
ARTÍCULOS ORIGINALES

Agrupación familiar para el cáncer en individuos afectados por cáncer de pulmón

Family grouping for cancer in individuals with lung cancer

Karel Reyes Bacardí,^I Beatriz Marcheco Teruel,^{II} Tania Crombet Ramos^{III}
Resumen

Se realizó un estudio analítico de casos-controles para evaluar la agregación familiar del cáncer en familiares de individuos con cáncer del pulmón. Los casos fueron 60 pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios IIIB o IV, de la provincia Ciudad de La Habana; los controles fueron los cónyuges de los mismos. El mayor porcentaje de los casos es de sexo masculino, con un nivel de escolaridad secundario, no están expuestos a tóxicos, consumen vegetales menos de una vez por semana y fumaban antes del diagnóstico de la enfermedad. Además tienen antecedentes familiares de cáncer, y el diagnóstico de su enfermedad fue pasado los 55 años de edad con una evolución de entre uno y tres años. Dentro de los factores de riesgo para el cáncer del pulmón se encontraron el tabaquismo, el consumo insuficiente de vegetales en la dieta, la obesidad y el sedentarismo. Para el estudio de agregación familiar se calculó el Riesgo Relativo y el *Odds Ratio* que permitieron medir el grado de asociación tanto en las familias afectadas como en las no afectadas. Se encontró evidencia estadística de la existencia de agregación familiar para cáncer de cualquier localización anatómica.

Palabras clave: Cáncer de pulmón, agrupación familiar, factores de riesgo

Abstract

An analytical study of control cases was carried out to evaluate cancer family grouping in relatives of individuals with lung cancer. Sixty patients diagnosed with lung cancer of non-small cells in stages IIIB or IV, from the Havana City province were evaluated, the controls being their respective spouses. The larger per cent of cases were of masculine sex, with a secondary education level, non-exposed to toxic substances, eating vegetables at least once a week and were smokers before the diagnosis. They have previous family cases of cancer and they were diagnosed being 55 years old, with a subsequent evolution of 1 to 3 years. In The risk factors for lung cancer found were nicotine poisoning, insufficient eating of vegetables, obesity and sedentary life. Relative risk and odds ratio were computed for the family grouping study that allowed evaluating the association degree in the influenced families as well as in the uninfluenced ones. Significant influence of family grouping for cancer in any anatomical location was found.

Keywords: Lung cancer, family grouping, risk factors.

Introducción

En los últimos años, la morbimortalidad por enfermedades comunes del adulto como el cáncer ha impactado los indicadores y la calidad de vida en todos los países. Mundialmente más de 6 millones de personas mueren de cáncer cada año.

Las tres primeras causas de muerte en Cuba en adultos son las enfermedades del corazón, los tumores malignos y las enfermedades cerebrovasculares, que han ido incrementándose en los últimos años según el Anuario de Estadísticas del MINSAP.¹

En Cuba, el cáncer es la segunda causa de muerte desde 1958, con una alta incidencia en la Ciudad de

^I Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Servicio Municipal de Genética Médica Municipio Arroyo Naranjo. Ciudad de La Habana.

^{II} Doctora en Ciencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesora Titular e Investigadora Titular. Centro Nacional de Genética Médica.

^{III} Doctora en Ciencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Inmunología Clínica. Centro de Inmunología Molecular. Ciudad de La Habana.

La Habana.^{1,2} El cáncer del pulmón (CP) se encuentra entre las primeras causas de muerte en ambos sexos. Se reporta un mayor número de casos en el sexo masculino, con una tasa de 39,1 por cada 100.000 habitantes; el sexo femenino tiene una tasa de 17,7 por cada 100.000 habitantes. Su incidencia, con predominio en los hombres entre 55 y 65 años y un incremento actual en el sexo femenino, está estrechamente relacionada con el hábito de fumar y aproximadamente el 10% de los fumadores crónicos serán en el futuro diagnosticados con cáncer pulmonar.²

Cada año se diagnostican unos 2.200 casos, con una elevada mortalidad después del primer año posterior al diagnóstico. Además de ser una enfermedad costosa, una vez diagnosticada tiene muy mal pronóstico, pues nada más el 15 % de los casos llega a curarse.³

Los factores genéticos participan, en muchos casos simultáneamente, en la etiología de varios tipos de cáncer. Estudios realizados en Anhui, China y en Texas, Estados Unidos, lo corroboran.^{4,5} Además, el cáncer es una enfermedad compleja y sitio-inespecífica para la cual el aumento del riesgo no solo afecta a la familia nuclear.

Las alteraciones genéticas que determinan la aparición del cáncer pulmonar pueden transmitirse de padres a hijos y, con ellas, una alta probabilidad de que las personas portadoras de las mutaciones puedan llegar a desarrollar un tumor. De ahí la necesidad de realizar un seguimiento y asesoramiento genético a familias enteras a las que se informa, no sólo de la probabilidad de presentar una neoplasia y de transmitir a su descendencia la predisposición al cáncer, sino también del pronóstico, estrategias de detección precoz y tratamiento más adecuado.

Al mismo tiempo, la constitución genética es una importante causa de la variación individual a la respuesta y tolerancia a los medicamentos. Estas variaciones se deben a mutaciones en genes que codifican para enzimas que metabolizan o transportan medicamentos, que constituyen dianas celulares o que participan en vías de señalización importantes.

Nuestro estudio parte de la importancia de evaluar la agregación familiar del cáncer en familiares de individuos con cáncer del pulmón y tiene como propósito profundizar en el conocimiento del factor de riesgo de origen genético de la enfermedad.

Métodos

Se realizó un estudio analítico de casos-contróles para evaluar la presencia de agregación familiar del cáncer en familiares de individuos con cáncer del pulmón y profundizar en el conocimiento del factor

de riesgo de origen genético de la enfermedad. El universo fue el total de enfermos diagnosticados con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios IIIB o IV, que habían terminado o interrumpido su primera línea de tratamiento oncoespecífico, que mostraron evidencias de estabilización, regresión parcial o regresión completa de la enfermedad y que fueron vacunados con la vacuna cubana EGF del Centro de Inmunología Molecular. La muestra del estudio fueron todos los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios IIIB o IV de la provincia Ciudad de La Habana.

Los propósitos fueron seleccionados mediante muestreo no probabilístico a partir de las bases de datos pertenecientes al Centro de Inmunología Molecular, teniendo en cuenta la procedencia de los mismos.

Se diseñó un instrumento para la recogida de información, previo consentimiento informado, durante la entrevista a los pacientes con cáncer pulmonar o a sus familiares, en caso de estar estos fallecidos, para conocer los posibles factores de riesgo genéticos y no genéticos en las familias estudiadas. Con el objetivo de complementar la información necesaria para la realización del estudio se revisaron las Historias Clínicas pertenecientes a los hospitales: Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ), Instituto Nacional de Oncología y Radiología (INOR), Hospital Clínico Quirúrgico Benéfico-Jurídico y Hospital Clínico Quirúrgico "Salvador Allende".

Como criterios de inclusión de los propósitos se tuvieron en cuenta los siguientes: vivir en Ciudad de La Habana, tener diagnóstico clínico-anatomopatológico de cáncer del pulmón, haber sido vacunado con la vacuna EGF y aceptar participar en la investigación con firma del modelo de consentimiento informado. Fueron excluidos del estudio los pacientes con diagnóstico de cáncer del pulmón con algún grado de parentesco a otro caso ya seleccionado.

Los controles fueron las parejas de los propósitos que aceptaron participar en el estudio y que no padecen cáncer. En caso de que estuvieran fallecidas se escogieron personas que cumplieran los siguientes criterios: Individuo sano, rango máximo de variabilidad de 3 años de edad en relación al cónyuge, igual sexo que el cónyuge del enfermo, residencia cercana a la del caso, ofrecer el consentimiento informado como constancia de estar de acuerdo en participar en la investigación.

A partir de la revisión bibliográfica y de la identificación en la literatura de factores de riesgo no genéticos asociados al origen de la enfermedad según el tipo de cáncer, se seleccionaron las variables clínico-epidemiológicas y se exploró aquellos factores no ge-

néticos que han mostrado asociación con el origen de la enfermedad, de acuerdo con la literatura, y como parte del instrumento de recogida de datos durante la entrevista. Se procesaron los resultados sobre la base del análisis de la muestra de individuos afectados.

Para el procesamiento de los datos se utilizó: el paquete estadístico STATISTICA 7 para la prueba no paramétrica Ji cuadrado (X^2) por el método de Pearson, en la que se admitió un error de hasta un 5%. En los casos en que se obtuvo una significación estadística inferior al 5% ($p < 0,05$) se calculó: el Riesgo Relativo (RR) cuando se tomaron familiares de casos y controles, o el *Odds Ratio* (OR) cuando se tomó el número de casos y controles. Esto permitió medir el grado de asociación tanto en las familias afectadas como en las no afectadas. En todos los casos se estableció un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

De acuerdo al sexo biológico, entre los casos hubo un predominio de individuos del sexo masculino que representó el 76,6 % del total. En correspondencia, el comportamiento fue al inverso en el grupo de controles.

La tabla 1 muestra las principales características clínico epidemiológicas de los casos y los controles. En ambos grupos predominó la no exposición a tóxicos, aunque en los casos fue mayor el porcentaje de expuestos. Este aspecto está considerado como uno de los factores de riesgo para el cáncer del pulmón, por lo que es más frecuente encontrarlo entre el grupo de personas enfermas.^{4,5} Los tóxicos más frecuentes, enumerados durante la investigación, fueron el asbesto y el humo producto del uso de combustibles fósiles.

Otro de los factores enunciados como de riesgo para el cáncer del pulmón es el consumo insuficiente de vegetales en la dieta.⁶ En ambos grupos el mayor porcentaje se encontró entre las personas que consumen vegetales menos de una vez por semana: 61,7 % en los casos y 58,3% en los controles.

En nuestra investigación, en concordancia con lo encontrado en la literatura, el 90% de los casos reportó haber fumado antes del diagnóstico de la enfermedad; el 70,3% de los fumadores fumaba más de veinte cigarrillos al día y el 72,2% lo había hecho por más de treinta años.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que también guarda relación con el consumo de cigarrillos, aumenta aún más el riesgo de cáncer de pulmón. En nuestro estudio solo el 33,3% de los casos presentó antecedentes de alguna variante de EPOC, corroborándose lo antes mencionado.

Tabla 1. Características clínico epidemiológicas de casos y controles

Característica clínico-epidemiológica	Casos n=60 No (%)		Controles n=60 No (%)	
Escolaridad				
Primaria sin terminar	1	1,7	0	0
Primaria	3	5	7	11,6
Secundaria	17	28,3	10	16,7
Técnico	10	16,7	13	21,7
Pre-universitario	15	25	13	21,7
Universitario	14	23,3	17	28,3
Exposición a tóxicos*				
Sí	21	35	8	13,3
No	39	65	52	86,7
Exposición a radiaciones				
Sí	0	0	0	0
No	60	100	60	100
Consumo de vegetales				
<=1 vez / semana	37	61,7	35	58,3
2-3 veces / semana	23	38,3	23	38,4
>= 4 veces / semana	0	0	2	3,3
Hábito de fumar*				
Sí	54	90	27	45
No	6	10	33	55
Cantidad de cigarrillos*				
10 cigarrillos / día	2	3,7	10	37
10-20 cigarrillos / día	14	26	5	18,5
> 20 cigarrillos / día	38	70,3	12	44,5
No de años fumando*				
<= 30 años	15	27,8	10	37
> 30 años	39	72,2	17	63
APP de EPOC*				
Sí	20	33,3	7	11,6
No	40	66,7	53	88,4
Consumo de alcohol				
Bebedor excepcional	36	72	28	77,8
Bebedor social	6	12	2	5,5
Bebedor moderado	8	16	6	16,7
APF de cáncer*				
Sí	51	85	21	35
No	9	15	39	65

* $p < 0,05$ (0,004; 0,000)

En nuestro estudio, el 85% de los casos tenían antecedentes familiares de cáncer, a diferencia de los controles, donde solo el 35% de estos presentaban antecedentes familiares.

Respecto al tiempo de evolución de la enfermedad, el mayor porcentaje de los casos estudiados presentó una evolución de entre uno y tres años, sin diferencias entre los otros dos grupos (menos de un

año y más de tres años), debido a que los pacientes en esta investigación estaban clasificados como IIIB y IV, estadios finales según el Sistema Internacional de estadificación de tumores, ganglios y metástasis, en el cáncer pulmonar.⁷ No obstante, el tiempo de evolución fue mayor que la esperado, en el 25% de ellos a consecuencia de la aplicación de la vacuna EGF.^{8,9} (Tabla 2).

En los aspectos clínicos relacionados con el cáncer de pulmón, la edad de inicio de la sintomatología y la edad con que se diagnostica la enfermedad fue en ambos casos pasados los 55 años de edad, para un 63,3%. (Tabla 2).

Tabla 2. Aspectos clínicos relacionados con el Cáncer de Pulmón

Aspectos Clínicos	Casos	
	No.	(%)
Edad de inicio de los síntomas		
< 55 años	22	36,7
>= 55 años	38	63,3
Edad al diagnóstico		
< 55 años	22	36,7
>= 55 años	38	63,3
Tiempo de evolución		
< 1 año	16	26,7
e/1-3 años	29	48,3
> 3 años	15	25

En la tabla 3 se recogen la cantidad de familiares enfermos de casos y controles, según el grado de parentesco.

Entre los 535 familiares de primer grado de los casos, 23 familiares (4,3%) tenían un diagnóstico de cáncer pulmonar y 80 familiares (14,9%) fueron diagnosticados con cáncer de otra localización. Entre los controles existían 8 familiares (2%) con cáncer del pulmón y 13 (3,3%) con cáncer en otra localización. (Tabla 4).

Tabla 3. Familiares enfermos según grado de parentesco

Característica Genealógica	Casos		Controles		p
	No	(%)	No	(%)	
Madre	16	26,7	8	16	0,044
Padre	12	20	5	8,3	0,043
Hijos (a)	29	16,9	2	1,6	0,000
Hermano (a)	46	18,9	6	3,9	0,002
Abuelo (a)	14	5,8	4	1,7	0,016
Nieto (a)	8	3,2	0	0	0,052
Tío (a)	41	18,3	5	1,5	0,000
Sobrino (a)	30	7	1	3,9	0,000
Bisnieto (a)	14	25	0	0	0,025
Sobrino nieto (a)	4	1,3	0	0	0,187
Primo hermano (a)	7	2,5	0	0	0,000

Tabla 4. Número de familiares de casos y controles diagnosticados con cáncer

Grado de parentesco	Localización anatómica del Cáncer					
	Cáncer del pulmón		Cáncer de otra localización		Cáncer de cualquier localización	
	Familiares de casos	Familiares de controles	Familiares de casos	Familiares de controles	Familiares de casos	Familiares de controles
Familiar de 1º	23	8	80	13	103	21
Padre	4	2	8	3	12	5
Madre	5	2	11	6	16	8
Hijos	8	1	21	1	29	2
Hermanos	6	3	40	3	46	6
Familiar de 2º	26	3	67	7	93	10
Familiar de 3º	6	0	19	0	25	0

En el estudio se encontró un riesgo moderado de desarrollar cáncer pulmonar (RR 2,22 IC 95% 1,00;4,92, $p=0,042$) entre los familiares de primer grado de casos. El riesgo de desarrollar cáncer de otra localización para los familiares de los casos es alto (RR 4,76 IC 95% 2,69;8,44, $p=0,0000$), siendo mayor entre hijos y hermanos (RR 14,9 IC 95% 2,0;109,3 y RR 8,3 IC95% 2,6;26,3 $p=0,0003$, respectivamente). Un comportamiento similar se encontró respecto al riesgo de desarrollar cáncer de cualquier localización anatómica (Tabla 5).

Como se observa en la Tabla 6, cada familia fue clasificada teniendo en cuenta el número total de neoplasias, según la localización anatómica, pre-

sentes entre sus miembros. El riesgo de desarrollar cáncer aumenta proporcionalmente con el aumento del número de enfermos con neoplasias dentro de la familia. Para las familias de los casos con tres, cuatro o más tipos de neoplasias, el riesgo es entre 10 y 11 veces mayor que para los familiares de los controles.

En esta investigación se encontró que el 80% y el 73,6% de los familiares de casos y controles respectivamente, fumaba, lo que se corresponde con datos encontrados en otras publicaciones, donde el tabaquismo esta relacionado con más del 80% de los casos de cáncer del pulmón, siendo este el mayor factor de riesgo relacionado con la enfermedad.^{10,11} (Tabla 7).

Tabla 5. Riesgo de cáncer para familiares de casos y controles

Grado de parentesco	Localización anatómica del cáncer		
	Cáncer del pulmón	Cáncer de otra localización	Cáncer de cualquier localización
	RR (IC 95 %)	RR (IC 95 %)	RR (IC 95 %)
Familiar de 1º	2,22 (1,00; 4,92)	4,76 (2,69; 8,44)	3,79 (2,42; 5,96)
Hijos	1,55 (0,99; 1,58)	14,9 (2,0; 109,3)	10,3 (2,5; 42,3)
Hermanos	1,08 (0,89;1,11)	8,3 (2,6; 26,3)	4,8 (2,1; 10,9)
Familiar de 2º	6,77 (2,05; 22,31)	7,48 (3,45; 16,22)	7,23 (3,81; 13,88)
Familiar de 3º	-	34,8 (2,1; 57,55)	45,5 (2,77; 74,64)

Tabla 6. Riesgo de desarrollar cáncer en familias de casos y controles

Números total de neoplasias/familia	Casos n=60		Controles n=60		OR (IC 95 %)	P
	No.	%	No.	%		
	1	11	18,3	17		
2	21	35	3	5	10,22 (2,9; 6,7)	0,0002
3	9	15	1	1,7	10,41 (1,1; 75,0)	0,0082
4 +	10	16,7	1	1,7	11,8 (1,7; 106,2)	0,0044

Tabla 7. Factores de riesgo para cáncer entre los familiares según casos y controles

Factores de riesgo	Familiares de casos n=2 320		Familiares de controles n=1 945		P
	No	%	No	%	
Hábito de fumar	1856	80,0	1432	73,6	0,000
Obesidad	789	34,0	547	28,1	0,000
Sedentarismo	1443	62,2	1398	71,8	0,000
Consumo pobre de vegetales	987	42,5	993	51,1	0,000
Alcoholismo	51	2,2	43	2,2	0,978
Conducta sexual de riesgo	32	1,37	23	1,18	0,571
Exposición a tóxicos	21	0,9	15	0,77	0,633

Discusión

La edad de frecuencia máxima de cáncer pulmonar está entre los 55 y los 65 años, según lo reportado en la literatura, ya que la gran mayoría de los casos de cáncer de pulmón se diagnostican en fases muy avanzadas de la enfermedad, aunque entre el 5 y 15% de los pacientes se detectan en fase asintomática, por la realización de una radiografía de tórax de rutina.

El tabaquismo es entre los factores de riesgo para la aparición del cáncer en las familias, el factor más enunciado para múltiples tipos de cáncer, principalmente los de vías respiratorias y digestivas.^{4,5,10-12} Tanto la cantidad de cigarrillos, como el número de años durante los que ha fumado el individuo, sumados al hábito de fumar aumentan aún más el riesgo de padecer la enfermedad, ya que el riesgo se incrementa unas 60 a 70 veces en el caso de un hombre que fuma dos paquetes diarios durante 20 años, cuando se compara con un no fumador.⁷

La obesidad, el sedentarismo, y el pobre consumo de vegetales son factores de riesgo que siguen al tabaquismo como factores de riesgo más frecuentemente asociados a la aparición de cáncer entre los individuos investigados. Estos factores de riesgo están relacionados con el cáncer de mama, colon, próstata y endometrial, que son las localizaciones más frecuentes encontradas entre los familiares de ambos grupos.

El alcoholismo es un factor de riesgo que no está estrechamente relacionado con la aparición del cáncer pulmonar, aunque algunos autores así lo planteen.^{3,4} En nuestra investigación el mayor por ciento de ambos grupos eran bebedores excepcionales, por lo que consideramos que en este estudio no constituye una conducta de riesgo para el desarrollo de la neoplasia. Sin embargo, no se comporta de la misma manera en relación con el cáncer de otra localización, específicamente de vías digestivas, mama, cabeza y cuello y próstata.⁴ En nuestra investigación se encontró un porcentaje bajo de familiares de casos y controles con una conducta alcohólica, sólo 2,2 % en ambos grupos, lo que no coincide con los valores reportados en la literatura respecto a este factor de riesgo.⁴

La presencia de antecedentes familiares de cáncer puede explicar por qué las características genéticas del individuo influyen de manera determinante en el riesgo de desarrollar cáncer, sumado a la exposición a factores de riesgo. Existe una hipótesis sobre la diferente susceptibilidad a los carcinógenos, dada por la habilidad del individuo de formar intermediarios genotóxicos, de desintoxicar a estos intermediarios y de reparar el daño al ADN, todos rasgos genéticos heredables; lo que no solo incrementaría el riesgo de padecer cáncer del pulmón, sino cualquier tipo de

cáncer.¹² A partir de un *test* de diferencia de proporciones se encontró una diferencia estadística ($p < 0,05$) entre la cantidad de familiares enfermos de casos y controles, con un predominio, en cuanto a total de parientes enfermos, en el grupo de los casos. Esta mayor prevalencia de personas con diagnóstico de cáncer entre los familiares de los casos apunta hacia una posible agregación familiar del cáncer en relación con las familias de los controles.

El cáncer de pulmón no posee un patrón de herencia de tipo mendeliano. Se ha sugerido la existencia de susceptibilidad genética para el cáncer pulmonar en numerosos estudios de agregación familiar, al igual que en estudios de segregación familiar y de ligamiento.¹³ Los familiares de primer grado de los pacientes con cáncer de pulmón tienen un exceso de riesgo de dos a tres veces de cáncer pulmonar o de otros cánceres, algunos de los cuales no están relacionados con el hábito de fumar.⁷

En nuestra investigación encontramos evidencias estadísticamente significativas de la existencia de agregación familiar tanto para cáncer pulmonar como para cáncer de otra localización anatómica. Los familiares de personas diagnosticadas con cáncer del pulmón presentan riesgo de contraer cáncer de cualquier localización anatómica en comparación a los familiares de los controles y sostiene la hipótesis de que los factores de riesgo genético tienen un papel en la etiología del cáncer. Tokuhata y Lilienfeld¹⁴ ofrecieron la primera evidencia epidemiológica de esta hipótesis, en 1968, al reportar un riesgo significativamente alto de cáncer respiratorio entre familiares de pacientes con cáncer pulmonar comparados con controles sanos. No obstante, el riesgo para el cáncer en general no fue elevado.

Otro estudio realizado en 1986¹⁵ reportó resultados similares. Lynch y cols.¹⁰ reportaron riesgo familiar de cáncer entre los familiares de probandos con cáncer del pulmón y con cáncer relacionado con el hábito de fumar. Ellos no encontraron riesgo incrementado cuando lo analizaron de manera individual. Sin embargo, el riesgo para cáncer de cualquier localización fue significativamente alto entre los familiares de casos con cáncer del pulmón ($p < 0,05$). Este análisis les permitió concluir que los resultados eran consistentes con la hipótesis de una susceptibilidad a la malignidad en esas familias. Un estudio realizado en China en el 2005¹⁶ reportó no solo un riesgo aumentado para desarrollar cáncer del pulmón, además reportó riesgo incrementado para el cáncer en diferentes sitios anatómicos en los familiares de casos con cáncer pulmonar. Resultados similares a este se encontraron en otro estudio realizado en los EUA, en el 2007.¹³

Un meta-análisis de 28 estudios de casos y controles y de cuatro estudios de cohorte sobre la agregación de cáncer pulmonar, que han sido publicados, sugirió un riesgo para esta neoplasia superior a 2 en familias con historia de cáncer pulmonar.¹⁷

La agregación familiar puede ser también explicada por el hecho de que personas de una misma familia tienden a tener los mismos hábitos, tales como el hábito de fumar, la ingestión de alcohol, la dieta y la ocupación. Por eso, la tendencia más reciente es estudiar la agregación familiar en personas que no presentan estos factores de riesgo, fundamentalmente el hábito de fumar. Un estudio realizado por Yang y cols. demostró diferencias de los patrones de presentación entre los familiares de pacientes diagnosticados con cáncer del pulmón, por ejemplo, la edad de comienzo, en dependencia si los probandos fumaban o no.¹⁸No obstante, estos estudios no esclarecen si la evidencia que sostiene la asociación familiar sugiere que la etiología del cáncer incluya la acción simultánea de diferentes genes, de diferentes factores no genéticos o ambos; por ejemplo: el ser un fumador pasivo puede influir en la aparición de cáncer relacionado con el hábito de fumar en las familias. Además existen otros factores no ambientales que brindan explicaciones adicionales.

Los hallazgos de agregación familiar y la evidencia estadística de un gen mayor¹⁹⁻²¹ condujeron a la búsqueda de genes raros con alta penetrancia y genes de susceptibilidad con baja penetrancia y alta frecuencia para el cáncer del pulmón.²² Algunos de los *loci* polimórficos más ampliamente y recientemente estudiados son el del citocromo P4501A1 (CYP1A1), el de la glutatión S-transferasa M1 (GSTM1), el de la mieloperoxidasa (MPO), y la NAD(P)H: quinona oxidoreductasa (NQO1).²² Estos genes han sido el blanco de investigaciones de posibles genes de susceptibilidad para el cáncer pulmonar y otros tipos de cáncer.

Se ha llevado a hipótesis que las diferencias en la susceptibilidad a carcinógenos es el resultado de la habilidad individual para formar intermediarios genotóxicos, para desintoxicar estos intermediarios y para reparar el daño al ADN.²³ Los polimorfismos en los genes que codifican las enzimas que realizan estos procesos son probables genes de susceptibilidad. Estos no solamente elevarían el riesgo de enfermar de cáncer del pulmón, también afectarían el riesgo de enfermar de otros tipos de cáncer.

Respecto al riesgo de desarrollar cáncer si sólo se tiene un tipo de neoplasia dentro de la familia, este no fue estadísticamente significativo ($p=1,1953$) por dos importantes razones. La primera es que en las enfer-

medades complejas, como el cáncer, el riesgo familiar no es solo reflejo de la predisposición genética; es el resultado de complejas interacciones entre esta y las exposiciones ambientales que desencadenan o incrementan el proceso de la enfermedad. El riesgo de enfermar existe pero es menor en relación con las familias con más de un tipo de neoplasia donde existe un mayor número de personas afectadas, con fenotipos similares y/o predisposición genética. La otra razón es que en este estudio al analizar la frecuencia entre la cantidad de familias con un tipo de neoplasia en casos y controles, existe un exceso en el segundo grupo (controles) lo que justificaría que no haya un resultado estadísticamente significativo.

Una limitación en nuestro estudio es que la información referente a los factores de riesgo de los familiares de casos y controles enfermos de cáncer fue recogida a través del reporte realizado por las personas entrevistadas (el probando, su cónyuge o algún familiar cercano) y no se contactó directamente al familiar para verificar la información. Para disminuir el sesgo de información de los factores de riesgo recogidos se utilizaron aquellos mayormente reportados en la literatura y que ofrecieran menos dudas en el momento de dar una respuesta.

En Cuba, los estudios epidemiológicos de la estrategia familiar en el caso de las enfermedades complejas, como el cáncer del pulmón, son necesarios para abordar la causalidad y los factores de riesgo de naturaleza no genética de esta entidad en nuestro país y útiles a su vez, para establecer nuestros propios modelos de riesgo necesarios para el asesoramiento genético. Las prioridades futuras se deben centrar en la identificación y el estudio de marcadores moleculares específicos para confirmar, mediante análisis de ligamiento, los genes involucrados en el desarrollo de las neoplasias; específicamente explorando las interacciones gen-gen y gen-ambiente, ya que se identifican factores que resultan importantes en la prevención de las mismas. Además este conocimiento molecular puede ser la base para el establecimiento de tratamientos efectivos de estas enfermedades.

Referencias bibliográficas

1. Galán Y, et al. Trends in Cuba's Cancer Incidence (1990 to 2003) and Mortality (1990 to 2007). MEDICC Review. Summer 2009;11(3).
2. Anuario Estadístico de Salud en Cuba. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/anuario>.
3. Roca Goderich R. Temas de Medicina Interna. Tomo I. 4ta ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002.
4. Cancerrisk factors. CancerFacts&Figures. EUA: American Cancer Society; 2002.

5. Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Familial cancer history and lung cancer risk in United States nonsmoking men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8:1065-9.
6. Peñate MM. *Medicina interna. Diagnóstico y tratamiento.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2005.
7. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS. *Harrison. Principios de Medicina Interna.* 16° ed.. 2006.
8. García B, Neninger E, de la Torre A et al. Effective Inhibition of the Epidermal Growth Factor/Epidermal Growth Factor Receptor Binding by Anti-Epidermal Growth Factor Antibodies Is Related to Better Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with the Epidermal Growth Factor Cancer Vaccine. *Clin Cancer Res.* 2008;14(3). Disponible en: www.aacrjournals.org
9. Neninger E, Osorio M, Catala M, de la Torre A, Acosta Z, Rives R, Viada C, Garcia B, Crombet T, Gonzalez G, Lage A. Phase II Randomized Controlled Trial of an Epidermal Growth Factor Vaccine in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1452-1458.
10. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(14):2787-99.
11. Stein CJ, Colditz GA. Modifiable risk factors for cancer. *British Journal of Cancer.* 2004;90:299-303.
12. Sridhar SS, Seymour L, Shepherd FA. Inhibitors of epidermal-growth-factor receptors: a review of clinical research with a focus on non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2003;4(7):397-406.
13. Gorlova OY, Feng Weng S, Zhang Y, Amos CI, Spitz MR. Aggregation of cancer among relatives of never-smoking lung cancer patients. *Int J Cancer.* 2007;121:111-118.
14. Tokuhata GK, Lilienfeld AM. Familial aggregation of lung cancer on humans. *J Natl Cancer Inst.* 1963;30:289-312.
15. Ooi WL, Elston RC, Chen VW, Baily-Wilson JE, Rothchild H: Increased familial risk for lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1986;76:217-222.
16. Jin Y, Xu Y, Xu M, Xue S. Increased risk of cancer among relatives of patients with lung cancer in China. *BMC Cancer.* 2005;5:146.
17. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer.* 2005;93:825-33.
18. Yang P, Schwartz AG, McAllister AE, Aston CE, Swanson GM. Genetic analysis of families with nonsmoking lung cancer probands. *Genet Epidemiol.* 1997;14:181-97.
19. Jin YT, Xu YC, Yang RD, Xu CW, He XZ: Familial aggregation of lung cancer in a high incidence area in China. *Brit J Cancer.* 2005;92:1321-1325.
20. Sellers TA, Ooi WL, Elston RC, Chen VW: Increased familial risk for non-lung cancer among relatives of lung cancer patients. *Am J Epidemiol.* 1987;126:237-246.
21. Wu PF, Lee CH, Wang MJ, Goggins WB, Chiang TA, Huang MS, Ko YC: Cancer aggregation and complex segregation analysis of families with female non-smoking lung cancer probands in Taiwan. *European Journal of Cancer.* 2006;40:260-266.
22. Schwartz G: Genetic predisposition to lung cancer. *Chest.* 2006;125(5 suppl):86S-89S.
23. Larsen JE, Colosimo ML, Yang IA, Bowman R, Zimmerman PV, Fong KM: CYP1A1 Ile462 and MPO G-463A interact to increase risk of adenocarcinoma but not squamous cell carcinoma of the lung. *Carcinogenesis.* 2005; Sep 29.

