

# CUADERNOS - F. Q.

Nº 43

Traducción realizada por la Dra. Pilar Morant del Hospital La Fe de Valencia de un artículo extraído de la revista IACFA 2000 – Volume 2, para la Federación Española contra la Fibrosis Quística para uso de sus miembros.<sup>1</sup>

Para solicitar información técnica o médica, rogamos contacten directamente con el Comité Médico Asesor de la Federación Española contra la Fibrosis Quística.

Marzo 2001

## LA FIBROSIS QUISTICA Y EL CÁNCER: UNA PUESTA AL DÍA

**Introducción.-** Según entramos al nuevo milenio, todos somos conscientes del cáncer como una causa frecuente de enfermedad y discapacidad. Verdaderamente es probable que cada familia, tenga uno o más familiares que han desarrollado un cáncer o un tumor. Con el paso de varias décadas, el marco en el cual nosotros veíamos esta enfermedad ha cambiado: ahora es costumbre decirle a los pacientes que tienen un cáncer y como pacientes piden más conocimientos acerca de su enfermedad, y a menudo participan en seleccionar el modo propio del tratamiento para su tumor.

**Estadísticas del cáncer.-** La frecuencia del cáncer varía con la edad. Las personas jóvenes en la primera década de la vida, desarrollan tipos de cánceres que son raros de ver en los adultos. Por el contrario, ciertos tumores que son comunes en los adultos, tales como el de pulmón, colón próstata o cáncer de mama son raros verlos en los niños.

Desde la adolescencia hasta los 40 años, el cáncer es poco común. Estas personas que desarrollan cáncer en la temprana edad pueden tener otros miembros de la familia con cáncer, lo que sugiere que puede haber algunas líneas familiares con predisposición al cáncer.

Después de los 40 años, la frecuencia del cáncer aumenta dramáticamente, bien debido a la exposición de sustancias que causan cáncer, tales como fumar tabaco, o como resultado de nuestra habilidad disminuida en detectar y destruir células precancerosas.

La figura demuestra la frecuencia de todos los tipos de cáncer de hombre y mujer por edad. Puede verse claramente la incidencia alta de cáncer en personas mayores. El exceso de cáncer en los varones mayores refleja sin dudas el modelo de fumadores mujer y hombre de hace 20 a 30 años.

### Fibrosis quística y cáncer

Durante más de un siglo, ha existido un interés especial en la relación entre varias enfermedades no malignas y su posible relación con el cáncer. A mediados del siglo XIX, el famoso paólogo alemán Rudolph Virchow, sugirió que muchos cánceres se desarrollaron después de una inflamación crónica persistente o irritación.

---

<sup>1</sup> La traducción ha sido realizada por colaboradores voluntarios, por lo cual rogamos disculpen los posibles giros idiomáticos de traducción que puedan existir en las mismas.

La fibrosis quística es un ejemplo de una enfermedad donde, como resultado de una enfermedad genética hereditaria, algunos órganos tales como los senos o los pulmones son susceptibles de infección. En otros órganos, tales como el páncreas, el tipo celular normal llega a distorsionarse, dando lugar a una disminución en la función.

Se asocian los cambios observados a nivel molecular en las FQ con un aumento del riesgo de cáncer?. Muchas personas con FQ están en un grupo de edad donde el cáncer es relativamente raro. No obstante, durante el último periodo del siglo XX, hubo unos pocos casos aislados de pacientes con FQ que desarrollaron cáncer.(1,3).Desarrollaron estos pacientes cáncer por el cambio o puede que exista una asociación entre la FQ y el cáncer?. Para responder a esta pregunta conducimos dos grandes estudios simultáneos de personas con FQ en Norteamérica y en Europa. (4)

En Norteamérica, procedentes de centros FQ en USA y Canadá, se recibieron registros de nuevos casos de cáncer en personas con FQ durante los años comprendidos entre 1985 y 1992. Comparamos el número observado de casos con el número esperado de cánceres en la población general. Este estudio reveló que el riesgo global de cáncer en personas con FQ no fue especialmente diferente de la población general. Pero encontramos un riesgo significativo aumentado de tumores del tracto digestivo- por ej. Esófago, estómago, intestino, hígado y vesícula biliar. En estos órganos el cáncer es 6 veces más frecuente que lo esperado.

**Tabla 1. Cáncer en personas con FQ: hallazgos de las principales variables**

	Norteamérica	Europa	Total
Nº total de cánceres	37	39	76
Nº cánceres digestivos*	13	11	24
Nº muertes por cáncer	20	22	42
Edad al diagnóstico del cáncer (años)	26.9	21.5	24.2
% hombres	59	67	63

- Cáncer digestivo: esófago= 2, estómago = 1, intestino=12, hígado y via biliar =5, páncreas = 3, otros = 1. Alrededor de 2 tumores digestivos en similar edad sin FQ sería de esperar.

En la parte del estudio en Europa, los resultados fueron similares. Recibimos registros de cáncer en personas con FQ de nueve países y de nuevo había un aumento de tumores en el tracto digestivo comparado con la población control. La tabla 1 muestra algunos de los hallazgos principales de los estudios de Norteamérica y Europa.

Para nuestra sorpresa, ni en el estudio Norteamericano ni en el Europeo, no hubo registros de personas con FQ y cáncer de pulmón. Esperabamos que hubiera algunos tumores pulmonares ya que los pulmones se afectan muy frecuentemente en la FQ.

**Cáncer en portadores de FQ.-** En la población general, únicamente un 1/2000 personas nacen con FQ, pero sobre un 3-5% de la población Caucásica son heterocigotos para el gen FQ. Los portadores de FQ tienen un riesgo aumentado de padecer cáncer?. Con la cooperación de los miembros del IACFA, observamos el riesgo global de cáncer así como de otras enfermedades en los familiares de las personas con FQ (5)Estas familias fueron un grupo ideal ya que cada familiar tenía que ser portador únicamente de una copia del gen defectuoso de la FQ. Recibimos registros de 91 cánceres sobre 1000 familiares hombres y mujeres de personas con FQ. La edad promedio de familiares que respondieron a nuestro reconocimiento fue de 55 años y el número de cánceres esperado a esta edad fue de 112. En otras palabras, más que un exceso de cáncer en los portadores de FQ, encontramos un ligero descenso. Estos hallazgos tan alentadores fueron principalmente debido a la reducción de los cánceres relacionados con el tabaco.

Hay algunos otros estudios de cáncer en portadores de FQ. En un estudio de Wales, había un aumento de leucemia, una forma de cáncer de la sangre, en las familias de personas con FQ. (6). Pero en un segundo estudio más detallado en la misma población, su asociación estaba ausente, e, inesperadamente, el gen Delta F508 - la alteración genética más común, parecía proteger contra el melanoma- una forma de cáncer de piel.(7). Hasta la fecha, estos datos no han sido confirmados.

**Fibrosis quística y cáncer.-** En 1996, se publicó un trabajo fascinante donde el gen FQ podía ser protector contra el cáncer de mama, el cáncer más común en mujeres no fumadoras (8). El trabajo se basaba en un estudio experimental llevado a cabo en ratones con los genes FQ implantados. Cuando estos ratones eran expuestos a células cancerígenas de mama humana, había una tasa de reducción de crecimiento de cáncer de mama, comparado con el ratón sin el gen FQ implantado. Para el ratón con un gen FQ normal y uno anormal (heterocigotos), el crecimiento del cáncer de mama fue también suprimido pero en menor cuantía que para el ratón experimental que era homocigoto para el gen FQ.

Este estudio experimental estimuló a observar la interrelación del cáncer de mama-FQ, a un grupo de investigadores del cáncer en Australia. (9). Este grupo encontró que la frecuencia de la mutación Delta F508 fue la misma en los pacientes con cáncer de mama como en los pacientes sin cáncer de mama. Además, la tasa de crecimiento de los tumores en los pacientes con cáncer de mama con la mutación Delta F508 no parecía ser diferente de las mujeres con cáncer de mama pero no portadoras de esta mutación común de la FQ.

Nuestros propios datos de los familiares supervivientes de FQ, no encuentran ninguna diferencia en la frecuencia de cáncer de mama en los portadores de FQ. Esto, hasta ahora, la evidencia en humanos no soporta los hallazgos experimentales del efecto protector de la FQ contra el cáncer de mama.

**La Fibrosis quística y el cáncer: implicaciones e interpretación.-** Las personas con fibrosis quística deben preocuparse por la amenaza del cáncer?. Nuestros datos, así como la cantidad de información limitada de otros estudios sugieren que el riesgo global de cáncer en las personas con FQ es el mismo que en las personas sin FQ. La tabla 2 enumera el riesgo acumulativo de desarrollar algún tipo de cáncer desde el nacimiento hasta los 50 años y el riesgo de morir de cáncer en este grupo de edad para una población Caucásica en los EEUU. El riesgo acumulativo (total) de desarrollar cáncer es de 4% en hombres y 5% en mujeres. Las tasa de mortalidad acumulada para los hombres y mujeres son, respectivamente 1.1% y 1.2%. Por supuesto, para las personas más jóvenes las tasa serán menores.

**Tabla 2. Riesgo acumulado de todos los tipos de cáncer en los EE UU desde el nacimiento hasta los 50 años en personas sin FQ**

Sexo	Incidencia acumulada	Mortalidad acumulada
Hombres	4%	1.1%
Mujeres	5%	1.2%

La incidencia de datos procede del instituto de cáncer Nacional de USA 1988-1992. Los datos de mortalidad proceden de las tablas de mortalidad actuales de la OMS.

Qué hay sobre el problema del aumento de cáncer en el tracto digestivo de la FQ?. Sí, nuestro estudio previo detectó un riesgo aumentado de cáncer digestivo en FQ, pero estos hallazgos necesitan ser reconvertidos a números actuales. Recopilamos datos de cáncer procedentes de 48.000 personas con FQ durante un periodo de más de 9 años. Durante este periodo completo, únicamente se desarrollaron 24 tumores digestivos. De modo que es fácil ver que el riesgo individual para una persona FQ es bajo. Parece haber un riesgo elevado de este tipo de cáncer porque los tumores digestivos son extremadamente raros en las personas normales con edades similares.

**Screening.-** Deben las personas con FQ ser investigadas con respecto al cáncer?. Hasta el presente pensamos que la respuesta es " no ". Como para la población general, los procedimientos de screening del cáncer, tales como frotis papanicolau, y en personas mayores, la mamografía son esenciales. Para estudiar los tumores del tubo digestivo parece impracticable con nuestros tests actuales, ya que nos encontramos con que los tumores

del tracto digestivo se desarrollan en cualquier tramo. Pero es importante que los clínicos investiguen concienzudamente los síntomas del tracto digestivo inusuales o persistentes en las FQ.

**Conclusiones.-** Actualmente un mayor n° de personas con FQ alcanzan la edad adulta, donde el cáncer es más común. En nuestro estudio, no encontramos un exceso global de cáncer en personas con FQ comparado con personas de similar edad sin FQ. Sin embargo, hay como unas seis veces mayor riesgo de padecer cáncer del tracto digestivo comparado con la población general. Pero en términos de números absolutos, la posibilidad de que un individuo con FQ, desarrolle un tumor digestivo, u otro tipo de tumor es extremadamente pequeño. El riesgo total o acumulado de cáncer sería el mismo que la población general si todas las personas con FQ vivieran hasta los 50 años - únicamente sería sobre un 4 o 5% y el riesgo de morir de cáncer sería únicamente sobre un 1%.

Para las FQ heterozygotos que son portadores de una única copia de la mutación de FQ, no parece haber un aumento de cáncer de ningún tipo.

### **Bibliografía.-**

1. Davis TME, Sawicka EH. Adenocarcinoma in cystic fibrosis. *Thorax* 1985;40:199-200.
2. McIntosh JC, Schoumacher RA, Tiller RE. Pancreatic adenocarcinoma in a patient with cystic fibrosis. *Am J Med* 1988; 85:592.
3. Miller RW. Digestive-tract cancer in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993; 123: 172.
4. Neglia JP, FitzSimmons SC, Maisonneuve P, Schoni MH, Schoni-Affolter F, Corey M et al. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995; 332.
5. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Palys B, Schoni MH, Redemann B. Delta F508 heterozygosity and asthma. *Lancet* 1998; 352 (9132): 985-987.
6. Al Jader LN, West RR, Holmes JA, Meredith L, Goodchild MC, Harper PS. Leukaemia mortality among relatives of cystic fibrosis patients. *Arch Dis Child* 1991; 66:317-319.
7. Warren N, Holmes JA, al-Jader L, West RR, Lewis DC, Padua RA. Frequency of carriers of cystic fibrosis gene among patients with myeloid malignancy and melanoma. *BMJ* 1991; 302:760-761.
8. Abraham EH, Vos P, Kahn J, Grubman SA, Jefferson DM, Ding I et al. Cystic fibrosis hetero and homozygosity associated with inhibition of breast cancer growth. *Nat Med* 1996; 2:1-4.
9. Southey MC, Batten L, Andersen CR, McCredie MR, Giles GG, Dite G et al. CFTR Delta F508 carrier status, risk of breast cancer before the age of 40 and histological grading in a population-based case-control study. *Int J Cancer* 1998; 79(5):487-489.