WHI, donde la obesidad de la mujer tenía una alta prevalencia y la menopausia hacía años que había pasado<sup>64</sup>. Sin embargo, en el resto de la literatura los estrógenos solos aumentan ligeramente el riesgo de cáncer de mama a un nivel menor y a largo plazo (> 10–15 años) que el observado con la TRH combinada<sup>63</sup>.

Los estrógenos solos aumentan el riesgo de cáncer de endometrio y podría ser también más perjudicial para el cáncer de ovario que la TRH combinada. También es probable que la composición de la TRH (progestágenos sintéticos frente a la progesterona natural) podría estar asociada con diferentes niveles de riesgo, esta última proporciona un menor riesgo de cáncer de mama<sup>65</sup>.

El cáncer de pulmón parece ser más invasivo en mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal combinada en el estudio WHI en el momento del diagnóstico, pero no en las mujeres en el estudio con estrógenos solos<sup>66,67</sup>. Este sigue siendo un tema de controversia con resultados opuestos entre los diversos estudios. Algunos estudios han referido un descenso de riesgo con menarquia temprana y menopausia tardía y datos favorables o ningún efecto con la TRH<sup>68,69</sup>. Es posible que el consumo de tabaco, la diferenciación histológica, la presencia de receptores estrogénicos en el tumor u otros factores o sesgos desconocidos pudieran explicar estas discrepancias.

## **ESTRATEGIAS DE CRIBADO**

### **Cáncer de mama**

La detección del cáncer de mama se realiza sobre todo mediante las mamografías. Los programas nacionales de cribado se realizan en la mayoría de los países desarrollados, pero no en todos aún. Estos programas varían entre los países. Las recomendaciones más habituales son de realizar mamografías cada 2 años entre los 50 y 74 años de edad. En algunos de los estados de los EE.UU la edad de inicio es a los 40 años y se recomienda una mamografía anual. Hay discusiones en curso sobre la relación costo-beneficio de los programas de cribado en los países donde se ha aplicado durante años debido al posible sobrediagnóstico y sobretratamiento. Sin embargo, en estos países, la mortalidad en razón de la incidencia ha disminuido. La preocupación por el sobrediagnóstico es una cuestión de los países ricos con una alta disponibilidad de las mamografías. Sin embargo, en la mayoría de los países, las mamas de las mujeres no son examinadas y el desarrollo de los exámenes de mama y mamografías probablemente podría ayudar a disminuir la mortalidad reportada en los países en vías de desarrollo. El modelo económico sugiere que, en los países de recursos medios bajos, el examen clínico de mama anual realizado desde los 40 a los 60 años de edad puede ser casi tan eficaz como una mamografía cada 2 años para reducir la mortalidad por cáncer de mama, pero a un coste sustancialmente inferior<sup>1</sup>. Sin embargo, esto no se ha observado en Chile, donde un programa de Cribado Nacional del Cáncer de Mama que comenzó en 1998 basado únicamente en el examen clínico mamario, presenta un efecto muy limitado a pesar de la relativamente alta adherencia obtenida (65% tasa de cumplimiento anual), ya que la tasa de supervivencia no mejoró. En los próximos años se podrían proponer nuevas guías que consideraran la estratificación del cribado en las poblaciones de alto riesgo en los países desarrollados o el uso de alternativas de tecnologías de diagnóstico, como la ecografía en las poblaciones de Asia debido a su densidad mamaria más alta. Sin embargo, hasta el momento, el auto-examen y el examen clínico de mama combinada con mamografía sigue siendo el estándar para la detección del cáncer de mama.

### **Cáncer de cuello uterino**

El cribado del cáncer de cuello uterino se ha aplicado en los países más desarrollados y se ha asociado a una gran y significativa disminución en la incidencia y mortalidad.

Desde la introducción del cribado del cáncer de cuello uterino en Australia, el número de nuevos casos de cáncer de cuello uterino ha disminuido de 1092 en 1991 a 778 en 2008 y la tasa de mortalidad estandarizada por edad ha disminuido 3.9 a 1.9 por cada 100,000 mujeres

durante el mismo período de tiempo. En Nueva Zelanda, la incidencia de cáncer de cuello uterino ha disminuido en un 40% y la mortalidad en un 60% desde la introducción del cribado. Tanto Australia como Nueva Zelanda tienen un programa nacional de vacunación gratuita contra el VPH para niñas y mujeres jóvenes. Australia inició un programa de vacunación para los hombres jóvenes en febrero de 2013. Los EE.UU y Francia, afiliados a las naciones insulares del Pacífico, presentaron un programa de vacunación contra el VPH durante el período 2007–2010 y Kiribati seguido de las Islas Cook y Fiji en 2011–2012<sup>70-72</sup>.

También en Europa occidental la incidencia de cáncer de cuello uterino ha disminuido, pero en modo desigual de un país a otro. En Francia, por ejemplo, la incidencia del cáncer cervicouterino y la mortalidad disminuyó en cuatro y dos veces, respectivamente, entre 1976 y 1996 por el cribado individual. El 70% de los cánceres invasivos fueron diagnosticados en mujeres que no habían sido examinados en los últimos 4 años. La vacunación contra el VPH se ha implementado en Francia para mujeres adolescentes y adultas jóvenes, pero el cumplimiento sigue siendo bajo, inferior al 30%, y la vacuna es bastante cara.

En los EE.UU, las directrices para las pruebas de Papanicolaou para el cáncer cervical han evolucionado durante los últimos años y para las mujeres de 30–65 años se están aconsejados cada 5 años.

Para los países en desarrollo, la OMS recomienda que las citologías cervico-vaginales (Papanicolaou) se deben realizar, comenzando a la edad de 30 años, cada 10 años<sup>73</sup>. En Sudáfrica se prevé que la plena aplicación de esta recomendación podría reducir la incidencia de cáncer cervical en un 70%<sup>74</sup>, y el precio es asequible (alrededor de R 60 ó 7 \$ EE.UU por frotis). La política oficial es seguir las directrices de la OMS. Sin embargo, en África del Sur, donde todavía no han sido implementadas plenamente, y sin un liderazgo fuerte, una buena gestión y un sistema de salud estable, es poco probable que se logre establecer. A nivel poblacional general también hay una necesidad de educación para la realización a la prueba de Papanicolaou, o, en su defecto, para la detección de cáncer de cuello uterino en cuanto aparezcan los síntomas (por ejemplo, sangrado postcoital, flujo vaginal).

En una fecha futura, la vacunación contra el VPH pueda quizá ser factible, pero por el momento el costo (\$ 270 para tres dosis) hace que la vacunación generalizada no sea práctica. Las negociaciones para reducir los costos están en curso con el objetivo de dar cobertura en toda la población de adolescentes, antes de que inicien la actividad sexual.

## **Cáncer de colon**

El análisis de sangre oculta en heces (SOH) es la prueba de detección más utilizada para el cáncer colorrectal y la única prueba de cribado actualmente recomendada por la Unión Europea. El concepto consiste en la detección de sangre en las heces. Es no invasivo, barato, fácil de usar, y puede llevarse a cabo en cualquier hogar. Como los cánceres colorrectales sólo sangran intermitentemente, SOH tiene que repetirse sea cada año o cada dos años. Hay dos pruebas disponibles, el examen guayacal de sangre oculta en heces y las pruebas inmunoquímicas fecales. Un meta-análisis de Cochrane cuantifica la reducción relativa de la mortalidad del 16%<sup>75</sup>. Sin embargo, existe una baja sensibilidad para diferenciar el cáncer colorrectal (25–38%) y los adenomas avanzados (16–31%) siendo la sensibilidad del primer método (61–91%) posiblemente más elevada que el del segundo (27–67%)<sup>25</sup>.

La sigmoidoscopia flexible permite el diagnóstico de lesiones de colon, así como tomar biopsias de tejidos y la eliminación de pólipos, pero sólo en la parte distal del colon. El cribado con sigmoidoscopia reduce la mortalidad por cáncer colorrectal entre el 22 y 31% y la incidencia entre el 18 y el 23% en ensayos aleatorios en los que el cumplimiento fue elevado<sup>25</sup>.

La colonoscopia es la mejor herramienta de diagnóstico, pero no se ha evaluado en ensayos aleatorios hasta ahora. Algunos datos de cohortes reportaron una reducción de la incidencia entre el 67 y el 77% y de la mortalidad entre el 31 y el 65%<sup>25</sup>.

La colonoscopia virtual es una nueva técnica que aún no ha encontrado su lugar e indicación, pero que puede ser prometedora, ya que es menos invasiva. Sin embargo, se asocia a radiación (para la versión de tomografía computarizada) y sigue siendo cara.

Cada técnica tiene algunas ventajas o limitaciones de acuerdo a la disponibilidad al país o región en cuestión. Las políticas de salud deben adaptarse a los riesgos relativos y absolutos y los costos potenciales.

## **Cánceres de endometrio y de ovario**

No hay ninguna prueba de cribado recomendada para endometrio y ovario. Recientemente, se han propuesto estrategias que incluyen la ovariectomía profiláctica (cirugía de reducción de riesgo) para las mujeres con una fuerte historia familiar y portadoras de mutaciones BRCA1/2. Las pacientes con una historia familiar de cáncer de endometrio, ovario y cáncer colorrectal podrían haber heredado el síndrome de Lynch (síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis) que aumenta su riesgo de desarrollar cáncer de endometrio y de

ovario. Por tanto, es importante desarrollar métodos de prevención y educación clínica, que podría contribuir al diagnóstico de estos cánceres en un mejor escenario.

Los médicos deben ser conscientes de la presencia de factores predisponentes para un exceso de estimulación estrogénica del endometrio como larga historia de anovulación, obesidad/diabetes, presión arterial alta, la irregularidad menstrual, o el uso a largo plazo de tamoxifeno o estrógenos sin oposición. El cáncer de endometrio se debe descartar en pacientes perimenopáusicas y postmenopáusicas con sangrado uterino anormal. La evaluación histológica del endometrio debe llevarse a cabo en todos los pacientes en los que se sospecha cáncer de endometrio.

Recientemente se han hecho intentos de proponer algunos algoritmos incluyendo síntomas clínicos para mejorar el diagnóstico de estos cánceres<sup>76</sup>.

Los cambios en el hábito intestinal, nuevos trastornos digestivos, dolores abdominales o distensión, trastornos urinarios y hematuria son signos posibles de cáncer de ovario y, en su presencia, se deben realizar las investigaciones pertinentes, como la ecografía pélvica. La educación del paciente debe de estar diseñada de manera que las mujeres se den cuenta de que la aparición de estos signos debe ser un mensaje para consultar con su médico.

## **ESTRATEGIAS PREVENTIVAS**

El Fondo de Investigación Mundial contra el Cáncer (WCRF) y el Instituto Americano de Investigación del Cáncer (AICR) han emitido recomendaciones sobre dieta, actividad física y control del peso para la prevención del cáncer<sup>77</sup>. Estas recomendaciones incluyen (Tabla 2):

**Tabla 2** Estrategias preventivas

- 
- Dejar de fumar
  - Control del peso
  - Ejercicio (ejercicio vigoroso al menos 2–3 h/semana)
  - < 15 g/día de ingesta de alcohol
  - Dieta rica en vegetales, fibras y frutas (cinco frutas y vegetales/día pero solo dos frutas, máximo tres), bajo ingreso de grasa animal, y proporción baja de carbohidratos
- 

(1) Dejar de fumar puede disminuir el riesgo de morir de cáncer en más de un 20%.

(2) Control de la ingesta de alcohol. Se aconseja a las mujeres de bajo riesgo limitar la ingesta diaria de alcohol a no más de 15 g/día, mientras que una política más restrictiva se recomienda para mujeres con alto riesgo de cáncer de mama, colon o endometrio<sup>78</sup>.

(3) El ejercicio vigoroso durante al menos 2–3 horas/semana se ha demostrado que disminuye la mayoría de los cánceres y que mejora el índice de masa corporal y disminuye la resistencia a la insulina. Los mecanismos por los cuales la actividad física inhibe el proceso carcinogénico incluyen una menor acción de la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina, la reducción de la generación de radicales libres, la modulación del proceso inmune y un efecto directo sobre el tumor<sup>79</sup>. Además, la actividad física aumenta la motilidad intestinal<sup>24</sup> y puede ayudar a disminuir la incidencia del cáncer de mama<sup>80</sup>.

(4) Una dieta saludable combinando la ingesta de frutas, verduras, fibras y baja ingesta de grasa animal, y una baja proporción de hidratos de carbono con una carga de alto índice glucémico puede ayudar a disminuir el riesgo de muchas enfermedades. La dieta influye fuertemente en el riesgo de cáncer colorrectal, de mama y de endometrio, los cambios en los hábitos alimenticios pueden reducir hasta en un 70% del riesgo de cáncer de colon<sup>24</sup>.

Aplicación de las recomendaciones WCRF y AICR fueron evaluadas en el estudio EPIC<sup>81</sup>. Basándose en los límites recomendados para el consumo de carnes rojas y procesadas (carne roja  $\leq$  500 g/semana y carne procesada  $\leq$  3 g/día), alcohol ( $\leq$  10 g/día), frutas y verduras  $\geq$  400 g/día y la fibra de la dieta ( $\geq$  25 g/día), y usando las recomendaciones para actividad física (2 h/semana de actividad física vigorosa o 30 min/día de la bicicleta/deporte) e índice de masa corporal normal (IMC 18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>), se estableció un sistema de puntuación con un rango de 0–6 para los hombres y 0–7 para las mujeres, donde las puntuaciones más altas indican una mayor concordancia con las recomendaciones. En general, un incremento de un punto en la puntuación se asoció con un riesgo del 5% (intervalo de confianza del 95% (IC) del 3–7%) menor de desarrollar cualquier tipo de cáncer. La reducción del riesgo en los participantes con categorías superiores de la puntuación en comparación con los de la primera categoría era 16% para el cáncer de mama, 27% para el cáncer colorrectal, 14% para el cáncer de pulmón, y 23% para el cáncer de endometrio ( $p$  para la tendencia = 0.05). Las puntuaciones más altas no se asociaron significativamente con un menor riesgo de cáncer de ovario. En general, el 12.6% (IC 3.6 a 21.4% del 95%) de todos los cánceres se podrían haber evitado en toda la población del estudio<sup>81</sup>. Es interesante la asociación positiva observada entre un nivel alto de educación y una puntuación alta. La asociación entre una puntuación más alta y una posible reducción en la mortalidad por cáncer en las mujeres fue significativa

en el Reino Unido, Italia y Dinamarca. Es de destacar que los voluntarios que participaron en el estudio EPIC eran más propensos a ser más saludables que la población en general y por lo tanto los beneficios del estilo de vida podrían ser subestimadas en este estudio europeo<sup>81</sup>. El WCRF y el AICR han estimado que la debida atención a la dieta, la nutrición, la actividad física más la normalización del IMC puede dar lugar a una reducción de los casos de cáncer en un 26% (6–42%) en el Reino Unido, del 24% (7–40%) en los EE.UU, 19% (3–31%) en Brasil y 20% (5–37%) en China<sup>77</sup>.

### **CUANDO DEBEN CONSULTAR LAS MUJERES POR SINTOMAS?**

Actualmente se recomienda para todas las mujeres de mediana edad en adelante un seguimiento sistemático de al menos una vez al año por un profesional de la salud entrenado. Esto permitiría la evaluación de los riesgos individuales de cada potencial enfermedad asociados con el envejecimiento. Además, facilitaría la educación del paciente para aplicar las estrategias preventivas descritas anteriormente.

Mientras tanto, la aparición de cualquier síntoma anormal requerirá consulta:

- Sangrado vaginal anormal, dolor pélvico o abdominal, distensión, flujo vaginal anormal, hematuria o rectorragia pueden estar detrás de un cáncer de endometrio, de ovario o de colon.
- Secreción mamaria por el pezón o la palpación de una masa, endurecimiento de una zona localizada de la mama, una anomalía de la piel en la zona de los senos (piel o retracción del pezón, "piel de naranja") pueden indicar cáncer de mama.
- Tos inusual, disnea, hemoptisis o dolor torácico pueden ser signos de un cáncer de pulmón.
- La aparición de trombosis venosa en las mujeres sin antecedentes familiares puede sugerir un cáncer y la necesidad de investigaciones complementarias.

En conclusión, la incidencia del cáncer está aumentando como consecuencia de la mayor esperanza de vida en los países desarrollados y en desarrollo. Los programas nacionales de salud son obligados para implementar la detección y mejorar el cuidado individual. La corrección activa de los factores de riesgo modificables por mujeres motivadas puede ayudar sin duda a disminuir la prevalencia y la agresividad de ciertos tipos de cáncer. Por último, la educación de las mujeres para que estén al tanto de las formas de mejorar su salud en general, para reducir al mínimo sus propios factores de riesgo e identificar los signos de cambio en su salud que pueden ser marcadores de cáncer inminente ayudará a reducir la incidencia de la enfermedad y puede incluso ayudar a reducir la tardanza en el diagnóstico y así mejorar el

pronóstico de los tumores detectados en una etapa más precoz, sobre todo en las naciones menos desarrolladas del mundo.

*Conflicto de intereses* Han recibido honorarios: La profesora Gompel para conferencias y trabajos de consultoría por parte de Bayer, Pfizer, Richter, Shire y Viropharma, el profesor Baber para conferencias de Merck, Sharp y Dohme, el Dr. de Villiers para conferencias por parte de Bayer, Merck y Pfizer y para actuar como miembro de un Consejo Asesor de Amgen, el profesor Santen para actuar como miembro de un Consejo Asesor de Pfizer, el profesor Shapiro por su actuación como miembro de los Consejos Asesores de Bayer Schering y Merck, la profesora Villaseca por clases y por actuar como miembro de un Consejo Asesor de Glaxo Smith & Kline. Finalmente, el Dr. Shah y el profesor Huang no reportan ningún conflicto de intereses.

*Fuente de financiación* Ninguna.

---

## Referencias

1. Anderson BO, Cazap E, El Saghir NS, *et al.* Optimisation of breast cancer management in low-resource and middle-resource countries: executive summary of the Breast Health Global Initiative consensus, 2010. *Lancet Oncol* 2011;12:387–98
2. Regional mortality information system. Regional Health Observatory, Pan American Health Observatory (PAHO), 2011. [http://ais.paho.org/hip/viz/mort\\_chapters\\_en.asp](http://ais.paho.org/hip/viz/mort_chapters_en.asp)
3. <http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/visualizations/gbd-2010-patterns-broad-cause-group>
4. Lozano R, Naghavi M, Forman K, *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095–128
5. <http://globocan.iarc.fr/> Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10* [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010
6. World Health Organization, mortality database. [http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality\\_rawdata/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/index.html)
7. Forouzanfar MH, Forman KJ, Delossantos AM, *et al.* Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2011;378:1461–84
8. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008;83:584–94
9. Long B, Liu FW, Bristow RE. Disparities in uterine cancer epidemiology, treatment, and survival among African Americans in the United States. *Gynecol Oncol* 2013 May 23; Epub ahead of print



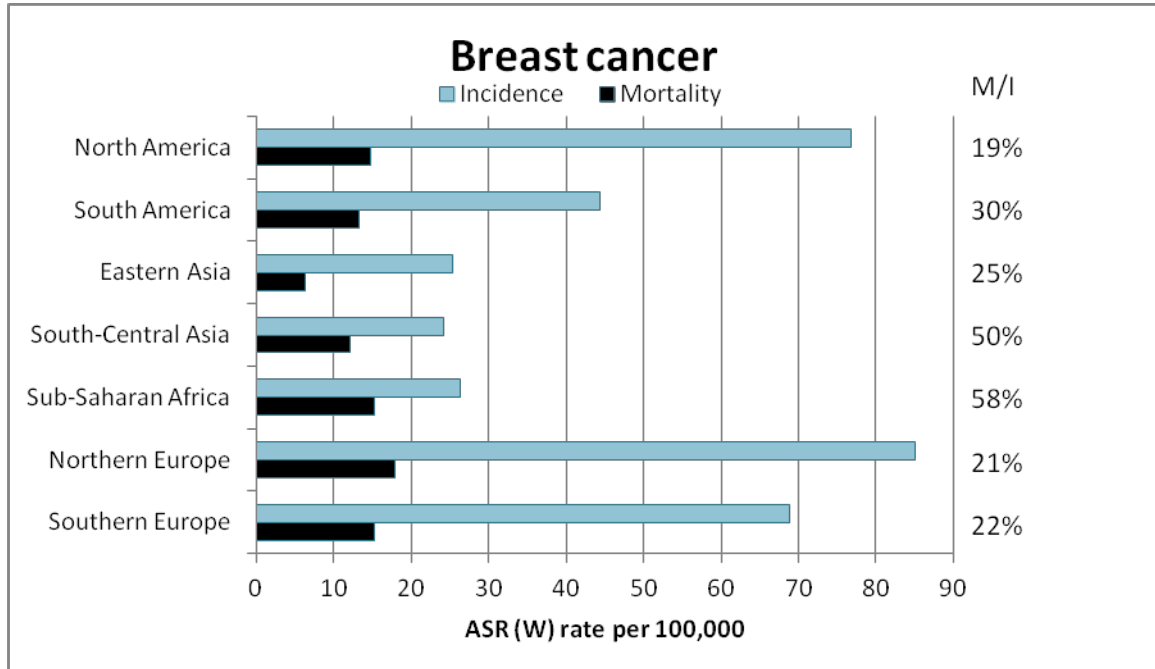
10. Chia KS, Reilly M, Tan CS, *et al.* Profound changes in breast cancer incidence may reflect changes into a Westernized lifestyle: a comparative population-based study in Singapore and Sweden. *Int J Cancer* 2005;113:302–6
11. Lin CH, Chen YC, Chiang CJ, *et al.* The emerging epidemic of estrogen-related cancers in young women in a developing Asian country. *Int J Cancer* 2012;130:2629–37
12. Khokhar A. Breast cancer in India: where do we stand and where do we go? *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:4861–6
13. Huo D, Ikpat F, Khrantsov A, *et al.* Population differences in breast cancer: survey in indigenous African women reveals over-representation of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4515–21
14. Yip CH, Taib NA, Mohamed I. Epidemiology of breast cancer in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006;7:369–4
15. Su Y, Zheng Y, Zheng W, *et al.* Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in Chinese women: a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2011;11:292
16. Ly M, Antoine M, Andre F, *et al.* [Breast cancer in Sub-Saharan African women: review]. *Bull Cancer* 2011;98:797–806
17. Tay SK, Ngan HY, Chu TY, Cheung AN, Tay EH. Epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer and future perspectives in Hong Kong, Singapore and Taiwan. *Vaccine* 2008;26(Suppl 12):M60–70
18. Domingo EJ, Noviani R, Noor MR, *et al.* Epidemiology and prevention of cervical cancer in Indonesia, Malaysia, the Philippines, Thailand and Vietnam. *Vaccine* 2008;265:M71–9
19. Bailie R. The epidemiological basis for cervical cancer screening. *S Afr Med J* 1995;85:8–10
20. Department of Health, Medical Research Council, OrcMacro. *South African Demographic and Health Survey 2003*. Pretoria: Department of Health, 2007
21. Travis WD, Brambilla E, Noquchi M, *et al.* International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244–85
22. Lee PN, Forey BA. Indirectly estimated absolute lung cancer mortality rates by smoking status and histological type based on a systematic review. *BMC Cancer* 2013;13:189
23. Yano T, HJaro A, Shikada Y, *et al.* Non-small cell lung cancer in never smokers as a representative 'non-smoking-associated lung cancer': epidemiology and clinical features. *Int J Clin Oncol* 2011;16:287–93
24. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009;22:191–7
25. Garborg K, Holme O, Loberg M, *et al.* Current status of screening for colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013;24:1963–72
26. Geier AS, Wellmann J, Wellmann I, *et al.* Cancer detection rates following enrolment in a disease management programme for type 2 diabetes. *Diabetologia* 2013 May 31; Epub ahead of print
27. Zendehdel K, Nyran O, Ostenson CG, *et al.* Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1797–800
28. Torres ML, Weaver AL, Kumar S, *et al.* Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstet Gynecol* 2012;120:998–1004

29. Chornokur G, Amankwah EK, Schildkraut JM, Phelan CM. Global ovarian cancer health disparities. *Gynecol Oncol* 2013;129:258–64
30. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, *et al.* A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224–60
31. Gao CM, Ding JH, Li SP, *et al.* Active and passive smoking, and alcohol drinking and breast cancer risk in chinese women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:993–6
32. Golzarand M, Mirmiran P, Jessri M, *et al.* Dietary trends in the Middle East and North Africa: an ecological study (1961 to 2007). *Public Health Nutr* 2012;15:1835–44
33. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA* 2012;307:491–7
34. Garg C, Khan SA, Ansari SH, Garg M. Prevalence of obesity in Indian women. *Obes Rev* 2010;11:105–8
35. Gupta R, Deedwania PC, Achari V, *et al.* Normotension, prehypertension, and hypertension in urban middle-class subjects in India: prevalence, awareness, treatment, and control. *Am J Hypertens* 2013;26:83–94
36. Nidhi R, Padmalatha V, Nagarathna R, Amritanshu R. Prevalence of polycystic ovarian syndrome in Indian adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24:223–7
37. Chang Y, Schechter CB, van Ravesteyn NT, *et al.* Collaborative modeling of the impact of obesity on race-specific breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136:823–35
38. Pichard C, Plu-Bureau G, Neves-E-Castro M, Gompel A. Insulin resistance, obesity and breast cancer risk. *Maturitas* 2008;60:19–30
39. Ogundiran TO, Huo D, Adenipekun A, *et al.* Body fat distribution and breast cancer risk: findings from the Nigerian breast cancer study. *Cancer Causes Control* 2012;23:565–74
40. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:627–35
41. Larsson S, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007;86:556–65
42. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, *et al.* Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:920–31
43. Morrison DS, Parr CL, Lam TH, *et al.* Behavioural and metabolic risk factors for mortality from colon and rectum cancer: analysis of data from the Asia-pacific cohort studies collaboration. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:1083–7
44. Arem H, Park Y, Pelsler C, *et al.* Prediagnosis body mass index, physical activity, and mortality in endometrial cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:342–9
45. Suzuki R, Ye W, Rylander-Rudqvist T, *et al.* Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1601–8
46. Minami Y, Tsubono Y, Nishino Y, *et al.* The increase of female breast cancer incidence in Japan: emergence of birth cohort effect. *Int J Cancer* 2004;108:901–6
47. Minami Y, Nishino Y, Tsubono Y, *et al.* Increase of colon and rectal cancer incidence rates in Japan: trends in incidence rates in Miyagi Prefecture, 1959–1997. *J Epidemiol* 2006;16:240–8

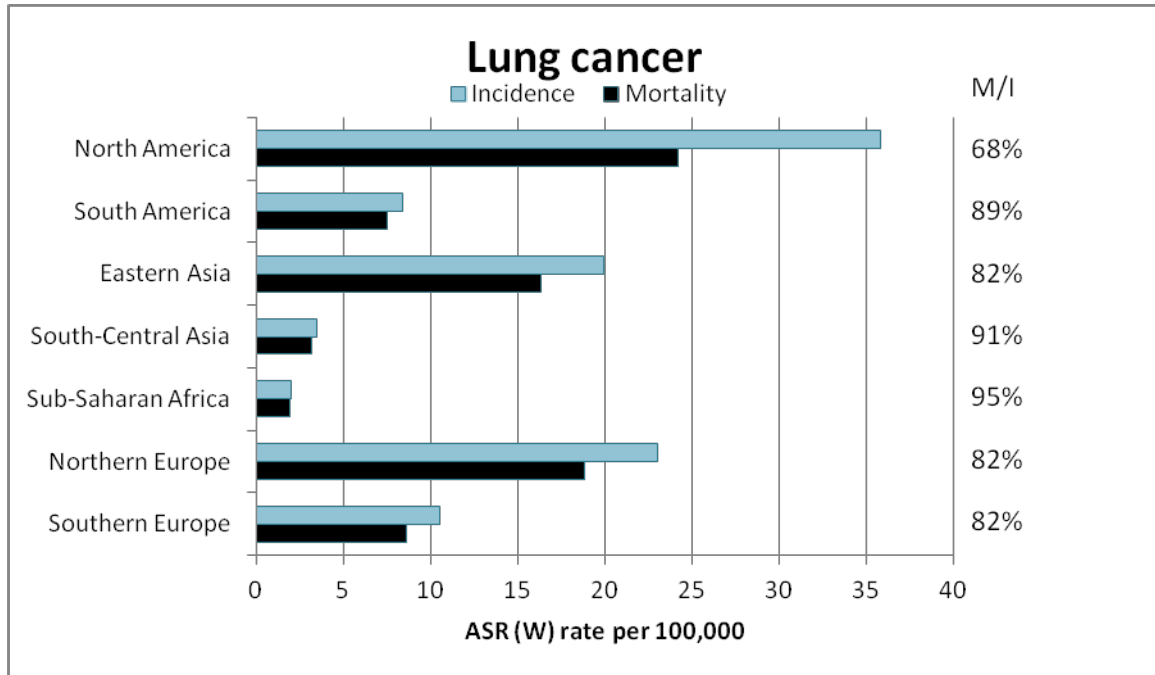
48. Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, *et al.* Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:582–97
49. Tavani A, La Vecchia C. Coffee, decaffeinated coffee, tea and cancer of the colon and rectum: a review of epidemiological studies, 1990-2003. *Cancer Causes Control* 2004;15:743–57
50. Li G, Ma D, Zhang Y, *et al.* Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr* 2013;16:346–57
51. Calle EE, Frumkin H, Henley SJ, *et al.* Organochlorines and breast cancer risk. *CA Cancer J Clin* 2002;52:301–9
52. Bjerkaas E, Parajuli R, Weiderpass E, *et al.* Smoking duration before first childbirth: An emerging risk factor for breast cancer? Results from 302,865 Norwegian women. *Cancer Causes Control* 2013;24:1347–56
53. Kaushal M, Mishra AK, Sharma J, *et al.* Genomic alterations in breast cancer patients in betel quid and non betel quid chewers. *PLoS One* 2012;7:e43789
54. Brinton LA, Felix AS. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013 May 13; Epub ahead of print
55. Wartko P, Sherman ME, Yang HP, *et al.* Recent changes in endometrial cancer trends among menopausal-age US women. *Cancer Epidemiol* 2013;37:374–7
56. Rice MS, Murphy MA, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: A meta-analysis. *J Ovarian Res* 2012;5:13
57. Melin AS, Lundholm C, Malki N, *et al.* Hormonal and surgical treatments for endometriosis and risk of epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:546–54
58. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33
59. Lobo RA. Where are we 10 years after the Women's Health Initiative? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1771–80
60. Fenton A, Panay N. The Women's Health Initiative – a decade of progress. *Climacteric* 2012;15:205–94
61. Tehard B, Friedenreich CM, Oppert JM, Clavel-Chapelon F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:57–64
62. Yang HP, Anderson WF, Rosenberg PS, *et al.* Ovarian cancer incidence trends in relation to changing patterns of menopausal hormone therapy use in the United States. *J Clin Oncol* 2013;31:2146–51
63. Gompel A, Santen RJ. Hormone therapy and breast cancer risk 10 years after the WHI. *Climacteric* 2012;15:241–9
64. Anderson GL, Chlebowski RT, Araqaki AK, *et al.* Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:476–86
65. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103–11

66. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, *et al.* Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1413–21
67. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, *et al.* Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1243–51
68. Brinton LA, Gierach GL, Andaya A, *et al.* Reproductive and hormonal factors and lung cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:900–11
69. Gallagher LG, Rosenblatt KA, Ray RM, *et al.* Reproductive factors and risk of lung cancer in female textile workers in Shanghai, China. *Cancer Causes Control* 2013;24:1305–14
70. <http://www.cancerscreening.gov.au>
71. <http://www.nsu.govt.nz>
72. WHO 2008–2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Health Organization, 2008
73. World Health Organization. Cervical cancer screening in developing countries: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 2002
74. Hoffman M, Cooper D, Carara H, *et al.* Limited Pap screening associated with reduced risk of cervical cancer in South Africa. *Int J Epidemiol* 2003;32:573–7
75. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD001216
76. Hippisley-Cox J, Coupland C. Symptoms and risk factors to identify women with suspected cancer in primary care: derivation and validation of an algorithm. *Br J Gen Pract* 2013;63:11–21
77. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Policy and action for cancer prevention. In *Food, Nutrition and Physical Activity: a Global Perspective*. Washington DC: AICR, 2009
78. Poli A, Marangoni F, Avogaro A, *et al.* Moderate alcohol use and health: A consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013 ;23:487–504
79. Fair AM, Montgomery K. Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Methods Mol Biol* 2009;472:57–88
80. Steindorf K, Ritte R, Eomois PP, *et al.* Physical activity and risk of breast cancer overall and by hormone receptor status: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2013;132:1667–78
81. Romaguera D, Vergnaud AC, Peeters PH, *et al.* Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *Am J Clin Nutr* 2012;96:150–63

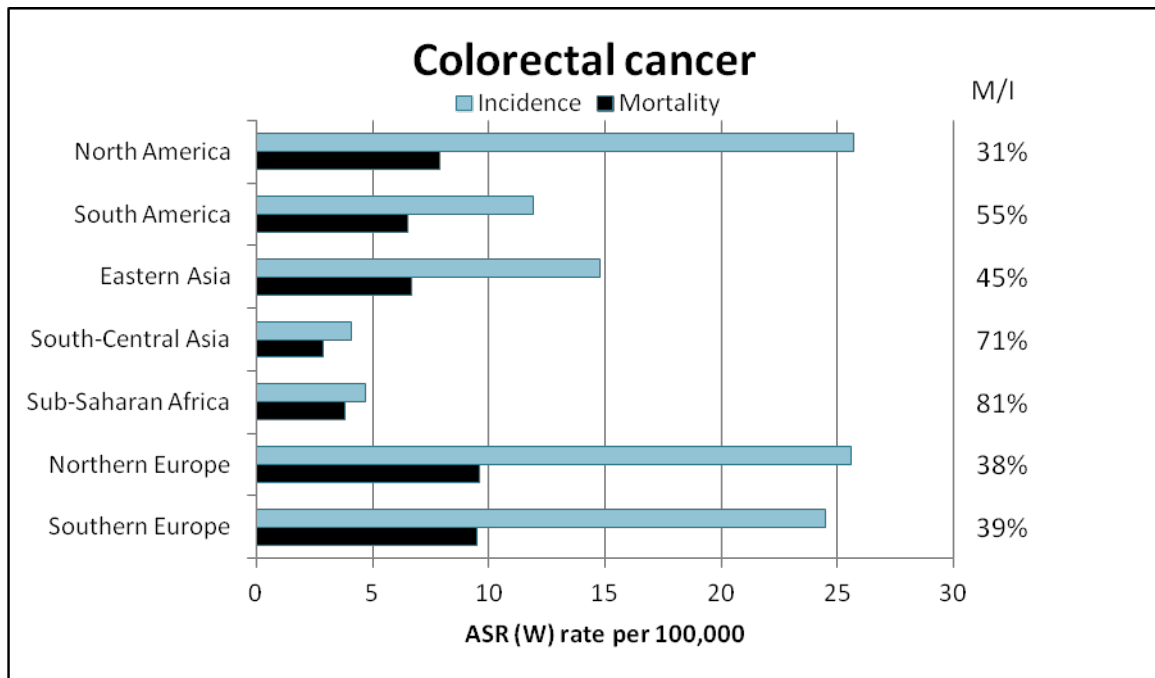
**Figura 1** La incidencia de cáncer de mama y las tasas de mortalidad como tasa estandarizada por edad ajustada a la población estándar mundial (ASR (W)) por 100,000 mujeres en siete regiones principales del mundo (de Globocan 2008<sup>5</sup>). M/I, razón de mortalidad sobre incidencia expresada en porcentaje



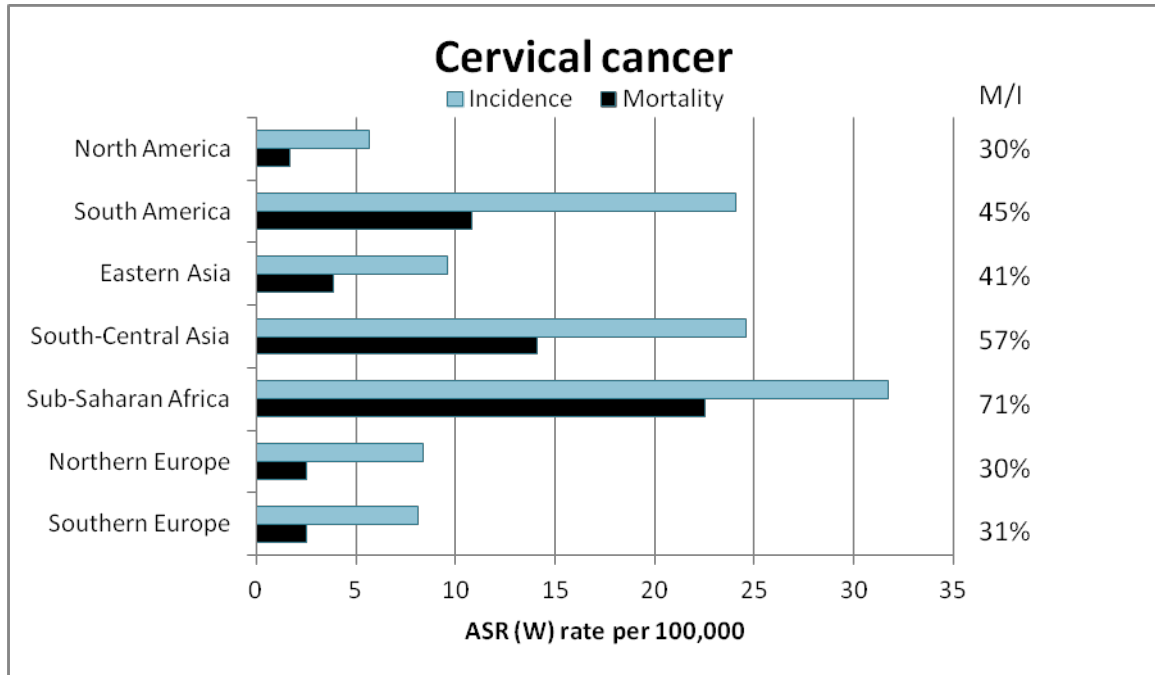
**Figura 2** La incidencia de cáncer de pulmón y las tasas de mortalidad como tasa estandarizada por edad ajustada a la población estándar mundial (ASR (W)) por 100,000 mujeres en siete regiones principales del mundo (de Globocan 2008<sup>5</sup>). M/I, razón de mortalidad sobre incidencia expresada en porcentaje



**Figura 3** La incidencia de cáncer colorectal y las tasas de mortalidad como tasa estandarizada por edad ajustada a la población estándar mundial (ASR (W)) por 100,000 mujeres en siete regiones principales del mundo (de Globocan 2008<sup>5</sup>). M/I, razón de mortalidad sobre incidencia expresada en porcentaje

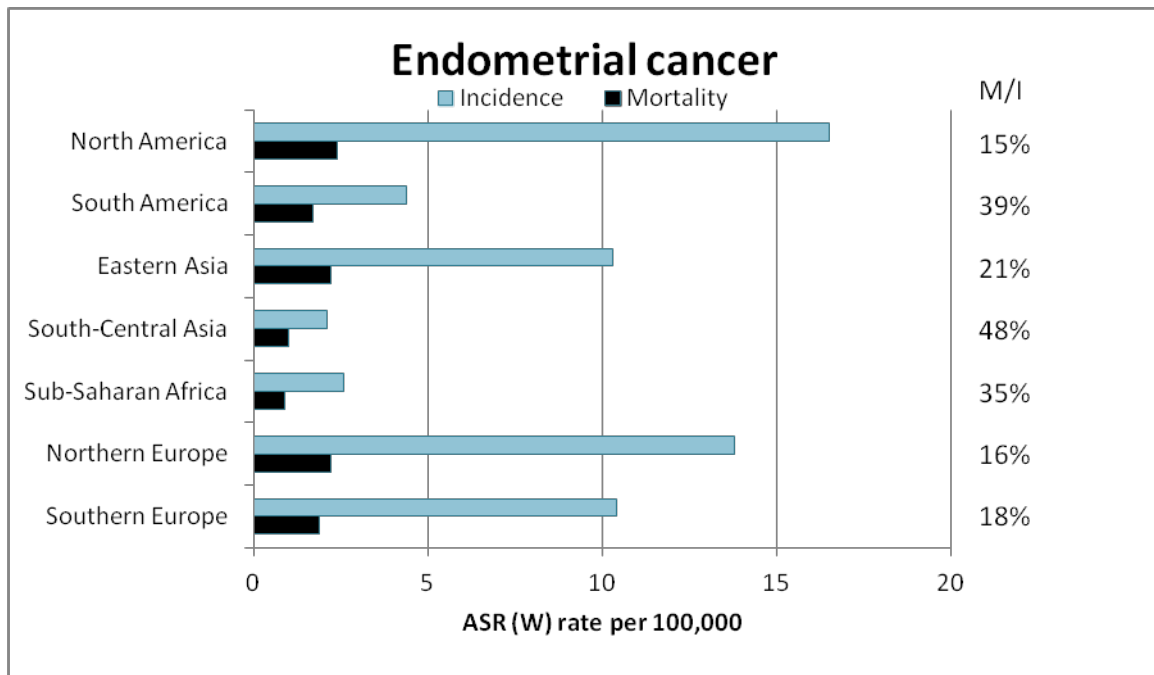


**Figura 4** La incidencia de cáncer de cuello uterino y las tasas de mortalidad como tasa estandarizada por edad ajustada a la población estándar mundial (ASR (W)) por 100,000 mujeres en siete regiones principales del mundo (de Globocan 2008<sup>5</sup>). M/I, razón de mortalidad sobre incidencia expresada en porcentaje

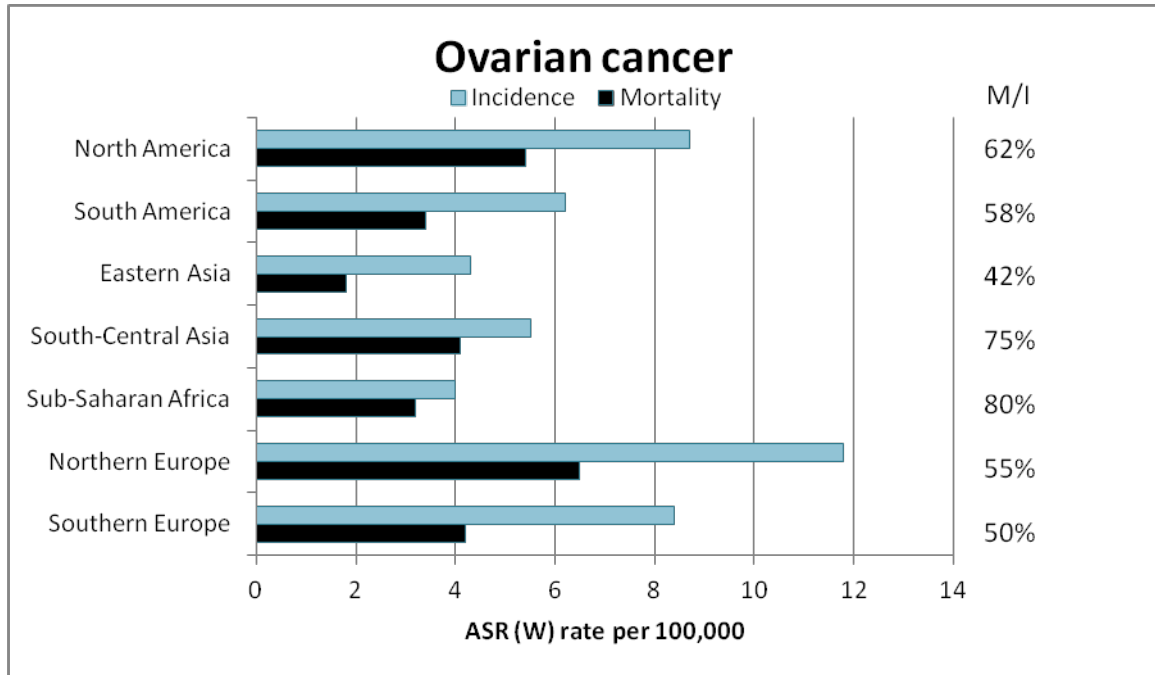




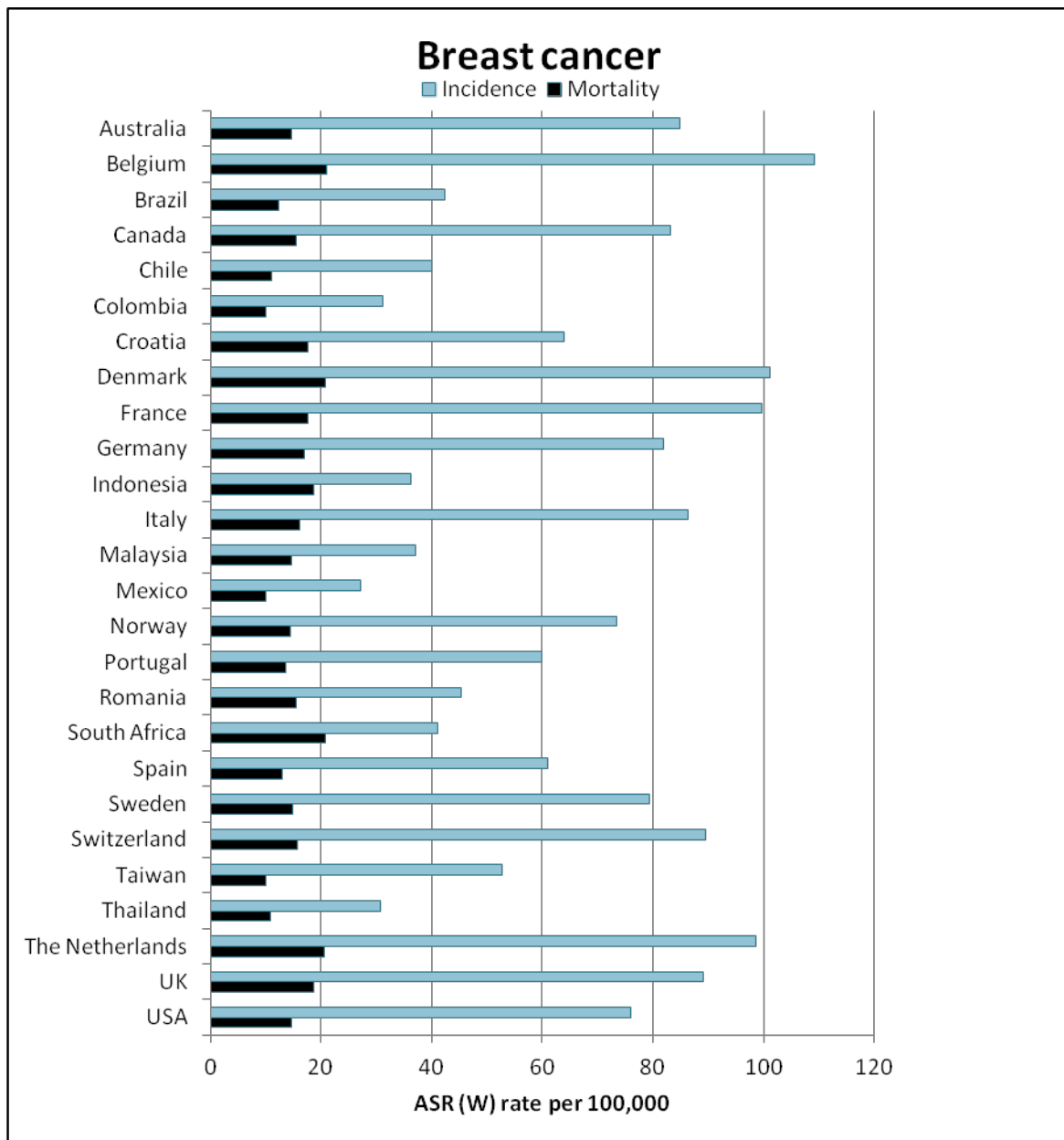
**Figura 5** La incidencia de cáncer endometrial y las tasas de mortalidad como tasa estandarizada por edad ajustada a la población estándar mundial (ASR (W)) por 100,000 mujeres en siete regiones principales del mundo (de Globocan 2008<sup>5</sup>). M/I, razón de mortalidad sobre incidencia expresada en porcentaje



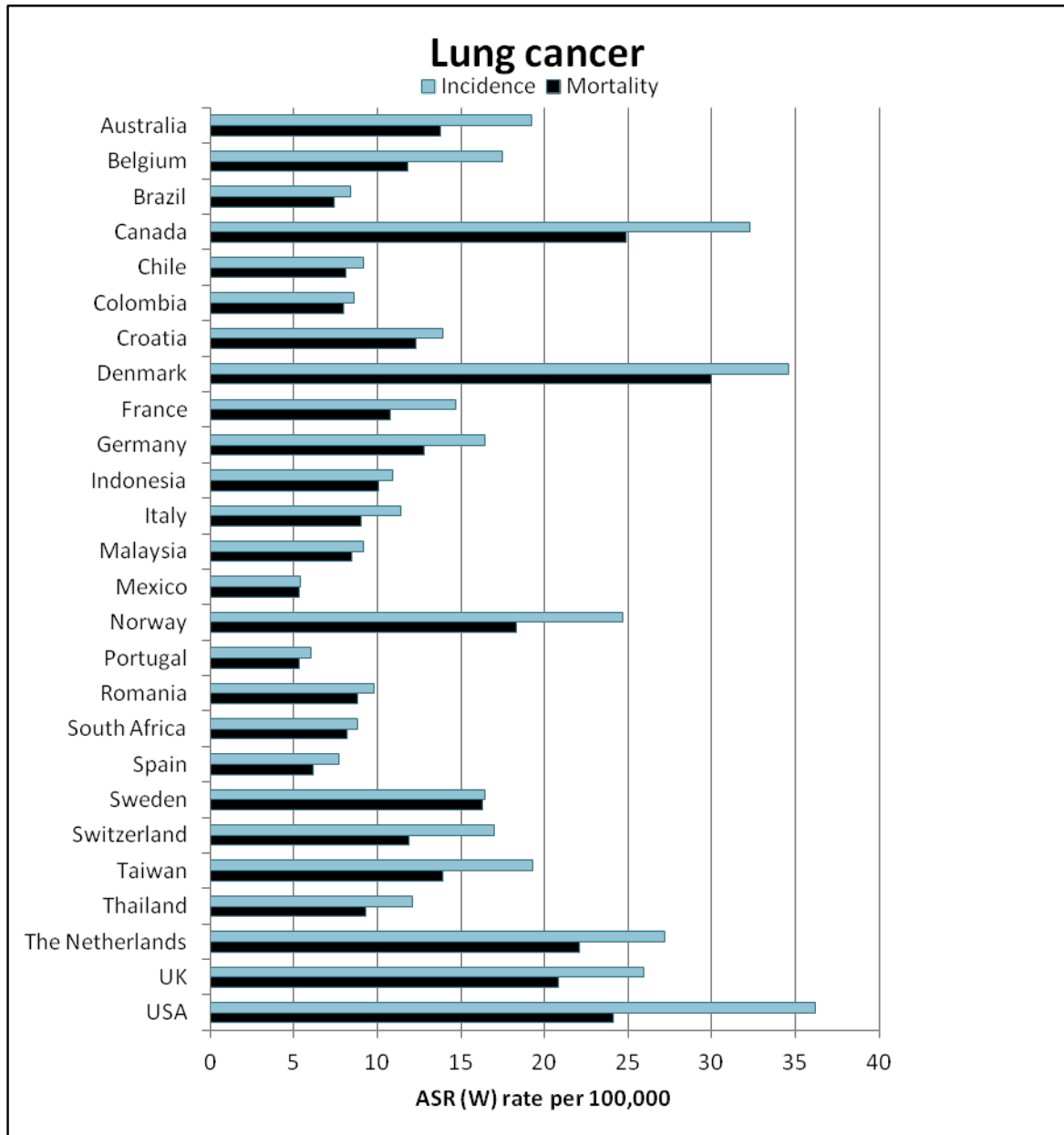
**Figura 6** La incidencia de cáncer de ovario y las tasas de mortalidad como tasa estandarizada por edad ajustada a la población estándar mundial (ASR (W)) por 100,000 mujeres en siete regiones principales del mundo (de Globocan 2008<sup>5</sup>). M/I, razón de mortalidad sobre incidencia expresada en porcentaje



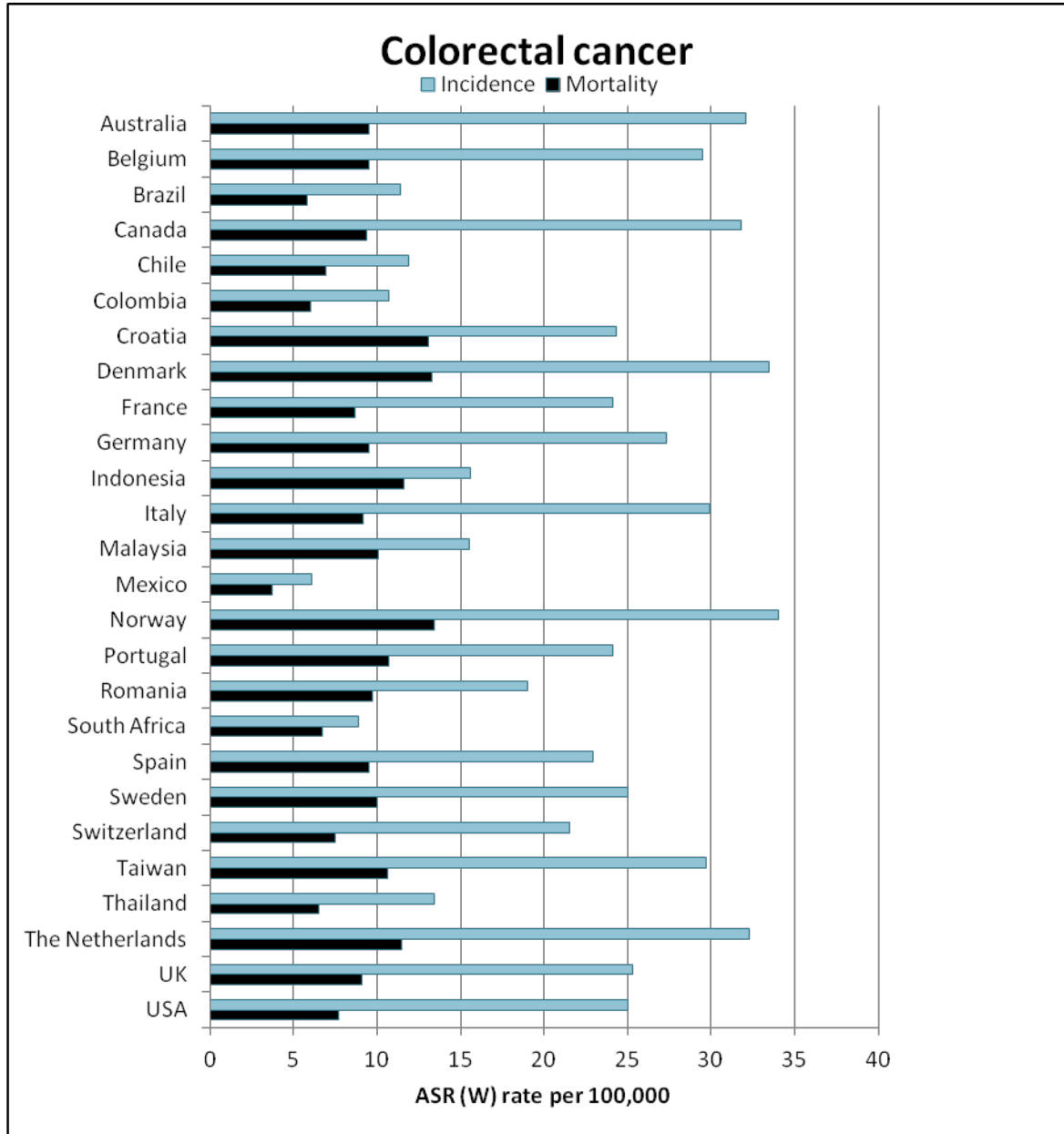
**Figura Suplementaria 1** Incidencia de cáncer de mama y las tasas de mortalidad como tasa estandarizada por edad ajustada a la población estándar mundial (ASR (W)) por 100,000 mujeres en siete regiones principales del mundo (de Globocan 2008<sup>5</sup>)



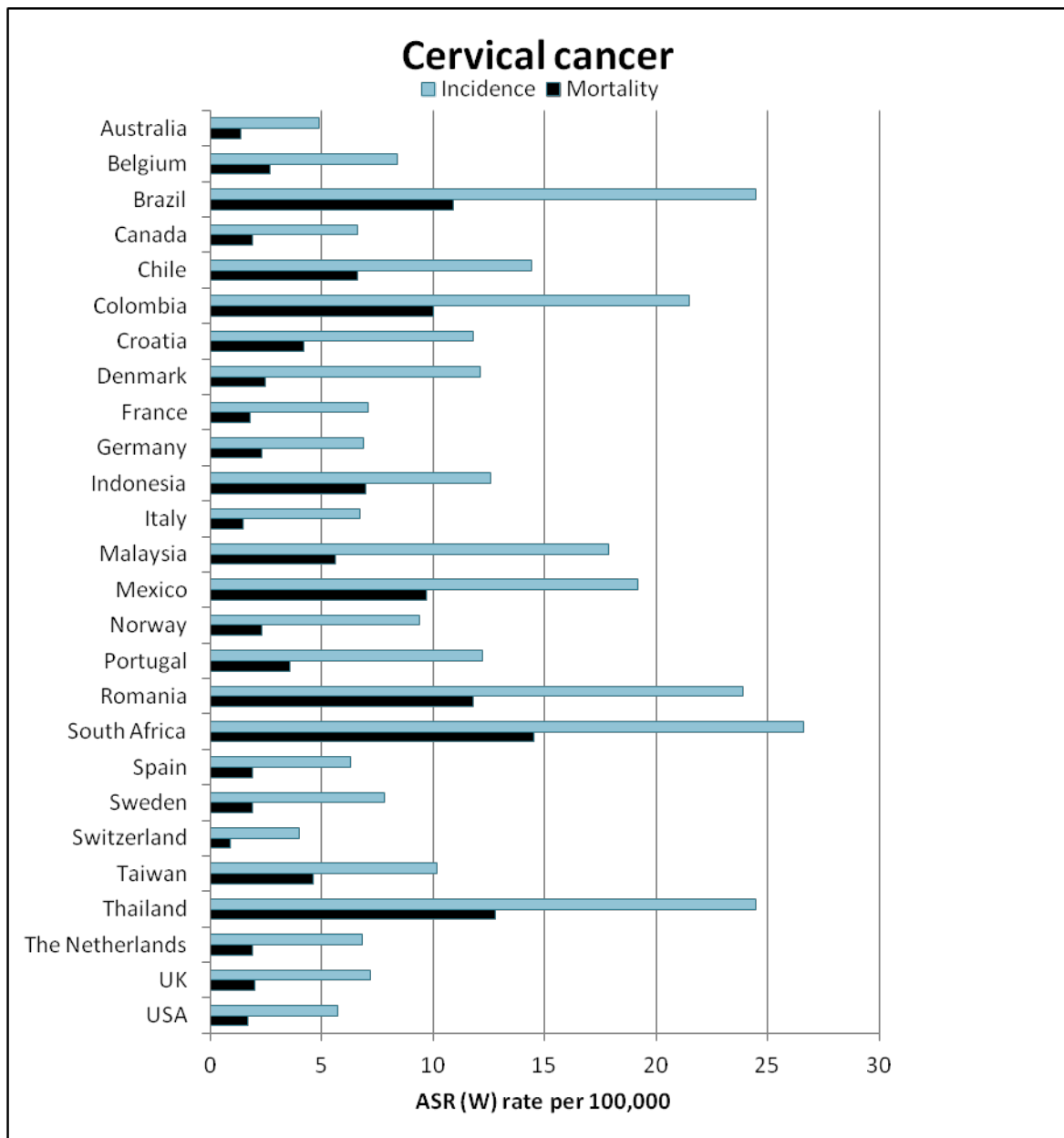
**Figura Suplementaria 2** Incidencia de cáncer de pulmón y las tasas de mortalidad como tasa estandarizada por edad ajustada a la población estándar mundial (ASR (W)) por 100,000 mujeres en siete regiones principales del mundo (de Globocan 2008<sup>5</sup>)



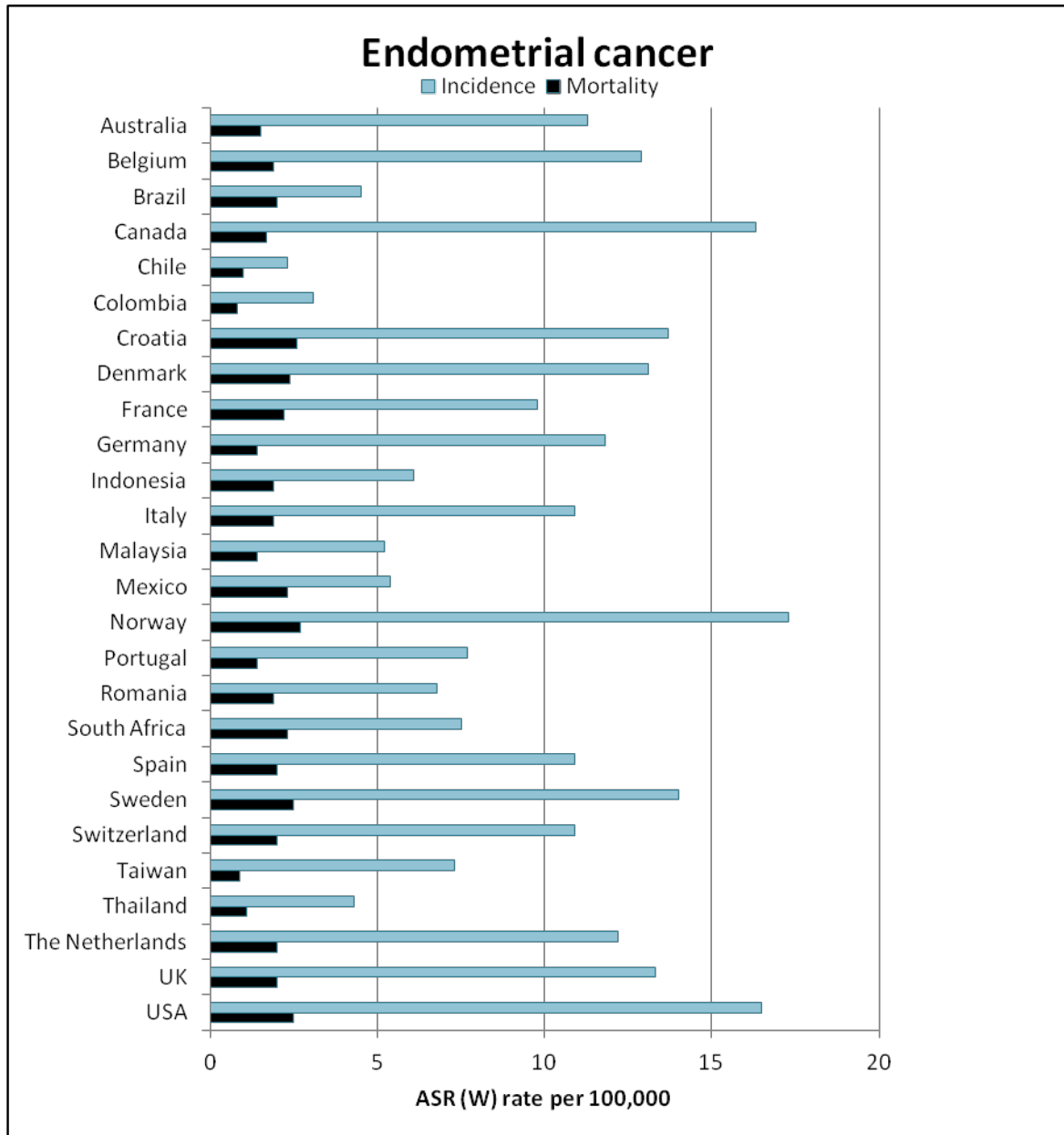
**Figura Suplementaria 3** Incidencia de cáncer colorectal y las tasas de mortalidad como tasa estandarizada por edad ajustada a la población estándar mundial (ASR (W)) por 100,000 mujeres en siete regiones principales del mundo (de Globocan 2008<sup>5</sup>)



**Figura Suplementaria 4** Incidencia de cáncer de cuello uterino y las tasas de mortalidad como tasa estandarizada por edad ajustada a la población estándar mundial (ASR (W)) por 100,000 mujeres en siete regiones principales del mundo (de Globocan 2008<sup>5</sup>)



**Figura Suplementaria 5** Incidencia de cáncer endometrial y las tasas de mortalidad como tasa estandarizada por edad ajustada a la población estándar mundial (ASR (W)) por 100,000 mujeres en siete regiones principales del mundo (de Globocan 2008<sup>5</sup>)



**Figura Suplementaria 6** Incidencia de cáncer de ovario y las tasas de mortalidad como tasa estandarizada por edad ajustada a la población estándar mundial (ASR (W)) por 100,000 mujeres en siete regiones principales del mundo (de Globocan 2008<sup>5</sup>)

