

Causas del Cáncer

Printed from <https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/causes-cancer> on 04/18/2024

CausesofCancer.jpg

Introducción

Desde los años 40, los científicos han aislado compuestos y han probado su habilidad para inducir el cáncer. **Sustancias que pueden causar cáncer son conocidas como carcinógenos y el proceso del desarrollo del cáncer es llamado carcinogénesis.** Al principio se sospechaba que los carcinógenos causaban indirectamente el cáncer, al provocar mutaciones en el ADN. Una observación temprana que soportaba esto eran los rayos X, los cuales demostraron ser dañinos para el ADN y podían causar cáncer. Desde entonces, otros tipos de radiación, muchos químicos y algunas bacterias y virus han demostrado ser causa de cáncer.

Las células cancerígenas ni se ven ni actúan como las células normales desde las cuales se originan. Es entonces razonable preguntar "¿Por qué las células cancerígenas se portan tan mal?". Resulta que las respuestas están en los genes de las células afectadas. En las células cancerígenas, los cambios en los genes clave causan que las células actúen de manera anormal. Los cambios son frecuentemente el resultado de cambios en el ADN (mutaciones) de las células. Ya que muchas cosas son capaces de causar una mutación, hay un número igual de grande de causas del cáncer. Más información sobre los temas discutidos en esta página puede ser encontrada en mayoría de los textos introductorios de biología; nosotros recomendamos Campbell Biology, 11ma edición.¹

A continuación hay una lista de los temas cubiertos en esta sección:

- [Agentes Ambientales y Desarrollo del Cáncer](#)
 - [Organismos Infecciosos que Causan Cáncer](#)
 - [Obesidad y Cáncer](#)
 - [Grasa Como un Órgano Secreto](#)
 - [Resistencia a Insulina y Cáncer](#)
 - [Obesidad, el Microbioma, y el Riesgo de Cáncer](#)
 - [Obesidad y Quimioterapia](#)
 - [Inflamación Crónica y Desarrollo del Cáncer](#)
 - [Detectar Carcinógenos: La Prueba de Ames](#)
 - [Lista de Carcinógenos y los Cánceres que Causan](#)
 - [Tabaco y el Cáncer](#)
 - [Usos Comunes del Tabaco](#)
 - [Impactos en la Salud del Tabaco](#)
 - [Impactos a la Economía del Tabaco](#)
 - [Reglamentos de Tabaco](#)
 - [Renunciando al Tabaco](#)
-

Agentes Ambientales y Desarrollo del Cáncer

Exposición ambiental

Estudios poblacionales (epidemiológicos) y de laboratorio han llevado al descubrimiento de muchos factores ambientales potenciales en la iniciación, promoción y progresión del cáncer. Empezando con las observaciones de Pott en el siglo XVIII, ciertas ocupaciones han sido asociadas con un aumento de riesgo de desarrollo del cáncer. El reconocimiento del aumento de cáncer de escroto al deshollinar chimeneas debido a la exposición al carbón y al alquitrán fue seguido por una observación en una fábrica inglesa que todos los hombres que destilaban 2-naftilamina desarrollaban cáncer de vejiga. [2](#) El refinamiento de níquel, y el trabajo con cuero y madera también han sido asociados con un aumento de riesgo de cánceres específicos causados por exposición crónica a químicos carcinógenos. La exposición al gas mostaza, usado como agente químico de guerra en la Primera guerra mundial ha sido asociado con un riesgo más alto de cáncer del tracto respiratorio y pulmonar debido a sus propiedades mutagénicas. [3](#) Que sean de interés, algunos fármacos quimioterapéuticos son derivados del gas mostaza y son útiles por la misma razón; son altamente mutagénicos.

Influencias geográficas

También se han hecho asociaciones entre diferentes regiones geográficas y cánceres particulares. El cáncer estomacal es de 5 a 6 veces más alto entre hombres japoneses, atribuido al consumo de comida fermentada; el cáncer de mama es 20 veces más alto entre mujeres americanas, atribuido a la dieta americana rica en grasas; y el cáncer de hígado es 10 veces mayor en África, lo cual se correlaciona con los índices altos de infección de Hepatitis B. [4](#) El cáncer de hígado también puede ser causado por la aflatoxina, un contaminante de comida producido por hongos. Este compuesto es frecuente en tiendas de granos en regiones tropicales y subtropicales porque el grano húmedo es un muy buen lugar para que vivan los hongos. [5](#)

Estilo de vida

El impacto de muchos factores ambientales puede ser reducido tomando decisiones de estilo de vida saludables. Uno de los carcinógenos más potentes en humanos es el benzopireno, un compuesto encontrado en el humo de cigarro. [2](#) De hecho, el alquitrán en el humo de cigarro incluye tanto iniciadores como promotores, haciéndolo especialmente peligroso. El alcohol es un promotor de carcinogénesis en humanos, así como el asbesto. Adicionalmente, la radiación UV, por la exposición al sol o a camas de bronceado, es un iniciador potencial en humanos y es causa del cáncer de piel. [4](#)

[Mira nuestra sección detallada del tabaco](#)

Fármacos

El Tamoxifeno, un agente quimioterapéutico usado para combatir el receptor de estrógeno positivo (RE+) cáncer de mama, aumenta el riesgo de cáncer endometrial aumentando el índice de proliferación celular en el endometrio. Por esta razón, el tratamiento de Tamoxifeno a largo plazo está perdiendo popularidad favoreciendo a los inhibidores de aromatasa. [6](#) Los mismos estrógenos pueden ser importantes en la promoción de tumores, particularmente en mujeres postmenopáusicas que reciben estrógenos exógenos, debido a su habilidad de aumentar el índice de división celular mamaria y endometrial. [7](#) Esta es un área de investigación activa.

Hay factores que pueden predisponer a un feto a desarrollar cáncer más adelante. Éstos incluyen exposición a radiación o estrógeno dietilestilbestrol sintético. [8](#)

Vista Cercana a Aflatoxin: Impacto Físico y Cáncer Asociado

Exposición

Aflatoxin es producido por los hongos *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*. Los hongos sintetizan aflatoxin cuando están viviendo en condiciones calientes y húmedas. Estos hongos son comunes entre cultivos como arroz, maíz, mandioca, nueces, cacahuates, chiles, y especias. Países con cantidades más altas de estos organismos están a 40 grados de latitud al norte o al sur del ecuador. Almacenamiento de comida en condiciones calientes, húmedas aumenta el riesgo de contaminación con aflatoxin. Aproximadamente 4.5 billones de personas viviendo en países en desarrollo son expuestos crónicamente a cantidades incontroladas de aflatoxin. [9](#)

Cáncer asociado

Aflatoxicosis es la enfermedad que resulta por la ingestión de aflatoxin. Esta enfermedad se puede presentar en dos formas. La primera es una enfermedad aguda que resulta de exposición a cantidades altas de la toxina sobre un período corto. Humanos adultos tiene una tolerancia muy alta para aflatoxin. Ingestión de grandes cantidades de aflatoxin usualmente causa daño al hígado y enfermedad aguda pero rara vez es mortal. Aunque, exposición a niveles altos de la toxina puede causar muerte en niños. La segunda forma de aflatoxicosis es resultado de exposición crónica a niveles bajos de aflatoxin. Exposición crónica a aflatoxin tiene un efecto aditivo y puede causar el desarrollo del cáncer del hígado. Aflatoxin aumenta el riesgo del cáncer del hígado (usualmente en la forma de carcinoma hepatocelular o CHC) en todas personas que ingestan comida contaminada. También puede aumentar el riesgo para el cáncer de pulmón en trabajadores que manipulan los granos. Infección con o virus hepatitis B o C combinado con la exposición a aflatoxin puede aumentar el riesgo de una persona desarrollando cáncer del hígado por tanto como 30 veces más que una persona expuesta a aflatoxin **sin** virus hepatitis B o C. Infección con virus de hepatitis B baja la habilidad de una persona de desintoxicarse por el hígado. Esto es parte de la razón por el riesgo aumentado

del desarrollo de cáncer del hígado en personas expuestas a aflatoxina y hepatitis.[9](#)

En las etapas iniciales, CHC no causa síntomas notables. Puede crecer por tres años antes de causar síntomas físicos.[10](#) Por esta razón, la mayoría de pacientes con CHC se presentan con la etapa avanzada de la enfermedad, haciéndolo difícil de tratar. Tratamientos sin cirugía no son muy efectivos. Pacientes con CHC han demostrado tener como mucho una tasa de respuesta a quimioterapia de 25%, como muchos tumores de CHC son resistentes a quimioterapia. Trasplante de hígado es la única cura para CHC. Desafortunadamente, basado en el número, tamaño, ubicación y gravedad de la enfermedad, no todos los pacientes son candidatos para el trasplante..[11](#)

Organismos Infecciosos que Causan Cáncer

Aunque la mayoría de los cánceres parecen provenir de exposiciones ambientales a químicos y radiaciones o estilos de vida, un gran número de casos son causados por infecciones. Mientras se aprende más sobre los distintos tipos de cáncer, es probable encontrar vínculos adicionales con agentes infecciosos.

Parásitos

Una de las primeras conexiones entre las infecciones y el cáncer fue provista por el Dr. Johannes Fibiger. El Dr. Fibiger se percató de la asociación entre el cáncer en sus ratas de laboratorio y la infección con nematodos. Nombró al gusano *Spiroptera carcinoma*. Mientras que después se demostró que los gusanos no eran la causa primaria del cáncer, la relación entre la infección y el cáncer ha resistido la prueba del tiempo. [12](#)

Clonorchis sinensis life cycle from CDC

Se sabe que diferentes tipos de parásitos vermiformes (tremátodos) son causantes de cáncer. Los parásitos generalmente son muy pequeños y tienen ciclos de vida complicados, viviendo en diferentes hospederos en diferentes etapas en sus vidas. A continuación se muestra el ciclo de vida de *Clonorchis sinensis*.



Los tremátodos causantes de cáncer conocidos son:

- *Schistosoma haematobium* (arriba a la izquierda) causa cáncer de vejiga. La imagen tiene una vista altamente magnificada (micrográfica de electrones) de un cistosoma.
- *Clonorchis sinensis* (arriba en el centro) y *Opisthorchis viverrini* (arriba de color naranja): estos dos tremátodos infectan el ducto biliar y están asociados con el cáncer de ducto biliar (colangiocarcinoma) y de hígado (hepatocarcinoma).[13](#) [14](#)

Bacterias

La *Helicobacter pylori* es una bacteria capaz de sobrevivir en la mucosa del epitelio gástrico (estómago) por un largo periodo y es una de las principales causas de las enfermedades de estómago y duodenales. Estudios epidemiológicos han provisto evidencia de que la *H. pylori* está asociada con el desarrollo del **linfoma en el tejido linfóide asociado a las mucosas (MALT por sus siglas en inglés) y con el cáncer estomacal**. [15](#)

Investigaciones recientes sugieren que las poblaciones de bacterias que viven en los intestinos de una persona pueden influir sobre el riesgo de desarrollar cáncer de colon. [16](#) [17](#) [18](#)

Helicobacter pylori

Virus

Ciertos virus y bacterias también han sido asociados con la iniciación y promoción del crecimiento de tumor basado en evidencia epidemiológica y experimental. Algunos virus de ADN contienen genes cuyos productos pueden tomar control de la división celular en la célula huésped. Ellos promueven el desarrollo de tumores a través del aumento del índice de proliferación y apagando los sistemas normales que previenen la división en las células. Estos virus incluyen el Virus del papiloma humano (VPH), el factor de riesgo más significativo para el desarrollo del cáncer cervical. [19](#) [20](#) De igual manera, un virus de ARN, el virus T-lymphotropique humano tipo 1 (HTLV-1), provoca Leucemia de células T del adulto a través de la estimulación de la proliferación de células T infectadas.

[21](#) [22](#) [23](#) El Virus de Epstein Barr (VEB) es otro virus que aumenta la proliferación celular. Este virus también protege a las células infectadas de la muerte (apoptosis). El VEB infecta a más del 90% de la población adulta del mundo y ha sido implicado como una causa del Linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo y linfoma gástrico. Evidencia experimental en ratas y en tumores humanos ha implicado al Virus JC (un poliomavirus) en tumores cerebrales, particularmente meduloblastomas. Algunos virus también tienen acciones indirectas en el desarrollo de tumor. [24](#) [25](#) Hepatitis B causa daño que lleva a un aumento en la división celular e inflamación en el hígado, promoviendo potencialmente el crecimiento de tumores. El Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) reduce fuertemente la función del sistema inmunológico y es la causa del SIDA. La infección del VIH también puede hacer a los pacientes susceptibles a la infección de un tipo de Herpesvirus humano 8 (HHV8), un factor de riesgo para el Sarcoma de Kaposi.

[Aprenda más sobre virus y cáncer](#) en la siguiente sección.

Obesidad y Cáncer

Aproximadamente 35% de los hombres, 40% de las mujeres y 17% de la gente joven en los Estados Unidos son obesos (basado en BMI), según artículos publicados por la Asociación Americana de Médicos en el 2016 [26](#) [27](#). Desde el 2005, ha habido un incremento leve en obesidad en las mujeres, mientras que las tasas de hombres y niños se ha mantenido igual. Hasta con la cantidad de investigaciones, medicinas nuevas y programas comunitarios para combatir el aumento de peso [28](#), los Estados Unidos colectivamente tienen dificultad en adelgazar.

La evidencia para una conexión entre cáncer y obesidad está creciendo tan amplia como la cintura de los Estados Unidos; más y más investigaciones enseñan que la obesidad pone a la gente en mayor riesgo de desarrollar cáncer. Los cánceres sólidos asociados con obesidad incluyen: de seno (posmenopáusico), útero, colon, páncreas, vesícula, hígado, esófago, riñón [29](#), tiroide y ovario. El riesgo también aumenta para cánceres sanguíneos, como mielomas, leucemia y linfoma no hodgkiniano [30](#). ¿Pero qué tienen que ver el exceso de grasas (tejido adiposo) con comportamientos anormales en las células cancerosas?

Grasa Como un Órgano Secretorio

Puede que ayude pensar de los depósitos de grasa como una glándula que produce hormonas que forma parte del sistema endocrino [31](#) (cual incluye la glándula pineal, páncreas, ovarios, testículos, hipotálamo y glándulas adrenales). Las células de grasa sueltan moléculas llamadas adipocinas ("adipo-" viene de grasa; "cina" del griego "kinein" que significa mover"). Algunos de estas adipocinas pueden tener efectos negativos en el resto de tu cuerpo en términos del desarrollo de cáncer y su progresión [29](#) [32](#) [30](#) [33](#).

Adipocina	Implicación para Cáncer
Leptina	El trabajo de leptina es decirle al cerebro cuando una persona está llena. En cuerpos obesos, sin embargo, hay tanta leptina que el cerebro básicamente ignora la señal (resistencia a leptina). Esta leptina ha demostrado que activa secuencias de división celular, cual lleva a proliferación celular excesiva 34 31 .
	La adiponectina trabaja para contrarrestar los efectos de leptina. Puede atarse a factores de crecimiento para prevenir que señalen división celular 35 . También activa el represor de tumores LKB1 cual inhibe metástasis 36 .

Adiponectina	Además, puede ayudar a incrementar la sensibilidad a insulina ³⁰ y reprimir la expresión de TNF- α y IL-6. Desafortunadamente, los niveles de adiponectina son relativamente bajitos en personas obesas.
Interleucina-6 (IL-6)	IL-6 es una citocina inflamatoria que es encontrada a concentraciones mayores en gente obesa durante el desarrollo de cáncer. IL-6 ha demostrado activar la secuencia STAT3, cual tiene un rol en el crecimiento y supervivencia de tumores ³⁷ .
Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)	MCP-1 es un quimiocina, o una molécula que señala a otras células a moverse. Adipocinas sueltan MCP-1 para atraer células inmunes, llamadas macrófagos, hacia el tejido de grasa. La expresión de MCP-1 y la resultante inflamación e infiltración de macrófagos son asociados con angiogénesis y progresión de tumores ³⁸ .
Factor-alpha de necrosis de tumores (TNF- α)	TNF- α es una citocina que contribuye a la resistencia a insulina al regular negativamente los receptores de insulina y transportadores de glucosa ³⁹ ; también activar el factor de transcripción NF- κ B ²⁹ (cual lleva a la expresión de genes que ayudan a los tumores a sobrevivir), y promueve la migración e invasión de tumores ⁴⁰ . TNF- α también se piensa que induce degeneración de adipocitas y liberación de ADN libre, que está implicada en inflamación y resistencia a insulina ⁴¹ . Ver la sección inferior en resistencia a insulina.

La obesidad también está asociada con un aumento en la actividad de aromatasas. Las aromatasas son enzimas que producen estrógeno de su base (andrógenos). Señales de leptina, TNF- α y IL-6 incrementan la actividad de aromatasas. Esto lleva a la producción de demasiado estrógeno. El estrógeno puede atarse a células cancerosas que tienen receptores de estrógeno y causar que se dividan⁴².

La expresión de aromatasas también es inducida por prostaglandina E2 (PGE2), otra molécula inflamatoria que es elevada en la obesidad. PGE2 es secretada por las células de tumores, macrófagos y células de grasa (adipocitas)⁴². Cuando PGE2 se ata a células, activa secuencias que promueven el crecimiento de tumores, tales como las secuencias para división celular, invasión, angiogénesis e inmunosupresión⁴³. La producción de PGE2 es controlada por el enzima ciclooxigenase-2 (COX-2), cual se ha demostrado en cantidades más altas en pacientes con inflamación de senos asociado con obesidad⁴⁴.

Resistencia a Insulina y Cáncer

Cuando trabajadores de salud hablan sobre las complicaciones de obesidad, frecuentemente están hablando sobre un red compleja de condiciones que se asocian con la obesidad, incluyendo resistencia a insulina, presión alta (hipertensión), niveles elevados de insulina (hiperglicemia), colesterol HDL reducido (el colesterol "bueno"), ácidos grasos libres en la sangre e inflamación⁴⁵.

La resistencia a insulina en particular parece ser importante en elevar el riesgo de cáncer. Cuando comemos, nuestro sistema digestivo (boca, estómago e intestinos) rompen la comida para librar el azúcar. Estas azúcares están llenas de energía y son absorbidas a nuestra sangre, donde pueden llevarle energía al resto del cuerpo. Como respuesta a niveles elevados de azúcar en la sangre, el páncreas produce insulina, cual es una proteína que se pega a las células y hace que absorban el azúcar encontrado en la sangre. En un individuo con resistencia a insulina, cual ocurre frecuentemente con obesidad, las células paran de hacerle caso a esa señal de insulina que dice que tomen azúcar. Por lo tanto, las células no toman la azúcar que necesitan y

los niveles de azúcar en la sangre se mantienen altos. El páncreas trata de compensar y produce demasiada insulina.

Las acciones de insulina y las proteínas relacionadas, incluyendo su receptor y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), han sido asociadas con un aumento en el crecimiento de tumores, particularmente en los cánceres de colon, seno y próstata⁴⁶. Los receptores de insulina pueden ser regulados positivamente en ciertos tipos de células cancerosas^{47 48}. Cuando insulina se pega a su receptor en las células cancerosas, puede activar secuencias de proliferación celular⁴⁸ y alterar el metabolismo de las células al mejorar el transporte de glucosa--el resultado es más energía disponible para las células cancerosas⁴⁹.

La insulina también incrementa la actividad de IGF-1. IGF-1 es una proteína producida por el hígado en respuesta a hormonas de crecimiento (GH). Normalmente, las "proteínas que se atan a IGF" 1 y 2 (IGFBP-1 and -2) se atan a IGF-1 y hacen que no funcione. Sin embargo, la insulina se puede atar a estas proteínas también, cual permite que IGF-1 pueda hacer su trabajo. Niveles altos de IGF-1 se correlacionan con cáncer de próstata, colon, seno y melanomas⁴⁸. Cuando IGF-1 se ata a su receptor, puede prender los genes que controlan reproducción y supervivencia celular³².

Un estudio llevado a cabo en ratones publicado en marzo de 2016 implica que degeneración de adipocitas causada por obesidad puede llevar a inflamación crónica y resistencia de insulina⁴¹. Cuando las células de grasa se mueren, su ADN es soltada en el ambiente que la rodea. Este ADN sin célula (cfADN) puede atarse al receptor de tipo Toll 9 (TLR9) en macrófagos y causa la liberación de MCP-1. MCP-1 causa que los macrófagos infiltren el tejido, llevando a inflamación (producida por citocinas, incluyendo TNF- α) y un aumento en la resistencia a insulina⁵⁰. Estos resultados fueron apoyados por estudios con muestras de plasma sanguínea humana. Los niveles de ADN sencilla libre eran más altos en pacientes obesos, y estos pacientes también salieron más altos en las pruebas HOMA-IR, una escala de resistencia a insulina⁴¹.

Obesidad, el Microbioma y el Riesgo de Cáncer

El microbioma es el conjunto de genes encontrado en los cientos de especies de bacteria viviendo dentro de una persona. Cambio en el microbioma han sido identificado como un enlace entre obesidad y cáncer. Las bacteria viviendo en tus intestinos son altamente beneficiosos; ayudan a romper y fermentar la comida y fibras que son difíciles de digerir⁵¹, y producen nutrientes importantes como biotina, vitamina K y vitamina B12⁵².

La gente flaca y gorda tienen mezclas diferentes de bacteria en sus intestinos. Gente delgada y saludables tienden a tener muchos tipos de bacteria, mientras individuos obesos tienen menos diversidad⁵³. Poca diversidad de bacteria también es asociada con resistencia a insulina, contenido anormal de lípidos sanguíneos (dislipidemia) e inflamación⁵⁴. La comunidad bacterial parece especializarse de acuerdo con la dieta consumida⁵³. Hay diferencias significativas en la cantidad de diferentes tipos de microbios encontrados en gente con dietas de mucha grasa, dietas con muchas plantas y dietas con mucha proteína⁵⁴.

¿Por qué esto importa? Cada tipo de bacteria hace productos distintos (metabolitos), y pueden ser buenos o malos para la salud. La obesidad y dietas altas en grasa están asociadas con permeabilidad del intestino y aumentos en los niveles de lipopolisacáridos (LPS) en la sangre. LPS se encuentra en las membranas de algunas bacteria, incluyendo *E. coli*⁵³. Es un tipo de toxina, y cuando LPS se ata a su receptor (específicamente receptores tipo Toll 4; TLR4)⁵⁵, puede causar una respuesta inmune al causar que se suelten factores pro-inflamatorios como TNF- α , interleucina 1 (IL-1) y interleucina 6 (IL-6)⁵³. Esta inflamación crónica puede causar génesis de tumores⁵². LPS en la sangre también han sido atados al aumento en peso, hiperglicemia y resistencia a insulina⁵⁵.

Un estudio reciente en ratones (aún no validado en humanos) señala a otro mecanismo por el cual el microbioma puede causar obesidad y resistencia a insulina. Ratones alimentados de una dieta alta en grasa tenían niveles elevados de acetato en la sangre, cual luego se demostró que fue creado por la bacteria intestinal. Este acetato estimulaba su sistema nervioso parasimpático, cual mandaba a las células beta del páncreas a secretar más insulina mediante el nervio vagus. Encontraron que el acetato también llevó a un aumento en la producción de ghrelina, cual es una hormona del hambre que estimula el apetito. La combinación de un apetito abundante (causado por la ghrelina) y depósitos de energía aumentados (causado por demasiada insulina) es una receta para obesidad y resistencia a insulina⁵⁶.

Para hacer las cosas peor, los tipos de bacteria vistos en individuos obesos también han demostrado ser mejor en extraer energía o calorías de la comida, lo cual lleva a un mayor aumento en peso, desregulación metabólico y una función alterada de adipocina ⁵².

Obesidad y Quimioterapia

La obesidad no solo causa un aumento en las probabilidades de desarrollar cáncer, pero también puede disminuir la efectividad de algunos tratamientos de cáncer, incluyendo quimioterapia, terapia dirigida y terapia anti-angiogénica⁵⁷.

Bevacizumab, un medicamento anti-angiogénico que previene que los tumores crezcan un suministro de sangre, se usa en combinación con quimioterapia convencional para extender la supervivencia de pacientes de cáncer colorectal. Un estudio publicado en el *Journal of Clinical Oncology* sugiere que la grasa visceral (la grasa acumulada alrededor de los órganos internos en la cavidad abdominal) puede ser usada para predecir la respuesta a esta terapia basada en bevacizumab; más grasa visceral significa mayor progresión de tumor⁵⁸. Los investigadores piensan que el extra VEGF (la molécula que bevacizumab inhibe) secretado por la grasa visceral disminuye la efectividad de bevacizumab.

Otro estudio retrospectivo encontró que mujeres obesas con cáncer de seno desarrollaban metástasis más temprano y tenían respuestas menos prósperas a tratamientos de quimio con paclitaxel que las mujeres no obesas⁵⁹. Otros investigadores encontraron que pacientes chinos con cáncer de seno con un BMI mayor eran menos probables a lograr una respuesta patológica completa (definido como la falta de carcinomas invasivos en el tejido de seno y nódulos linfáticos en biopsias) luego de tratamientos de paclitaxel y carboplatina que pacientes con un BMI más bajo⁶⁰.

Investigadores encontraron que en modelos de ratones de carcinoma ductal pancreático, obesidad perjudicaba el transporte y eficiencia de medicamentos de quimioterapia al disminuir la perfusión vascular⁶¹. La perfusión vascular se refiere al alcance de vasos sanguíneos en un tejido y su resultante alcance de nutrientes (o medicamentos) mediante la sangre. Encontraron que más adipocitos significaba más citocinas pro-inflamatorias e infiltración de neutrofilas asociadas a tumores. Esta inflamación asociada a la obesidad se agrupa con desmoplacia, el crecimiento de tejido denso y fibroso. Desmoplacia hace más fácil que el cáncer se riegue⁶² y más difícil para que los vasos sanguíneos crezcan propiamente; por lo tanto, la desmoplacia inducida por la obesidad hace que los medicamentos tengan mayor dificultad en afectar el tumor.

Aun otro estudio más enseña que niveles altos de insulina frecuentemente encontrados en pacientes obesos puede activar una secuencia (la secuencia PI3K/Akt) que hace que las células cancerosas del colon sean más resistentes al medicamento de quimioterapia oxaliplatin⁶³. De hecho, es del interés de una investigación actual el beneficio de metformina para pacientes de cáncer⁵⁷. Metformina es un medicamento anti-diabético que aumenta la sensibilidad a la insulina, pero también ha enseñado mejorar los resultados de los tratamientos y supervivencia de pacientes diabéticos. Adicionalmente, metformina ha enseñado reducir la metástasis en modelos animales de cáncer pancreático. Metformina puede ayudar al inhibir la producción de moléculas inflamatorias y reducir desmoplacia⁵⁷.

Los ensayos clínicos a gran escala necesitados para determinar la dosis del medicamento en personas obesas no se han llevado a cabo, y hay poca información disponible para ayudar a los médicos entender las dinámicas de medicamentos de agentes anticancerosos en pacientes obesos⁶⁴. Un reporte del 2012 de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) notó que hasta un 40% de pacientes de cáncer obesos recibían dosis de quimioterapia inadecuadas⁶⁴. Esto puede llevar a un aumento en la probabilidad de remisión y mortalidad⁶⁵. Las dosis de medicamentos generalmente son determinadas por el área superficial del cuerpo, que es calculado usando la estatura y peso del paciente⁶⁵. Éste cálculo puede causar unas dosis que suenan extraordinariamente altas para pacientes obesos. Entonces, algunos médicos basan las dosis en el peso ideal del paciente, pueden poner un máximo en la dosis o pueden hasta bajar la dosis por miedo a efectos secundarios tóxicos⁶⁶. Sin embargo, este miedo no tiene base; no hay evidencia para efectos secundarios mayores a causa de las dosis altas al usar el peso verdadero del paciente^{65 66 64}. ASCO recomienda que los médicos deben ver a los pacientes obesos y de peso normal como iguales en término de dosis de quimioterapia con excepción de las dosis máximas establecidas en el uso de carboplatina, bleomicina y vincristina⁶⁴.

[Lea un artículo sobre la concepción entre la obesidad y el cáncer.](#)

Inflamación Crónica y Desarrollo del Cáncer

La inflamación crónica ha demostrado ser, tanto experimentalmente como epidemiológicamente, un factor importante en el desarrollo del tumor. La inflamación crónica puede ser causada por infecciones virales o bacterianas, enfermedades autoinmunes y condiciones inflamatorias de orígenes desconocidos. Se ha probado que la mutación de genes clave de control inflamatoria está asociado con un riesgo más alto de progresión de cáncer, y marcadores de inflamación están correlacionados con un peor pronóstico para los pacientes con cáncer. La inflamación parece llevar al desarrollo del cáncer gracias a las actividades de los leucocitos, incluyendo la producción de proteínas que alteran el comportamiento de células blanco (citocinas y quimiocinas), estimulación del crecimiento de los vasos sanguíneos (angiogénesis) y remodelación de tejido. Las células inmunes también producen radicales de oxígeno que pueden causar mutaciones en el ADN.

La inflamación puede inducir carcinogénesis y también puede llevar a la progresión y a la metástasis. La activación de un factor específico de transcripción, NF-κB, por citocinas pro-inflamatorias ha demostrado producir un fenotipo de cáncer más agresivo incluyendo la resistencia a mecanismos normales de control de crecimiento, capacidad angiogénica y metástasis. Macrófagos asociados con tumores (TAM por sus siglas en inglés), también son asociados con el camino inflamatorio, se han visto producir factores pro-angiogénicos y recluta vasos sanguíneos al principio del desarrollo de tumor. Los TAM también aumentan el índice de crecimiento de células de tumor y causan la disolución de la matriz de tejido conectivo que rodea el tumor, permitiendo el crecimiento del tumor y esparcimiento. ⁶⁷

Hay varios tipos de cáncer asociados con las condiciones de inflamación crónica, incluyendo; cáncer de colon y enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer de hígado y hepatitis C, cáncer de vejiga o de colon y Esquistosomiasis (una infección crónica parasitaria) y cáncer estomacal e infección de *H.pylori*. [68](#)

Detectar Carcinógenos: La Prueba de Ames

Las bacterias han probado ser buenos modelos para determinar el potencial mutagénico de los compuestos. Bruce Ames, un bioquímico, desarrolló un ensayo para identificar mutágenos potenciales. El test de Ames funciona justo al revés de como uno esperaría. El test empieza con bacterias mutantes y busca químicos que puedan cambiarlas para que de nuevo sean bacterias normales (tipo salvaje).

En el test de Ames, un mutágeno potencial es colocado en un papel de disco en el centro de una caja de petri sobre el cual sólo células bacterianas que mutan son capaces de crecer. El potencial mutagénico del compuesto en cuestión es determinado por la cantidad de aumento en el crecimiento bacteriano. La información obtenida de esta forma ha probado ser comparable con los resultados de exámenes en roedores.

Investigadores también han manipulado células de ratón para hacerlas blancos potenciales para carcinógenos y han transferido genes de células cancerígenas a ratones saludables, - los cuales han llevado a la conclusión de que las mutaciones en genes clave pueden provocar los cambios que resultan en el cáncer. [69](#)

Lista de Carcinógenos y los Cánceres que Causan

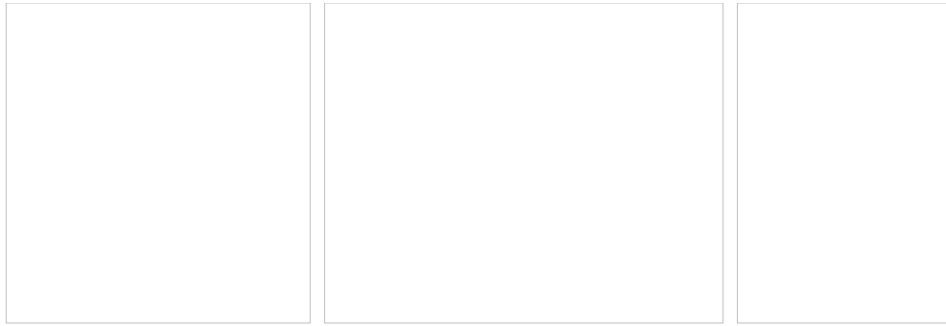
Agente	Tipo de cáncer
Benzopireno (Tabaco)	Pulmonar
Alcohol	Boca, faringe, laringe, esófago
Grasa dietética	Mama
Asbesto	Tracto respiratorio, Mesoteloma Pleural y Peritoneal
Comida fermentada	Estomacal
Estrógenos	Endometrial, de Ovario, Mama
Luz UV	Piel
Radiación X y Gamma	Leucemia , Tiroides, Mama , Pulmonar , boca, Estomacal , Colon , vejiga, de Ovario, Piel , Sistema Nervioso Central
Tamoxifeno	Endometrial
Dietilestilbestrol en el útero	Cáncer infantil
Radiación transabdominal	Cáncer infantil
Aflatoxina	Hígado
Hollín, carbón (barrida de chimenea)	Escrotal

Níquel (Refinamiento de níquel)	Pulmonar , Nasal
Polvo de madera (trabajo con madera)	Nasal
Cr(VI) (trabajo con cuero)	Pulmonar
Gas mostaza	Tracto respiratorio, Pulmonar
2-naftilamina	Vejiga
VPH	Cervical , Oral, de faringe, de vagina, de vulva, cabeza/cuello, escrotal, Anal20
H. pylori	Estomacal
VEB	Linfoma de células B , Nasal, de faringe, Estomacal
Virus de Herpes	Sarcoma de Kaposi
Polyomaviridae (por ejemplo JCV)	Cerebral
HTLV-1	Leucemia de células T
Hepatitis B y C	Hígado

[70 71 15 8 72](#)

Tabaco

El tabaco es una planta herbácea perteneciente a la familia de las solanáceas. La fuente primaria de tabaco comercial se obtiene al cultivar y cosechar *Nicotiana tabacum* [73 74](#) . Las hojas de tabaco contienen nicotina, la sustancia química responsable de los efectos adictivos del tabaco. Para obtener estos efectos, las hojas pueden ser masticadas, ahumados, o olfatearon. Entre los efectos de la nicotina en el cuerpo se incluyen disminución del apetito, estado de ánimo elevado y la sensación de bienestar, aumento del ritmo cardíaco y la presión arterial, y la memoria estimulada y el estado de alerta. Estos efectos no duran mucho tiempo y pueden ser sustituidos por los síntomas de abstinencia de la nicotina dentro de 2-3 horas después del último consumo de tabaco. Los síntomas de abstinencia de la nicotina incluyen ansias de nicotina, la ansiedad, la depresión, inquietud, dolores de cabeza, aumento del apetito y problemas de concentración [75](#) . La intensidad de los efectos de la nicotina, así como los síntomas de abstinencia de la nicotina depende del nivel de nicotina presente en el cuerpo. En 1993 en los EE.UU., Brown & Williamson Tobacco Corporation crió especialmente un tipo de tabaco conocida como Y-1 mediante el uso de semillas de tabaco modificadas genéticamente. La cepa de tabaco Y-1 fue reportado haber tenido el contenido de nicotina en el tabaco más alto conocido en ese momento, en el 6,2% en comparación con el 2,5 a 3% que se encuentra en el tabaco curado al humo típico. Y-1 de tabaco se utilizó en cinco marcas de cigarrillos americanos, pero su uso se interrumpió cuando la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) comenzó a preocuparse respecto a la manipulación a nivel de nicotina [76](#)



De izquierda a derecha: Nicotiana tabacum, Estructura química de la nicotina, Campo de tabaco

Cronología del Tabaco

- Primer siglo antes de Cristo - la evidencia arqueológica más temprana indica su uso en la civilización maya⁷⁷
- 1612 - Prohibición china del cultivo y uso del tabaco⁷⁷
- 1723 - Berlín prohíbe su uso⁷⁷
- 1761 - El inglés John Hill afirma que el uso de demasiado tabaco al aspirarse puede causar cáncer de la nariz⁷⁷
- 1910 - Impuestos sobre el tabaco de los Estados Unidos asciende a aproximadamente \$ 13 millones este año⁷⁷
- 1912 - Isaac Adler plantea la preocupación de que los cigarrillos pueden causar cáncer de pulmón⁷⁷
- 1921 - El fumar es ilegal en 14 estados americanos, aunque la prohibición se retiran dentro de la década⁷⁷
- 1930 - El tabaco proporciona aproximadamente el 8% de todos los ingresos de impuestos nacionales de Alemania⁷⁷
- 1964 - Informe del Cirujano General sobre los cigarrillos y el tabaco (42) 1970 - impuestos tabacaleras estadounidenses asciende a aproximadamente \$ 5,000,000,000⁷⁷
- 1971 - La publicidad en radio y la televisión de cigarrillos está prohibida⁷⁸
- 1998 - Procuradores Generales de 46 estados de Estados Unidos y las grandes corporaciones del tabaco acuerdan sobre el Master Settlement Agreement⁷⁷
- 2001 - El tabaco proporciona aproximadamente el 10% de la totalidad de los ingresos de impuestos de China⁷⁷
- 2003 - Hon Lik de Beijing, China, inventa el cigarrillo electrónico (e-cigarrillo)⁷⁹
- 2006 - E-cigarrillos son introducidos a Europa y los EE.UU.⁷⁹
- 2014 - CVS, una importante cadena de farmacias EE.UU., anuncia su intención de suspender la venta de productos de tabaco por 01 de octubre 2014⁸⁰

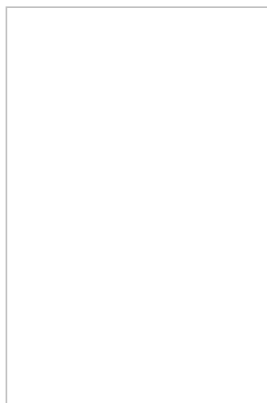
Usos Comunes del Tabaco

Las hojas del tabaco pueden ser fumadas o usadas de una forma sin humo.

Fumando Tabaco

Visión general

Fumar tabaco se refiere a al uso del tabaco cuando es calentado y aspirado. Algunos ejemplos comunes de la fuma del tabaco incluyen cigarrillos, cigarros y pipas de agua. Es importante notar que los e-cigarrillos no contienen tabaco y no son quemados durante su uso, su alza en popularidad como medios para "fumar" ha llevado a la FDA a proponer que sean regulados como productos de tabaco ^{81 82}. Una sección con e-cigarettes es incluida abajo.

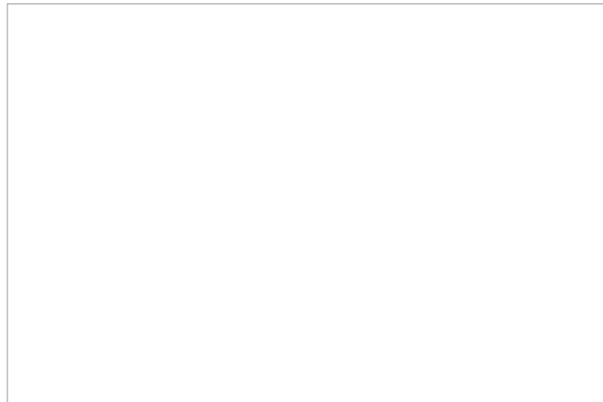


Tabaco marca Sir Walter Raleigh

Cigarrillos

Cada cigarrillo contiene típicamente menos de 1 gramo de tabaco. Los cigarrillos están hechos de cientos de productos químicos que reaccionan en presencia de calor para producir miles de productos químicos. Muchos de los productos químicos que han sido identificados como agentes causantes de cáncer (carcinógenos) se pueden encontrar en el residuo pegajoso, parcialmente quemado conocida como "alquitrán". Algunos de los restantes miles de productos químicos se han identificado como sustancias tóxicas que pueden dañar la salud de una persona⁷⁵

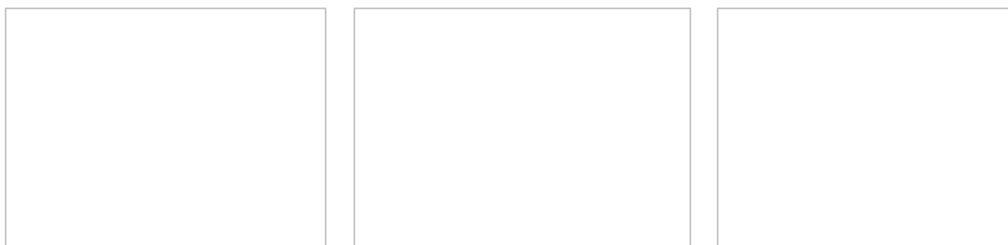
Algunos ejemplos de las sustancias químicas presentes en el humo del tabaco son el arsénico (también se encuentra en el veneno para ratas), el butano (también se encuentra en el líquido para encendedor), cadmio (también se encuentra en el ácido de las baterías), monóxido de carbono (también se encuentra en los gases de escape de los coches), nicotina (también se utiliza como insecticida), y tolueno (también se encuentra en pinturas)⁸³. Fumar tabaco produce varios químicos que causan cáncer de gran alcance, incluyendo nitrosaminas y benzo (a) pireno.



cigarrillo encendido

Cigarros

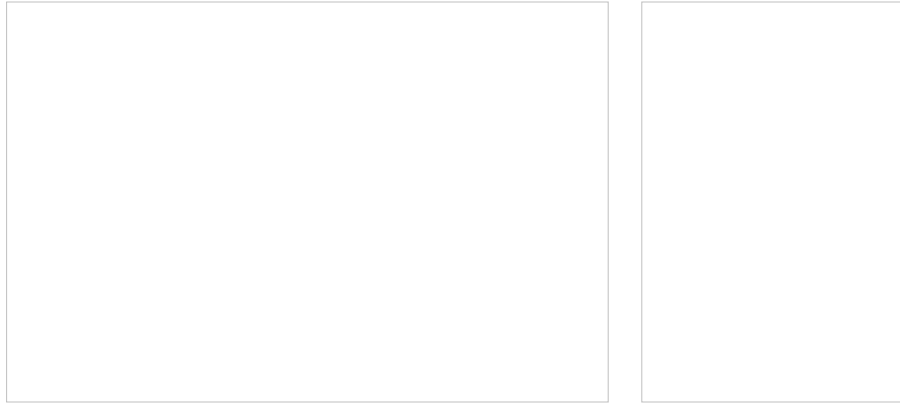
Cada cigarro puede contener entre 1-20 gramos de tabaco, dependiendo del tamaño del cigarro. El humo de cigarro contiene niveles más altos de toxinas y carcinógenos que el humo del cigarrillo debido al tipo de tabaco y de envoltura utilizado. Los tabacos utilizados en cigarros se fermentan, produciendo mayores niveles de nitrosaminas cancerígenas, que se liberan en el aire cuando se fuma un cigarro. Además, las envolturas de cigarros son menos porosa que las envolturas de cigarrillos, por lo que no quema menos completa de tabaco de cigarro de tabaco de cigarrillos, lo que resulta en mayores niveles de toxinas en el humo del cigarro. Aunque la mayoría de los fumadores de puros no inhalan profundamente el humo del cigarro, mientras que fumar, todavía están expuestos a sustancias cancerígenas⁸⁴



De izquierda a derecha: Cigarro Nicaragüense, productores de cigarros, ciudad de Ybor trabajadores de una fabrica de cigarros.

Pipas de agua

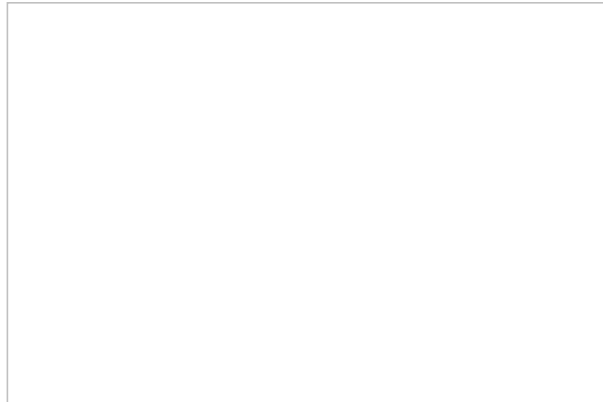
Pipas de agua son las tuberías de agua que se utilizan para fumar tabaco saborizado. Fumar pipa de agua tiene riesgos similares para la salud como el tabaquismo y el humo de la cachimba es comparable en la toxicidad al humo del cigarrillo. Dependiendo de la duración de una sesión de fumar pipa de agua, fumar pipa de agua puede ser más perjudicial para la salud de los fumadores porque los fumadores pueden terminar inhalando productos químicos tóxicos mas rapido que si fueran a fumar un cigarrillo. En promedio, aproximadamente 90.000 ml (aproximadamente el volumen de 24 envases de leche de un galón) de humo se inhala durante una sesión de fumar pipa de agua de 1 hora, mientras que 500-600 ml (aproximadamente el volumen de un 1 litro de leche de cartón) de humo es inhalada al fumar un cigarrillo^{85 86 87}. Además, si la boquilla de la cachimba es compartida entre varias personas, también existe la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas, como el herpes, la hepatitis, la tuberculosis y otras personas⁸⁰



De izquierda a derecha: Una pipa de agua, Partes de una pipa de agua.

E-cigarrillos

E-cigarrillos son dispositivos que funcionan con baterías que normalmente están diseñados para parecerse a objetos comunes, tales como cigarrillos, cigarros, bolígrafos, tuberías y unidades USB. Estos dispositivos no contienen tabaco. En cambio, liberan nicotina en forma de aerosol para que los usuarios la inhalen⁸¹. La FDA ha encontrado que los niveles de nitrosaminas cancerígenas y otras sustancias tóxicas (por ejemplo: algunas sustancias químicas que también se encuentran en anticongelante) en ciertos líquidos en e-cigarrillos. Se necesita más investigación para determinar exactamente lo que contienen los cigarrillos electrónicos, la forma en que se utilizan, y sus efectos en los usuarios. En mayo de 2014, la FDA aún no ha aprobado los cigarrillos electrónicos como dispositivos que ayudan a las personas a dejar de fumar⁸⁸. La FDA ha, sin embargo, se propone que los cigarrillos electrónicos pueden clasificar como productos de tabaco. Si la regla propuesta es aprobada, los cigarrillos electrónicos serán regulados por la⁸². Dichos reglamentos implicaría restricciones de edad mínima, la inclusión de etiquetas de advertencia de salud, y más^{82 89}



Cigarrillo electronico

El tabaco sin humo

Visión de Conjunto

El tabaco sin humo se refiere al tabaco que se utiliza de maneras que no implican la quema del tabaco. Ejemplos de tabaco sin humo son el tabaco de mascar y el tabaco en polvo. El tabaco sin humo contiene más de 30 carcinógenos conocidos. Los ejemplos incluyen las nitrosaminas, NNK (4-metilnitrosamino-1-3-piridil-1-butanona), y NNN (NL '-nitrosornicotina). Hay aproximadamente 1-5 μg de NNK y NNN presente en cada gramo de tabaco sin humo. Los consumidores de tabaco sin humo están expuestos a las nitrosaminas 100-1000 veces más cancerígenos que los no usuarios. Los carcinógenos enumerados anteriormente, junto con sus metabolitos (metabolitos son sustancias químicas adicionales que se producen cuando el cuerpo procesa algo que ha sido tomada), se pueden detectar en las muestras de saliva y orina. Los estudios sugieren que NNK y NNN que se han procesado en el cuerpo pueden causar cambios en el ADN en tejidos de la boca, que puede conducir a daños en el ADN permanente. Daños en el ADN de genes importantes, como RAS y P53, puede resultar en cáncer. Además, el metabolismo de los carcinógenos produce reactivos químicos que podrían conducir a la inflamación crónica y la irritación⁹⁰

El tabaco de mascar

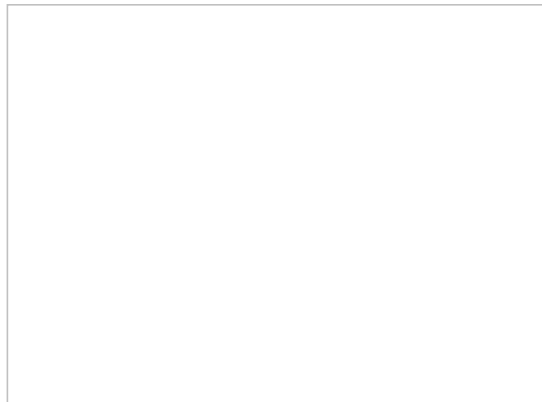
El tabaco de mascar son hojas de tabaco sueltas que se mastican y escupían. El masticar libera la nicotina presente en el tabaco y la nicotina se absorbe a través de la boca los tejidos⁹⁰. El tabaco de mascar fue la forma más frecuente de tabaco en los EE.UU. antes de la expansión de la industria de cigarrillos en 19⁸⁸.



Tabaco de mascar

Tabaco en polvo

El tabaco en polvo se encuentra en 2 formas: tabaco rapé seco y húmedo. El tabaco seco se inhala por la nariz, mientras que tabaco húmedo, también conocido como sumergir el tabaco, se comercializa como una manera discreta de consumir tabaco. Éste se coloca en la boca de manera que la nicotina se absorbe a través de los tejidos de la boca⁹⁰. Este tabaco es la forma más frecuente de tabaco sin humo en algunos países, entre ellos Suecia⁹¹.

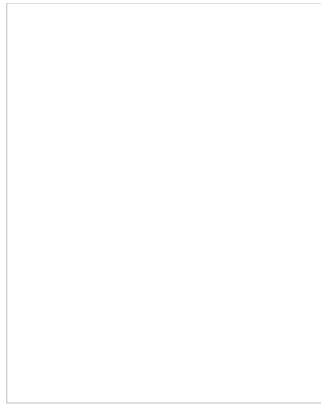


Tabaco humedo en la boca

Impactos en la Salud del Tabaco

Visión General

El **tabaquismo** y el **consumo de tabaco**, aún sin humo, no sólo impacta al consumidor sino que también afecta a quienes están expuestos al humo de cigarrillo. Estudios han demostrado que el consumo de cigarrillo también es perjudicial para la salud de los hijos y nietos de quienes lo consumen. En 1964, la oficina de Cirugía General de los Estados Unidos dió a conocer un informe de referencia sobre los efectos en la salud del consumo de cigarrillo. ⁹². Sabemos que todas las formas de cigarrillo son peligrosas para el usuario y frecuentemente, para quienes lo rodean. El impacto negativo del cigarrillo se puede extender incluso a descendencia futura de los usuarios.

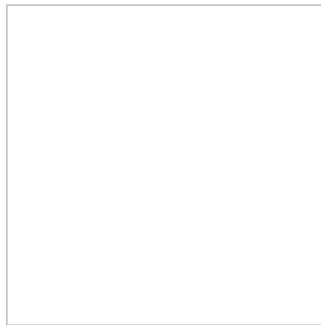


U.S. Surgeon General Regina Benjamin

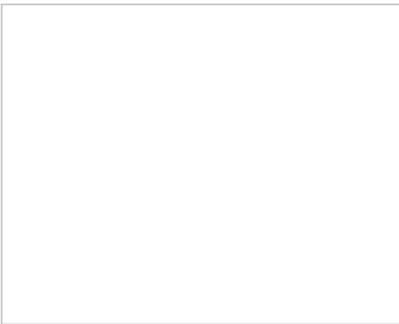
Consumo de Cigarrillo

Exposición de primera mano

- *Qué es?*
 - La exposición de primera mano se refiere a la exposición de los fumadores al humo de tabaco y sus muchas toxinas.
- *Prevalencia*
 - En el 2012, aproximadamente el 18.1% de adultos de los Estados Unidos (18 años de edad o más) eran fumadores de cigarrillo. Entre los fumadores, el 78.4% de ellos fumaba diariamente. [93](#) .
- *Problemas de salud*
 - Existen muchos problemas de salud asociados con el consumo de cigarrillo, incluyendo el cáncer, daño cerebral, enfermedades de corazón, ataques, enfermedad pulmonar y arrugas.
 - **Cancer**
 - El consumo de cigarrillo está ligado a muchos tipos de cánceres, incluido el cáncer bucal, nasal, de garganta, laringe, esófago, pulmón, estómago, hígado, páncreas, riñón, sanguíneo y de médula ósea, colon e intestinal. [94](#) .
 - **Enfermedades y ataques cardíacos**
 - El consumo de cigarrillo genera enfermedad coronaria, la causa líder de muertes en los Estados Unidos. Se ha encontrado que los consumidores de cigarrillo tienen una probabilidad de 2-4 veces mayor de desarrollar enfermedad coronaria, que los no fumadores, y son dos veces más propensos a sufrir un ataque cardíaco. [95](#) .
 - **Daño cerebral**
 - Se ha encontrado que, el carcinógeno NNK, presente en todas las formas de tabaco, genera daño cerebral haciendo que las células del sistema inmune ataquen a las células cerebrales sanas. [91](#) .
 - **Arrugas**
 - A pesar de que las arrugas no son un problema de salud serio, estudios han demostrado que fumar está ligado al rompimiento de las fibras de elastina, mismas que son la proteína responsable de la habilidad de la piel para estirarse y relajarse. La pérdida de fibras de elastina resulta en la formación de arrugas. [96](#) .



- **Enfermedad pulmonar**
 - La enfermedad de obstrucción pulmonar crónica (COPD) es un término amplio que cubre enfermedades pulmonares, incluyendo el enfisema y la bronquitis crónica. COPD hace referenci a enfermedades pulmonares serias. Pacientes tienen menos flujo de aire a través de sus vías respiratorias, haciendo que sea más difícil para ellos respirar. Esta condición puede aparecer cuando los pequeños sacos de aire en los pulmones pierden su habilidad de encogerse y estirarse, cuando las paredes se separan los sacos de aire son heridos o se inflaman, o cuando las vías respiratorias son obstruidas por cantidades anormales de moco. [94](#) [97](#) [98](#) [99](#) . El consumo de cigarrillo es responsable de 9 de las 10 muertes relacionadas con COPD [97](#) . También se ha encontrado que fumar



- Pérdida del cromosoma Y
 - Estudios recientes sugieren que los hombres fumadores se encuentran a un significativamente mayor riesgo de perder su cromosoma Y. Específicamente, se ha encontrado que son 4 veces más propensos a presentar células sanguíneas que hayan perdido su cromosoma Y. [101](#) . El cromosoma Y es el cromosoma que contiene los genes determinantes de sexo. Estudios previos han sugerido que la pérdida del cromosoma Y puede estar asociado con un menor tiempo de vida y un mayor riesgo de desarrollar cáncer. [102](#) .

Exposición de segunda mano

- *Qué es?*
 - La exposición de segunda mano al humo de cigarrillo es la exposición involuntario pasiva de los no fumadores. Los dos tipos de humo de tabaco relevantes en la exposición a humo de segunda mano son, el humo de corriente principal y el humo de corriente secundaria. El humo de corriente principal se refiere al humo que es exhalado por el fumador, mientras que el humo de corriente secundaria se refiere al humo que viene del extremo encendido de un cigarrillo, cigarro, pipa y otros dispositivos para fumar. Mientras que toda exposición al humo de cigarrillo es considerada perjudicial, se considera que el humo de corriente secundaria es más tóxico que el humo de corriente principal porque el humo de corriente secundaria contiene concentraciones más altas de carcinógenos. [103](#) .

Cuando una persona es expuesta al humo de corriente secundaria, la nicotina en el humo es metabolizada (cambiada) por el cuerpo, en cotinina, un subproducto de la nicotina que puede ser detectado en la saliva, orina y muestras de sangre. [104](#) [105](#) .

- *Prevalencia*
 - A pesar de que la exposición al humo de segunda mano (medida por los niveles de cotinina) ha reducido entre los no fumadores de Estados Unidos, y entre todos los grupos étnicos y raciales, aún sigue siendo mayor entre los Americanos negros no hispánicos que entre los Americanos no hispánicos blancos y los Americanos Mexicanos. El porcentaje de no fumadores que tienen niveles medibles de cotinina en su sistema redujo del 87.9% (1988-1991) al 40.1% (2007-2008). Estaba estimado que aproximadamente 88 millones de no fumadores de Estados Unidos estaban expuestos a humo de segunda mano en el 2007-2008 [106](#) [105](#) .
- *Problemas de Salud*
 - Existen muchos problemas de salud asociados con el humo de segunda mano, incluyendo el cáncer, problemas en el embarazo, enfermedades y ataques cardíacos y problemas pulmonares.
 - **Cancer**
 - Se ha encontrado que la exposición al humo de segunda mano incrementa el riesgo de los no fumadores a desarrollar cáncer de pulmón entre un 20-30% [104](#) [105](#) . Una investigación en curso sugiere que la exposición al humo de segunda mano puede incrementar el riesgo de los no fumadores a desarrollar cáncer de pecho. [103](#) .
 - **Nacimiento y embarazo**
 - Se ha encontrado que la exposición al humo de segunda mano incrementa el riesgo de aborto, nacimiento prematuro y otros problemas relacionados con el embarazo. [103](#) .
 - **Enfermedades y ataques cardíacos**
 - Se ha encontrado que la exposición al humo de segunda mano incrementa el riesgo en adultos no fumadores de tener enfermedades cardíacas entre un 25-30% y también se ha encontrado que incrementa el riesgo de un adulto no fumador a tener enfermedades y ataques cardíacos. [104](#) [105](#) .
 - **Enfermedades pulmonares**
 - La exposición al humo de segunda mano es responsable de aproximadamente 7,500 a 15,000 hospitalizaciones anuales en los Estados Unidos de niños de 18 meses o menores, y es responsable de aproximadamente 150,000 a 300,000 casos anuales de bronquitis y neumonía en niños de 18 meses o menos en los Estados Unidos. [104](#) [105](#) . También se ha encontrado que el humo de segunda mano desencadena ataques de asma. [100](#) .

- *Medidas preventivas*
 - Formas de evitar la exposición al humo de segunda mano y de protegerse de sus efectos dañinos incluyen, pero no están limitadas a, las siguientes: no exponerse a humo de segunda mano, prevenir el consumo de cigarrillo en lugares cerrados, filtrar el aire y ventilar los edificios. [103](#) .



Exposición de Tercera mano

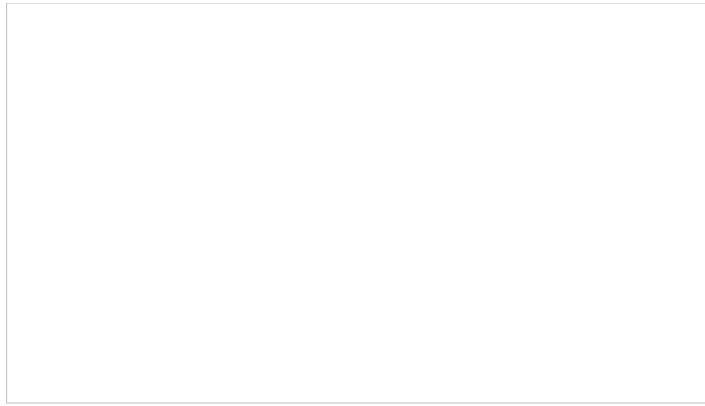
- *Qué es?*
 - La exposición al humo de tercera mano se refiere a la absorción involuntaria o pasiva a través de la piel o ingerida a través de la boca, de residuos carcinogénicos de tabaco que pueden ser encontrados en las superficies o mezclados con el viento en el aire. La exposición de tercera mano es más prevalente entre bebés y niños, pues están inclinados a tocar superficies y subsecuentemente lamer sus manos. Los efectos en la salud de la exposición de humo de tercera mano aún están siendo estudiados. [103](#) .

Efectos transgeneracionales

- *Qué es?*
 - La exposición al tabaco no sólo afecta a la salud del fumador sino que también puede afectar la salud de los hijos, nietos y siguientes descendientes de los fumadores. Las toxinas y carcinógenos presentes en el humo de tabaco pueden causar cambios genéticos y epigenéticos desfavorables al ADN del fumador, así como también al ADN de sus descendientes, lo cuál puede conducir a una inestabilidad genómica y sistemas de reparación de ADN dañados. Los mecanismos de cómo esto ocurre aún están siendo estudiados. [107](#) .

*Los cambios epigenéticos se refieren a las modificaciones químicas leves que controlan el estado "encendido" o "apagado" de un gen. Estos cambios no son iguales a las mutaciones, mismas que se refieren a las alteraciones de las "letras" de la secuencia del ADN en sí mismas. Un cambio epigenético podría ser como cambiar un 'a' por una 'A'. Son similares, pero no iguales. Una mutación sería como cambiar una letra 'a' por una letra 'b'. También son muy diferentes.

Estudios recientes de cambios epigenéticos sugieren que la cantidad de metilaciones (una forma de cambio epigenético) del gen F2RL3 puede servir como una medida de cuánto tiempo de su vida una persona ha sido expuesta al humo de cigarrillo de primera mano. Ésto significa que, la metilación F2RL3 tiene el potencial de ayudar a determinar el riesgo de una persona a desarrollar enfermedades cardiovasculares relacionadas con el consumo de cigarrillo. [108](#) . Otros estudios han encontrado que las toxinas en el tabaco pueden conducir a cambios epigenéticos dentro de las células reproductoras (óvulo/espermatozoide). Específicamente, se han encontrado cambios en la expresión de microARNs importantes (miRNAs) en espermatozoides humanos. Investigadores creen que éstos cambios epigenéticos son hereditarios y pueden afectar la salud del esperma y el desarrollo del embión. [109](#) . Un estudio utilizando ratas sugiere que una mujer embarazada fumadora puede generar asma inducido por nicotina en el niño, nietos y generaciones subsecuentes. [110](#) [111](#) .



Estructura del DNA

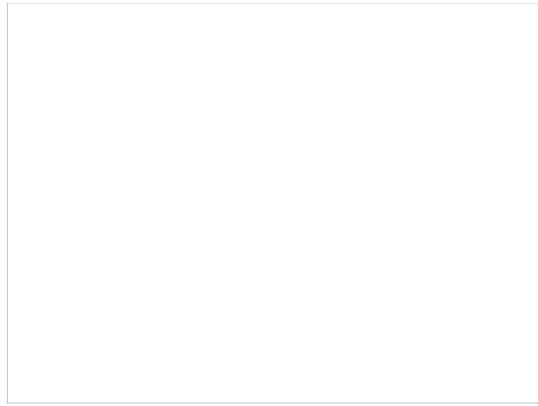
Envenenamiento por cigarrillo- E

- *Qué es?*
 - El envenenamiento por cigarrillo- E ocurre cuando el líquido que contiene nicotina en el cigarrillo-e es ingerido. Ésto puede conducir al vómito, náusea, irritación ocular, problemas cardíacos e incluso la muerte. De acuerdo a un estudio de la CDC, ha habido un incremento en el número de llamadas recibidas en los centros de los Estados Unidos por envenenamiento relacionados con el líquido del cigarrillo-e (1 llamada por mes en el 2010 a 215 llamadas por mes en el 2014). No había un incremento similar en el número de llamadas recibidas relacionadas con cigarrillos convencionales. Además, aproximadamente 51% de las llamadas relacionadas con envenenamiento por cigarrillo-e involucraban niños menores de 5 años, y aproximadamente el 42% de las llamadas relacionadas con envenenamiento por cigarrillo-e involucraba personas de 20 años de edad o mayores.[112](#) . Otra fuente reciente reporta que en el 2013, 1,351 llamadas fueron recibidas en los centros de controles por envenenamiento en los Estados Unidos refiriéndose al líquido de cigarrillos-e, tres veces mayor al número de llamadas recibidas en el 2012. Actualmente, los líquidos del cigarrillo-e son vendidos en línea al público general por litro (cerca de un cuarto) en concentraciones de nicotina de hasta un 10%.[113](#) . La FDA se encuentra planificando regulaciones del líquido de cigarrillo-e.[114](#) .

Tabaco sin humo

Exposición de primera mano

- *Qué es?*
 - La exposición de primera mano se refiere a la exposición del usuario a los químicos dañinos encontrados en el tabaco sin humo.
- *Prevalencia*
 - Fue estimado que en el 2012, cerca de 9 millones de personas entre 12 años de edad y mayores viviendo en los Estados Unidos utilizaban cigarrillos sin humo. El consumo de tabaco sin humo es más alto entre grupos de jóvenes. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Juventud Fumadora del 2012 de la CDC, El consumo de tabaco sin humo es mayor entre las personas de 18 y 25 años [90](#) .
- *Problemas de salud*
 - Existen muchos problemas de salud relacionados con el consumo de tabaco sin humo, algunos de ellos incluyen cáncer, enfermedades cardíacas, llagas en la boca (leucoplasia) y problemas dentales.
 - **Cáncer**
 - El consumo de tabaco sin humo está ligado a varios tipos de cáncer, como aquellos en la boca, lengua, mandíbula, encía, garganta, esófago, estómago y páncreas.[90](#) .
 - **Enfermedad cardíaca**
 - A pesar de que se necesitan más estudios para identificar el rol del tabaco sin humo en las enfermedades cardíacas, datos actuales sugieren que los consumidores de tabaco sin humo son más propensos a tener enfermedades cardíacas, alta presión sanguínea (hipertensión) y fallas cardíacas, a comparación de aquellos que no lo consumen.[90](#) .
 - **Dental**
 - El consumo de tabaco sin humo está ligado a cavidades y caries dentales[90](#) .
 - **Leucoplasia**
 - Leucoplasia se refiere a lesiones blancas en la boca que se vuelven cancerosas. Estas anomalías del tejido oral suave es más común entre los consumidores de tabaco sin humo, en el sitio en donde el tabaco sin humo es colocado.[91](#) .



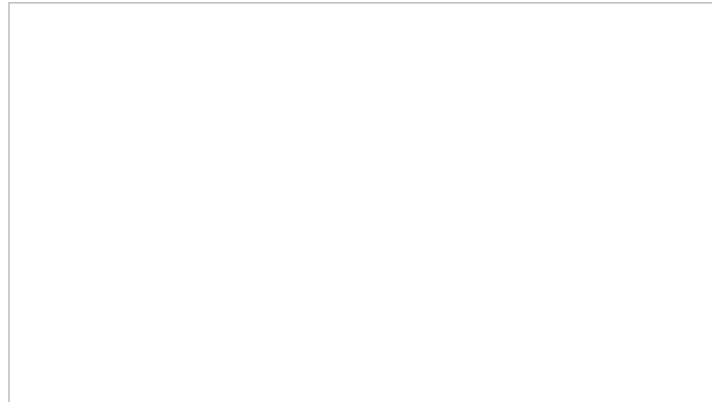
Leucoplasia en la lengua

Estadísticas adicionales

Muertes

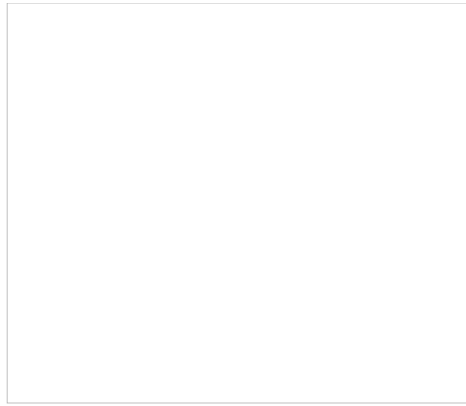
- El consumo de cigarrillo es responsable de aproximadamente 1 en cada 5 muertes (incluida la exposición al humo de primera y segunda mano), lo cual se traduce a más de 480,000 muertes en los Estados Unidos cada año. Los hombres representan aproximadamente 279,000 de aquellas muertes anuales, mientras que las mujeres representan aproximadamente 202,000 de ellas [115](#) [116](#) [117](#) . Como una comparación, hay 525,949 minutos por año, por lo que lo anterior sería equivalente a una muerte por el consumo de cigarrillo cada minuto.

Desde el 2005-2009, estaba estimado que aproximadamente 42,000 muertes anuales entre los no fumadores se debían a la exposición al humo de cigarrillo de segunda mano. De entre esas 42,000 muertes anuales, aproximadamente 7,300 muertes se debían a cáncer pulmonar, mientras que aproximadamente 34,000 muertes anuales se debían a enfermedades cardíacas. [105](#) . Está estimado que al menos 30% de todas las muertes por cáncer se deben al consumo de tabaco. [118](#) . También estaba estimado que desde 1964, aproximadamente 2.5 millones de no fumadores murieron por exposición al humo de segunda mano. [105](#) .



Expectativa de vida

- De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, **1 de cada 2 fumadores de por vida morirán de una enfermedad asociada con el consumo de tabaco.** [119](#) . De acuerdo al Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), los no fumadores de los Estados Unidos viven al menos 10 años más que los consumidores de cigarrillo. [115](#) [116](#) [120](#) .



Muertes prevenibles

- Un estimado **1 de cada 3 muertes por cáncer en los Estados Unidos podrían ser prevenidas si nadie fumara tabaco**. El riesgo de un fumador de tener cáncer bucal, de garganta, esófago y de vejiga se reduce a la mitad dentro de los 5 años posteriores a renunciar al consumo de cigarrillo, y el riesgo de un fumador de morir de cáncer de pulmón disminuye a la mitad después de 10 años de renunciar al cigarrillo. [121](#) .

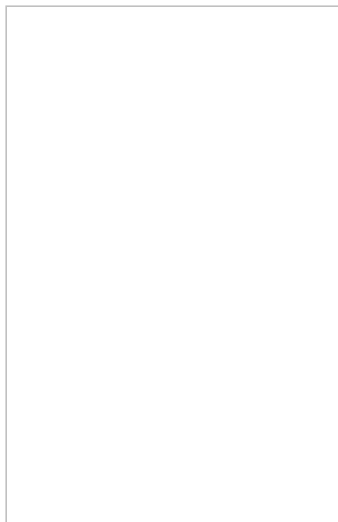
Impactos a la Economía del Tabaco

Costes económicos

- De acuerdo al Reporte de Cirugía General del 2009 al 2012, Estados Unidos perdió un estimado de \$289-332.5 billones cada año debido a costos económicos relacionados con el tabaquismo [116](#) .
- Aproximadamente \$132.5-175.9 billones de los \$289-332.5 billones perdidos se debían a cuidados médicos directos para adultos entre los 35 y 79 años de edad, aproximadamente \$151 billones de los \$289-332.5 billones eran productividad perdida debido a muertes prematuras de adultos fumadores entre los 20 años de edad y mayores (con base en la información del 2005 al 2009) y \$5.7 billones de los \$289-332.5 billones eran productividad perdida debido a la exposición al humo de cigarrillo de segunda mano (según los datos del 2006) [116](#) .
- De los \$5.7 billones de productividad perdida debido a las muertes por exposición a humo de cigarrillo de segunda mano, aproximadamente \$4.6 billones se debían a muertes por enfermedad coronaria, mientras que \$1.1 billones se debían a muertes por cáncer de pulmón. [122](#) [116](#) .
- Se estima que los costos de salud y productividad de cada paquete vendido en los E.E.U.U. es de \$18.20 por paquete [123](#) .

Ingreso por impuesto

- Se estimó que en el 2014 en los E.E.U.U., los estados generarían aproximadamente \$25 billones en ingresos por impuestos de tabaco y el Acuerdo Transaccional Principal de Tabaco de 1998.
- Sólo 1.9% de los ingresos serán gastados en programas de prevención y suspensión del consumo de cigarrillo. Para Abril del 2014, no habían estados en los E.E.U.U que conocieran el nivel "recomendado" por la CDC para la cantidad de dinero dirigida a programas de control de cigarrillo. [124](#) [125](#) [126](#) [116](#) .



Economía de los diferentes productos de tabaco

• Cigarrillos

Ventas

El número de cigarrillos vendidos o regalados por manufactureras se redujo del 2010 al 2011 en un 2.9%[127](#). Aún, en el 2011, más de 293 billones de cigarrillos fueron vendidos en los E.E.U.U. De ellos, 135.1 billones fueron vendidos por Philip Morris USA (Ejemplos de marcas: Marlboro, Basic, Virginia Slims), 72.9 billones fueron vendidos por Reynolds American Inc. (Ejemplos de marcas: Camel, Doral, Winston, Kool), 40 billones fueron vendidos por Lorillard (Ejemplos de marcas: Newport, Maverick, Kent), y los 45 billones restantes, fueron vendidos por los muchas otras compañías restantes. [128](#).

Publicidad

La cantidad de dinero gastado en las campañas publicitarias del cigarrillo, así como en promociones, incremento a \$8.366 billones (2011). De los \$8.366 billones, \$7.0 billones fueron gastados en descuentos en el precio de cigarrillos [127](#).

Leaderboard

Consumo de cigarrillo en el 2009 [129](#)

1. China (la mayoría de cigarrillos consumidos)
2. Rusia
3. Estados Unidos
4. Indonesia
5. Japón

Producción de cigarrillo en el 2010 [130](#)

1. China (produjo 41% de los cigarrillos del mundo)
2. Rusia (7%)
3. Estados Unidos (6%)
4. Alemania (4%)
5. Indonesia (3%)

Exportación de cigarrillo en el 2010 [130](#)

1. Alemania (exportó 181.11 billones de cigarrillos)
2. Países Bajos (115.35 billones)
3. Polonia (89.49 billones)
4. Estados Unidos (60.45 billones)
5. Indonesia (57.40 billones)

• Cigarros

Ventas

En el 2011, aproximadamente 13.7 billones de cigarros fueron vendidos en los E.E.U.U. De los 13.7 billones de cigarros vendidos, 2.9 billones fueron vendidos por Swisher International (Ejemplos de marcas: Swisher Sweets, Universal), 2.5 billones fueron vendidos por Cheyenne International, LLC (Ejemplos de marcas: Cheyenne, Derringer, Bodyshot), 1.59 billones fueron vendidos por Altadis USA (Ejemplos de marcas: Dutch Masters, Phillies), 0.55 billones fueron vendidos por Prime Time International, y los 7.11 billones restantes, fueron vendidos por las muchas compañías restantes. [128](#).

• E-cigarrillos

Ventas e Ingresos

Desde su primera aparición en el mercado consumidor en el 2005, los e-cigarrillos han tenido un rápido crecimiento en popularidad. Del 2009 al 2012, las ventas de e-cigarrillos de los E.E.U.U. incrementaron a una tasa anual de 115%. Estimaciones predijeron que las ventas de e-cigarrillos en los E.E.U.U. alcanzarían los \$2 billones para el 2014 y las ventas de e-cigarrillos globales alcanzarían los \$10 billion para el 2017 [131](#) [89](#) .

Más del 95% de los e-cigarrillos del mundo son producidos en Shenzhen, China. Especuladores creen que el mercado de e-cigarrillos podría ver una rápida expansión mientras más prohibiciones públicas de fumar sean instituidas en China [131](#) .

Publicidad

La exposición a propagandas de televisión sobre los e-cigarrillos de jóvenes entre las edades de 12 a 17 años, incrementó en un 256% del 2011 al 2013 en los E.E.U.U. Exposición a propagandas televisivas de e-cigarrillos entre adultos mayores entre 18 a 24 años incrementó en un 321% del 2011 al 2013 en los E.E.U.U. [132](#) .

Para Enero del 2014, investigadores de la Universidad de California, San Diego, encontraron alrededor de 460 sitios web sobre e-cigarrillos en inglés, cada una promocionando su propia marca de cigarrillos-e. En dichas secciones en inglés, investigadores encontraron al menos 7,800 sabores de cigarrillos-e distintos y estimaron que alrededor de 10 nuevas marcas de cigarrillos-e y 240 nuevos sabores de cigarrillos-e aparecieron en línea cada mes durante su estudio. Los investigadores también encontraron que aproximadamente 10% de las compañías de cigarrillos-e habían aclamado falsamente que los productos de cigarrillos-e podían ayudar a los fumadores a renunciar al consumo de cigarrillo. [89](#) .

• **TABACO SIN HUMO**

Ventas e Ingresos

La cantidad de tabacos sin humo vendidos por las manufactureras minoristas y mayoristas incrementó de 122.6 millones de libras (2010) a 124.6 millones de libras (2011). De esos 124.6 millones de libras vendidas en el 2011, 56 millones de libras fueron vendidas por U.S. Smokeless Tobacco Company (Ejemplos de marcas: Copenhagen, Skoal), 35.3 millones de libras fueron vendidas por American Snuff (Ejemplos de marcas: Grizzly, Kodiak), 20.9 millones de libras fueron vendidas por Swedish Match (Ejemplos de marcas: Timber Wolf, Red Man), y los 12.4 millones de libras restantes, fueron vendidas por las muchas otras compañías [128](#) [133](#) .

Los siguientes valores monetarios son presentados en valores nominales y no han sido ajustados por inflación. Los ingresos generados por las manufactureras están entre los \$2.78 billones en el 2010 a \$2.94 billones en el 2011 [134](#) .

Publicidad

La cantidad de dinero gastada en publicidad y pronociones de tabaco sin humo incrementó de \$444.2 millones (2010) a \$451.7 millones (2011) [134](#) .

Reglamentos de Tabaco

Lo siguiente representa una lista seleccionada de la leyes de los E.E.U.U. y regulaciones que caen sobre la jurisdicción de agencias del gobierno de los E.E.U.U. específicas, con el propósito de gobernar las ventas, publicidad y consumo de tabaco. Leyes y regulaciones adicionales sobre el tabaco se pueden encontrar [aquí](#).

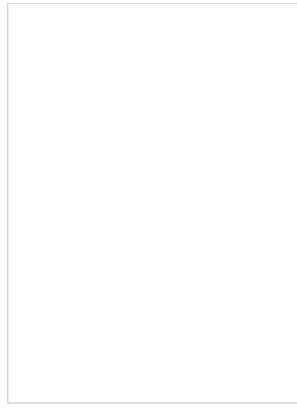
Impuesto sobre alcohol y tabaco y la Oficina de Comercio (TTB)

- Referente a la regulación sobre el tabaco, la TTB es responsable por hacer cumplir las leyes que regulan la participación de las empresas en la manufactura e importación del tabaco, como aquellas que tienen que ver con los impuestos especiales federales sobre los productos de tabaco, papeles de cigarrillo, tubos y más. La TTB no es responsable de hacer cumplir las leyes que lían con la edad de los compradores, vendedores y consumidores de tabaco; es una responsabilidad del gobierno de cada estado hacer cumplir dichas leyes y regulaciones. [135](#)

Oficina de Alcohol, Tabaco, Armas de fuego y Explosivos (ATF)

- **La Ley de Prevención de Todo Acto de Tráfico de Cigarrillos del 2009 (PACT Act)** es una ley firmada por el President Barack Obama el 31 de Marzo del 2010, diseñada para prevenir el contrabando de tabaco, y hacer cumplir las leyes de venta y de impuestos.

[Ley Integral PACT Act](#)



Comisión Federal de Comercio

- **Ley de Etiquetado Federal de Cigarrillo y de Publicidad de 1965** es una ley generada por el Congreso que gobierna el etiquetado y publicidad del cigarrillo. Esta acta solicita a la Comisión Federal de Comercio (FTC) reportar anualmente al Congreso el estado actual de las prácticas de etiquetado y publicidad. Esta ley también requiere que las etiquetas de alerta de salud estén presentes en todos los paquetes de cigarrillo. [136](#)

Administración de Alimentos y Fármacos (FDA)

Prevención del Consumo de Cigarrillo en la Familia y Ley de Control del Tabaco (Ley de Control de Tabaco) es una ley de regulación de tabaco firmada el 22 de Junio del 2009 para proteger la salud pública. Bajo esta ley, la FDA tiene el poder de regular la manufactura, distribución y mercado de productos del tabaco. [137](#)

[Visión General en la Ley de Control de Tabaco](#)

[Ley Integral de Control de Tabaco](#)

[Más reglas y regulaciones de la FDA pertinentes al tabaco y a productos del tabaco.](#)

Oficina del Procurador General de los E.E.U.U.

- En 1998, concluyendo la mayor recuperación financiera civil en la historia de los E.E.U.U., los fiscales generales de 46 estados llegaron a un acuerdo conocido como el **Acuerdo de Tabaco Maestro de 1998 (MSA)** con cuatro de las mayores compañías de cigarrillos de los E.E.U.U. (Philip Morris, R.J. Reynolds, Brown & Williamson, y Lorillard). En este arreglo, las compañías de tabaco acordaron pagar aproximadamente \$206 billones a lo largo del año 2025 para ayudar a compensar por los costos de cuidados de la salud y daños generados por el consumo de cigarrillo en los E.E.U.U. [138](#). A cambio, cada uno de los 46 estados acordaron retirar sus afirmaciones de que las compañías de tabaco estaban en violación de las leyes antimonopolio y de protección del consumidor del estado. El MSA también impuso nuevos límites para regular la publicidad y mercado del tabaco y dotó fondos de educación anti-tabaco, con la intención de proteger mejor a los menores. [138](#) [139](#)

[Comprehensive Master Settlement Agreement](#)

Renunciando al Tabaco

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)

[Consejos para dejar de fumar](#)

[Consejos de la campaña *ex fumadores*](#)

[Recursos adicionales de para dejar de fumar](#)

Sociedad Americana del Cáncer

[Guía completa para dejar de fumar](#)

[Guía completa para dejar el tabaco sin humo](#)

[Ayuda para las ansias y las situaciones difíciles](#)

[Programa Renunciar para toda la vida](#)

[Consejos generales para la familia y amigos de los fumadores que intentan dejar de fumar](#)

[Recursos adicionales para dejar de fumar y consumir tabaco](#)

Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU.

[Iniciar y continuar en un viaje libre de humo](#)

EE.UU. Administración de Alimentos y Drogas

[Productos para dejar de fumar aprobados por la FDA](#)

- [1](#)Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., & Reece, J. B. (2017). Campbell Biology (11th ed.). Pearson.
- [2 a b](#) Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. Molecular Biology of the Cell; Fourth Edition. 23. Cancer. Garland Science; NY. 2002.
- [3](#)Kehe K, Szinicz L. "Medical aspects of sulphur mustard poisoning." Toxicology. 2005 Oct 30;214(3):198-209. [PUBMED](#)
- [4 a b](#) Robert A. Weinberg. "The Roots of Human Cancer." Bulletin of the American Academy of Arts and Sciences, Vol. 41, No. 8 (May, 1988), pp. 28-36 [[http://www.jstor.org/sici?sici=0002-712X\(198805\)41%3A8%3C28%3ATROHC%3E2.0.CO%3B2-6](http://www.jstor.org/sici?sici=0002-712X(198805)41%3A8%3C28%3ATROHC%3E2.0.CO%3B2-6)]
- [5](#)Murugavel KG, Naranatt PP, Shankar EM, Mathews S, Raghuram K, Rajasambandam P, Jayanthi V, Surendran R, Murali A, Srinivas U, Palaniswamy KR, Srikumari D, Thyagarajan SP. "Prevalence of aflatoxin B1 in liver biopsies of proven hepatocellular carcinoma in India determined by an in-house immunoperoxidase test." J Med Microbiol. 2007 Nov;56(Pt 11):1455-9. [PUBMED](#)
- [6](#)Cohen I. "Aromatase inhibitors and the endometrium." Maturitas. 2008 Apr 28. [PUBMED](#)
- [7](#)Ciocca DR, Fanelli MA. "Estrogen receptors and cell proliferation in breast cancer." Trends Endocrinol Metab. 1997 Oct;8(8):313-21. [PUBMED](#)
- [8 a b](#) Anderson LM. Environmental genotoxicants/carcinogens and childhood cancer: filling knowledge gaps. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2008 Feb;38(2):50-63. [PUBMED](#)
- [9 a b](#) Williams JH, Phillips TD, Jolly PE, Stiles JK, Jolly CM, Aggarwal D. Human aflatoxicosis in developing countries: a review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions. The American Journal of Clinical Nutrition (2004). 80: 1106-1122. [PUBMED](#)
- [10](#)Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Clinical presentation and natural course of hepatocellular carcinoma. European Journal of Gastroenterology and Hepatology (2005). 17: 485-489. [PUBMED](#)
- [11](#)Thomas MB. Hepatocellular carcinoma: The need for progress. Journal of Clinical Oncology (2005). 23: 2892-2899. [PUBMED](#)
- [12](#)Nobel Prize Presentation Speech by Professor W. Wernstedt, Dean of the Royal Caroline Institute, December 10, 1927. Accessed 6/8/10 [http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1926/press.html]
- [13](#)Benamrouz S, Conseil V, Creusy C, Calderon E, Dei-Cas E, Certad G. Parasites and malignancies, a review, with emphasis on digestive cancer induced by Cryptosporidium parvum (Alveolata: Apicomplexa). Parasite. 2012 May;19(2):101-15. Epub 2012 Feb 1. [PUBMED](#)
- [14](#)Fried B, Reddy A, Mayer D. Helminths in human carcinogenesis. Cancer Lett. 2011 Jun 28;305(2):239-49. Epub 2010 Jul 27. [PUBMED](#)
- [15 a b](#) Selgrad M, Malfertheiner P, Fini L, Goel A, Boland CR, Ricciardiello L. The role of viral and bacterial pathogens in gastrointestinal cancer. J Cell Physiol. 2008 Mar 12. [PUBMED](#)
- [16](#)Zhu Y, Michelle Luo T, Jobin C, Young HA. Gut microbiota and probiotics in colon tumorigenesis. Cancer Lett. 2011 Oct 28;309(2):119-27. Epub 2011 Jun 24. [PUBMED](#)
- [17](#)Macdonald RS, Wagner K. Influence of Dietary Phytochemicals and Microbiota on Colon Cancer Risk. J Agric Food Chem. 2012 May 31. [Epub ahead of print] [PUBMED](#)
- [18](#)Bassaganya-Riera J, Viladomiu M, Pedragosa M, De Simone C, Hontecillas R. Immunoregulatory mechanisms underlying prevention of colitis-associated colorectal cancer by probiotic bacteria. PLoS One. 2012;7(4):e34676. Epub 2012 Apr 12. [PUBMED](#)
- [19](#)McLaughlin-Drubin ME, Meyers J, Munger K. Cancer associated human papillomaviruses. Curr Opin Virol. 2012 Jun 1. [Epub ahead of print] [PUBMED](#)
- [20 a b](#) Chaturvedi AK. Beyond cervical cancer: burden of other HPV-related cancers among men and women. J Adolesc Health. 2010 Apr;46(4 Suppl):S20-6. [PUBMED](#)
- [21](#)Gallo RC. Research and discovery of the first human cancer virus, HTLV-1. Best Pract Res Clin Haematol. 2011 Dec;24(4):559-65. doi: 10.1016/j.beha.2011.09.012. Epub 2011 Nov 16. [PUBMED](#)
- [22](#)Braoudaki M, Tzortzatos-Stathopoulou F. Tumorigenesis related to retroviral infections. J Infect Dev Ctries. 2011 Nov

- 15;5(11):751-8. [\[PUBMED\]](#)
- **23**Pichler K, Kattan T, Gentzsch J, Kress AK, Taylor GP, Bangham CR, Grassmann R."Strong induction of 4-1BB, a growth and survival promoting costimulatory receptor, in HTLV-1-infected cultured and patients' T cells by the viral Tax oncoprotein." *Blood*. 2008 May 1;111(9):4741-51. [\[PUBMED\]](#)
 - **24**Brady G, MacArthur GJ, Farrell PJ. Epstein-Barr virus and Burkitt lymphoma. *J Clin Pathol*. 2007 Dec;60(12):1397-402. [\[PUBMED\]](#)
 - **25**Shah KM, Young LS. Epstein-Barr virus and carcinogenesis: beyond Burkitt's lymphoma. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Nov;15(11):982-8. [\[PUBMED\]](#)
 - **26**Flegal, Katherine M., Deanna Kruszon-Moran, Margaret D. Carroll, Cheryl D. Fryar, and Cynthia L. Ogden. "Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014." *Jama* 315.21 (2016). [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27272580\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27272580) [\[PUBMED\]](#)
 - **27**Ogden, Cynthia L., Margaret D. Carroll, Hannah G. Lawman, Cheryl D. Fryar, Deanna Kruszon-Moran, Brian K. Kit, and Katherine M. Flegal. "Trends in Obesity Prevalence Among Children and Adolescents in the United States, 1988-1994 Through 2013-2014." *The Journal of the American Medical Association* 315.21 (2016). [\[http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleID=2526638\]](http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleID=2526638)
 - **28**Zylke, Jody W., and Howard Bauchner. "The Unrelenting Challenge of Obesity." *Jama* 315.21 (2016): 2277. [\[http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleID=2526613\]](http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleID=2526613)
 - **29 a b c** Al-Kalvani, Moza, and Ikram Burney. "The Epidemics of Obesity and Cancer: No Simple Remedy." *Sultan Qaboos University Medical Journal* 14.3 (2014): 294-96. [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4117652/\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4117652/)
 - **30 a b c** Kruijsdijk, R. C.m. Van, E. Van Der Wall, and F. L.j. Visseren. "Obesity and Cancer: The Role of Dysfunctional Adipose Tissue." *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* (2009): 2569-578. [\[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755644\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755644) [\[PUBMED\]](#)
 - **31 a b** Vucenic, Ivana, and Joseph P. Stains. "Obesity and Cancer Risk: Evidence, Mechanisms, and Recommendations." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1271.1 (2012): 37-43. [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23050962\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23050962) [\[PUBMED\]](#)
 - **32 a b** Doyle, Suzanne L., Claire L. Donohoe, Joanne Lysaght, and John V. Reynolds. "Visceral Obesity, Metabolic Syndrome, Insulin Resistance and Cancer." *Proceedings of the Nutrition Society* 71.1 (2011): 181-89. [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22051112\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22051112) [\[PUBMED\]](#)
 - **33**Hursting, Stephen D., and Sarah M. Dunlap. "Obesity, Metabolic Dysregulation, and Cancer: A Growing Concern and an Inflammatory (and Microenvironmental) Issue." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1271.1 (2012): 82-87. [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23050968\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23050968) [\[PUBMED\]](#)
 - **34**Percik, R., and M. Stumvoll. "Obesity and Cancer." *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 117.10 (2009): 563-66. [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19924603\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19924603) [\[PUBMED\]](#)
 - **35**Taliaferro-Smith, L., A. Nagalingam, B. Knight, E. Oberlick, N. Saxena, and D. Sharma. "Integral Role of PTP1B in Adiponectin-mediated Inhibition of Oncogenic Actions of Leptin in Breast Carcinogenesis." *Neoplasia* 15.1 (2013): 23-38. [\[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=integral+role+of+PTP1B+in+adiponectin-mediated+inhibition+of+oncogenic+actions\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=integral+role+of+PTP1B+in+adiponectin-mediated+inhibition+of+oncogenic+actions) [\[PUBMED\]](#)
 - **36**Saxena, Neeraj K., and Dipali Sharma. "Metastasis Suppression by Adiponectin." *Cell Adhesion & Migration* 4.3 (2010): 358-62. [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20418665\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20418665) [\[PUBMED\]](#)
 - **37**Siveen, Kodappully Sivaraman, Sakshi Sikka, Rohit Surana, Xiaoyun Dai, Jingwen Zhang, Alan Prem Kumar, Benny K.h. Tan, Gautam Sethi, and Anupam Bishayee. "Targeting the STAT3 Signaling Pathway in Cancer: Role of Synthetic and Natural Inhibitors." *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 1845.2 (2014): 136-54. [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24388873\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24388873) [\[PUBMED\]](#)
 - **38**Fujimoto, Hiroshi, Takafumi Sangai, Genichiro Ishii, Akashi Ikehara, Takeshi Nagashima, Masaru Miyazaki, and Atsushi Ochiai. "Stromal MCP-1 in Mammary Tumors Induces Tumor-associated Macrophage Infiltration and Contributes to Tumor Progression." *International Journal of Cancer Int. J. Cancer* 125.6 (2009): 1276-284. [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.library.emory.edu/pubmed/19479998\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.library.emory.edu/pubmed/19479998) [\[PUBMED\]](#)
 - **39**Harvey, Alison E., Laura M. Lashinger, and Stephen D. Hursting. "The Growing Challenge of Obesity and Cancer: An Inflammatory Issue." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1229.1 (2011): 45-52. [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21793838\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21793838) [\[PUBMED\]](#)
 - **40**Wu, Y., and B. P. Zhou. "TNF- ζ /NF- ζ B/Snail Pathway in Cancer Cell Migration and Invasion." *Br J Cancer British Journal of Cancer* 102.4 (2010): 639-44. [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.library.emory.edu/pubmed/20087353\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.library.emory.edu/pubmed/20087353) [\[PUBMED\]](#)
 - **41 a b c** Nishimoto, S., D. Fukuda, Y. Higashikuni, K. Tanaka, Y. Hirata, C. Murata, J.-R. Kim-Kaneyama, F. Sato, M. Bando, S. Yagi, T. Soeki, T. Hayashi, I. Imoto, H. Sakaue, M. Shimabukuro, and M. Sata. "Obesity-induced DNA Released from Adipocytes Stimulates Chronic Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance." *Science Advances* 2.3 (2016). [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.1126%2Fsciadv.1501332\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.1126%2Fsciadv.1501332) [\[PUBMED\]](#)
 - **42 a b** Wang, Xuyi, Evan R. Simpson, and Kristy A. Brown. "Aromatase Overexpression in Dysfunctional Adipose Tissue Links Obesity to Postmenopausal Breast Cancer." *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 153 (2015): 35-44. *PubMed*. [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26209254\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26209254) [\[PUBMED\]](#)
 - **43**Wang, D., and R. N. Dubois. Prostaglandins and Cancer. *Gut* 55.1 (2006): 115-22. [\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118353\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118353) [\[PUBMED\]](#)
 - **44**Subbaramaiah, K., P. G. Morris, X. K. Zhou, M. Morrow, B. Du, D. Giri, L. Kopelovich, C. A. Hudis, and A. J. Dannenberg. "Increased Levels of COX-2 and Prostaglandin E2 Contribute to Elevated Aromatase Expression in Inflamed

- Breast Tissue of Obese Women." *Cancer Discovery* 2.4 (2012): 356-65. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576212>] [[PUBMED](#)]
- [45](#) Grundy, Scott M. Metabolic Syndrome Update. *Trends in Cardiovascular Medicine* 26.4 (2016). [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26654259>] [[PUBMED](#)]
 - [46](#) Gallagher, E. J., and D. LeRoith. "Minireview: IGF, Insulin, And Cancer." *Endocrinology* 152.7 (2011): 2546-551. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21540285>] [[PUBMED](#)]
 - [47](#) Djiogue, S., A. H. Nwabo Kamdje, L. Vecchio, M. J. Kipanyula, M. Farahna, Y. Aldebasi, and P. F. Seke Etet. Insulin Resistance and Cancer: The Role of Insulin and IGFs. *Endocrine Related Cancer* 20.1 (2012). [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23207292>] [[PUBMED](#)]
 - [48](#) [a](#) [b](#) [c](#) Arcidiacono, Biagio, Stefania Iritano, Aurora Nocera, Katuscia Possidente, Maria T. Nevolo, Valeria Ventura, Daniela Foti, Eusebio Chiefari, and Antonio Brunetti. Insulin Resistance and Cancer Risk: An Overview of the Pathogenetic Mechanisms. *Experimental Diabetes Research* 2012 (2012): 1-12. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22701472>] [[PUBMED](#)]
 - [49](#) Shaw, Leslie M. The Insulin Receptor Substrate (IRS) Proteins. *Cell Cycle* 10.11 (2011): 1750-756. [[PUBMED](#)]
 - [50](#) Lee, Byung-Cheol, and Jongsoo Lee. "Cellular and Molecular Players in Adipose Tissue Inflammation in the Development of Obesity-induced Insulin Resistance." *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1842.3 (2014): 446-62. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23707515>] [[PUBMED](#)]
 - [51](#) Parekh, Parth J., Luis A. Balart, and David A. Johnson. "The Influence of the Gut Microbiome on Obesity, Metabolic Syndrome and Gastrointestinal Disease." *Clinical and Translational Gastroenterology Clin Trans Gastroenterol* 6.6 (2015). [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26087059>] [[PUBMED](#)]
 - [52](#) [a](#) [b](#) [c](#) Rogers, Connie J., Kumble Sandeep Prabhu, and Matam Vijay-Kumar. "The Microbiome and Obesity: An Established Risk for Certain Types of Cancer." *The Cancer Journal* 20.3 (2014): 176-80. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24855004>] [[PUBMED](#)]
 - [53](#) [a](#) [b](#) [c](#) [d](#) Shen, Jian, Martin S. Obin, and Liping Zhao. "The Gut Microbiota, Obesity and Insulin Resistance." *Molecular Aspects of Medicine* 34.1 (2013): 39-58. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23159341>] [[PUBMED](#)]
 - [54](#) [a](#) [b](#) Caricilli, Andrea M., and Mario J.a. Saad. "Gut Microbiota Composition and Its Effects on Obesity and Insulin Resistance." *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 17.4 (2014): 312-18. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24848531>] [[PUBMED](#)]
 - [55](#) [a](#) [b](#) Manco, Melania, Lorenza Putignani, and Gian Franco Bottazzo. "Gut Microbiota, Lipopolysaccharides, and Innate Immunity in the Pathogenesis of Obesity and Cardiovascular Risk." *Endocrine Reviews* 31.6 (2010): 817-44. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592272>] [[PUBMED](#)]
 - [56](#) Perry, Rachel J., Liang Peng, Natasha A. Barry, Gary W. Cline, Dongyan Zhang, Rebecca L. Cardone, Kitt Falk Petersen, Richard G. Kibbey, Andrew L. Goodman, and Gerald I. Shulman. "Acetate Mediates a Microbiome-Brain-β-cell Axis to Promote Metabolic Syndrome." *Nature* 534.7606 (2016): 213-17. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27279214>] [[PUBMED](#)]
 - [57](#) [a](#) [b](#) [c](#) Fukumura, Dai, Joao Incio, Ram C. Shankaraiyah, and Rakesh K. Jain. "Obesity and Cancer: An Angiogenic and Inflammatory Link." *Microcirculation* 23.3 (2016): 191-206. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26808917>] [[PUBMED](#)]
 - [58](#) Guiu, B., J. M. Petit, F. Bonnetain, S. Ladoire, S. Guiu, J.-P. Cercueil, D. Krause, P. Hillon, C. Borg, B. Chauffert, and F. Ghiringhelli. "Visceral Fat Area Is an Independent Predictive Biomarker of Outcome after First-line Bevacizumab-based Treatment in Metastatic Colorectal Cancer." *Gut* 59.3 (2009): 341-47. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837679>] [[PUBMED](#)]
 - [59](#) Osman, Mohammed, and Bryan Hennessy. "Obesity Correlation With Metastases Development and Response to First-Line Metastatic Chemotherapy in Breast Cancer." *Clinical Medicine Insights: Oncology CMO* (2015): 105. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26628862>] [[PUBMED](#)]
 - [60](#) Chen, Sheng, Can-Ming Chen, Ying Zhou, Ruo-Ji Zhou, Ke-Da Yu, and Zhi-Ming Shao. "Obesity or Overweight Is Associated with Worse Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy among Chinese Women with Breast Cancer." *PLoS ONE* 7.7 (2012) [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22848477>] [[PUBMED](#)]
 - [61](#) Incio, J., H. Liu, P. Suboj, S. M. Chin, I. X. Chen, M. Pinter, M. R. Ng, H. T. Nia, J. Grahovac, S. Kao, S. Babykutty, Y. Huang, K. Jung, N. N. Rahbari, X. Han, V. P. Chauhan, J. D. Martin, J. Kahn, P. Huang, V. Desphande, J. Michaelson, T. P. Michelakos, C. R. Ferrone, R. Soares, Y. Boucher, D. Fukumura, and R. K. Jain. "Obesity-induced Inflammation and Desmoplasia Promote Pancreatic Cancer Progression and Resistance to Chemotherapy." *Cancer Discovery* (2016) [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27246539>] [[PUBMED](#)]
 - [62](#) Merika, E. E., K. N. Syrigos, and M. W. Saif. "Desmoplasia in Pancreatic Cancer. Can We Fight It?" *Gastroenterology Research and Practice* 2012 (2012): 1-10. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23125850>] [[PUBMED](#)]
 - [63](#) Chen, Jiezhong, Xu-Feng Huang, Liang Qiao, and Andrew Katsifis. "Insulin Caused Drug Resistance to Oxaliplatin in Colon Cancer Cell Line HT29." *Journal of Gastrointestinal Oncology* 2.1 (2011): 27-33. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22811824>] [[PUBMED](#)]
 - [64](#) [a](#) [b](#) [c](#) [d](#) Griggs, J. J., P. B. Mangu, H. Anderson, E. P. Balaban, J. J. Dignam, W. M. Hryniuk, V. A. Morrison, T. M. Pini, C. D. Runowicz, G. L. Rosner, M. Shayne, A. Sparreboom, L. E. Sucheston, and G. H. Lyman. "Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline." *Journal of Clinical Oncology* 30.13 (2012): 1553-561. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473167>] [[PUBMED](#)]
 - [65](#) [a](#) [b](#) [c](#) Lyman, Gary H., and Alex Sparreboom. "Chemotherapy Dosing in Overweight and Obese Patients with Cancer." *Nature Reviews Clinical Oncology Nat Rev Clin Oncol* 10.8 (2013): 451-59. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23856744>] [[PUBMED](#)]

- [66 a b](#) Hourdequin, K. C., W. L. Schpero, D. R. Mckenna, B. L. Piazik, and R. J. Larson. "Toxic Effect of Chemotherapy Dosing Using Actual Body Weight in Obese versus Normal-weight Patients: A Systematic Review and Meta-analysis." *Annals of Oncology* 24.12 (2013): 2952-962. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23965736>] [[PUBMED](#)]
- [67](#) Allavena P, Garlanda C, Borrello MG, Sica A, Mantovani A. Pathways connecting inflammation and cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2008 Mar 4. [[PUBMED](#)]
- [68](#) Lisa M. Coussens & Zena Werb. Inflammation and cancer. *Nature* (420). December 2002. [<http://osteosarcomasupport.org/immunology/inflammation-cancer-nature-2002.pdf>]
- [69](#) Pitot, H.C., Goldsworthy, T., Moran, S. The natural history of carcinogenesis: Implications of experimental carcinogenesis in the genesis of human cancer. *Journal of Supramolecular Structure and Cellular Biochemistry*; Volume 17, Issue 2 , Pages 133 146. Published Online: 19 Feb 2004.
- [70](#) Report on Carcinogens, Eleventh Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program. 08/26/2005. [<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932>]
- [71](#) Weinberg, RA. "Finding the Anti-Oncogene." *Scientific American* (1988). 259(3): 44-51. [[PUBMED](#)]
- [72](#) Ke Q, Ellen TP, Costa M. Nickel compounds induce histone ubiquitination by inhibiting histone deubiquitinating enzyme activity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007 Dec 23. [[PUBMED](#)]
- [73](#) Nicotiana Tabacum [<http://eol.org/pages/581050/overview>]
- [74](#) Nicotiana Tabacum L. Cultivated Tobacco. USDA Natural Resources Conservation Service. [<http://plants.usda.gov/core/profile?symbol=NITA&mapType=nativity>]
- [75 a b](#) Nicotine and Tobacco. *Medline Plus.* [<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000953.htm>]
- [76](#) Leary, Warren E. Cigarette Company Developed Tobacco With Stronger Nicotine; Head of F.D.A. Tells of Chemical Manipulation. *NY Times Archives.* [<http://www.nytimes.com/1994/06/22/us/cigarette-company-developed-tobacco-with-stronger-nicotine-head-fda-tells.html>]
- [77 a b c d e f g h i j k](#) Proctor RN. Tobacco and the global lung cancer epidemic. *Nat Rev Cancer.* 2001 Oct;1(1):82-6. [[PUBMED](#)]
- [78](#) Inside The Tobacco Deal. *Frontline.* Public Broadcasting Service (PBS). [<http://www.pbs.org/wgbh/pages/frontline/shows/settlement/timelines/fullindex.html>]
- [79 a b](#) E-Cigarette History. *Consumer Advocates for Smoke-free Alternatives Association.* [http://casaa.org/E-cigarette_History.html]
- [80 a b](#) CVS Caremark to Stop Selling Tobacco at all CVS/pharmacy Locations. *CVS Press Releases.* CVS Caremark. [<http://info.cvscaremark.com/newsroom/press-releases/cvs-caremark-stop-selling-tobacco-all-cvspharmacy-locations>]
- [81 a b](#) Electronic Cigarettes (e-Cigarettes). U.S. Food and Drug Administration. [<http://www.fda.gov/newsevents/publichealthfocus/ucm172906.htm>]
- [82 a b c](#) FDA proposes to extend its tobacco authority to additional tobacco products, including e-cigarettes. *FDA News Release.* [<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm394667.htm>]
- [83](#) What's in a Cigarette? *American Lung Association.* [<http://www.lung.org/stop-smoking/about-smoking/facts-figures/whats-in-a-cigarette.html>]
- [84](#) Cigar Smoking and Cancer. *National Cancer Institute.* [<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Tobacco/cigars>]
- [85](#) An Emerging Deadly Trend: Waterpipe Tobacco Use. *Tobacco Policy Project.* American Lung Association. [http://www.lungusa2.org/embargo/slati/Trendalert_Waterpipes.pdf]
- [86](#) Hookah Smoking: A Growing Threat to Public Health Issue Brief. *Smokefree Communities Project.* American Lung Association. [<http://www.lung.org/stop-smoking/tobacco-control-advocacy/reports-resources/cessation-economic-benefits/reports/hookah-policy-brief.pdf>]
- [87](#) Cobb C, Ward KD, Maziak W, Shihadeh AL, Eissenberg T. Waterpipe tobacco smoking: an emerging health crisis in the United States. *Am J Health Behav.* 2010 May-Jun;34(3):275-85. [[PUBMED](#)]
- [88](#) Darzynkiewicz Z, Juan G, Li X, Gorczyca W, Murakami T, Traganos F. Cytometry in cell necrobiology: analysis of apoptosis and accidental cell death (necrosis). *Cytometry.* 1997 Jan 1;27(1):1-20. [[PUBMED](#)]
- [89 a b c](#) Shu-Hong Zhu, Jessica Y Sun, Erika Bonnevie, Sharon E Cummins, Anthony Gamst, Lu Yin, Madeleine Lee. Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. *Tob Control* 2014;23:iii3-iii9. [http://tobaccocontrol.bmj.com/content/23/suppl_3/iii3.full.pdf+html]
- [90 a b c d e f g](#) Smokeless Tobacco. *American Cancer Society.* [<http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/tobaccocancer/smokeless-tobacco>]
- [91 a b c d](#) Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol.* 2008 Jul;9(7):667-75. [[PUBMED](#)]
- [92](#) Reports of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services. [<http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/>]
- [93](#) Current Cigarette Smoking Among Adults - United States, 2005-2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* Centers for Disease Control and Prevention. [<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6302.pdf>]
- [94 a b](#) Let's Make the Next Generation Tobacco-Free. *Surgeon General's Report.* U.S. Department of Health and Human Services. [<http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/consumer-guide.pdf>]
- [95](#) Heart Disease and Stroke. *Centers for Disease Control and Prevention.* [http://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/health_effects/heart_disease/]
- [96](#) Just M, Ribera M, Monsó E, Lorenzo JC, Ferrándiz C. Effect of smoking on skin elastic fibres: morphometric and immunohistochemical analysis. *Br J Dermatol.* 2007 Jan;156(1):85-91. [[PUBMED](#)]

- [97 a b](#) COPD: Learn More Breathe Better. National Heart, Lung, and Blood Institute. [\[http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/copd/campaign-materials/pub/copd-atrisk.pdf\]](http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/copd/campaign-materials/pub/copd-atrisk.pdf)
- [98](#)How Does COPD Affect Breathing? National Heart, Lung, and Blood Institute. [\[http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/copd/what-is-copd/how-does-copd-affect-breathing.htm\]](http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/copd/what-is-copd/how-does-copd-affect-breathing.htm)
- [99](#)What is COPD? National Heart, Lung, and Blood Institute. <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/copd/>
- [100 a b](#) You Can Control Your Asthma. Centers for Disease Control and Prevention. [\[http://www.cdc.gov/asthma/pdfs/asthma_brochure.pdf\]](http://www.cdc.gov/asthma/pdfs/asthma_brochure.pdf)
- [101](#)Dumanski JP, Rasi C, Lonn M, Davies H, Ingelsson M, Giedraitis V, Lannfelt L, Magnusson PK, Lindgren CM, Morris AP, Cesarini D, Johannesson M, Tiensuu Janson E, Lind L, Pedersen NL, Ingelsson E, Forsberg LA. Smoking is associated with mosaic loss of chromosome Y. *Science*. 2014 Dec 4. pii: 1262092. [Epub ahead of print] [\[PUBMED\]](#)
- [102](#)Forsberg LA, Rasi C, Malmqvist N, Davies H, Pasupulati S, Pakalapati G, Sandgren J, Diaz de Stahl T, Zaghlool A, Giedraitis V, Lannfelt L, Score J, Cross NC, Absher D, Janson ET, Lindgren CM, Morris AP, Ingelsson E, Lind L, Dumanski JP. Mosaic loss of chromosome Y in peripheral blood is associated with shorter survival and higher risk of cancer. *Nat Genet*. 2014 Jun;46(6):624-8. doi: 10.1038/ng.2966. Epub 2014 Apr 28. [\[PUBMED\]](#)
- [103 a b c d e](#) Secondhand Smoke. American Cancer Society. [\[http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/tobaccocancer/secondhand-smoke\]](http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/tobaccocancer/secondhand-smoke)
- [104 a b c d](#) The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Publications and Reports of the Surgeon General. Office on Smoking and Health (US). Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, GA, US); 2006. [\[PUBMED\]](#)
- [105 a b c d e f g](#) Secondhand Smoke (SHS) Facts. Centers for Disease Control and Prevention. [\[http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/secondhand_smoke/general_facts/\]](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/secondhand_smoke/general_facts/)
- [106](#)Vital Signs: Nonsmokers' Exposure to Secondhand Smoke – United States, 1999-2008. Morbidity and Mortality Weekly Report. Centers for Disease Control and Prevention. [\[http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm5935.pdf\]](http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm5935.pdf)
- [107](#)Laubenthal J, Zlobinskaya O, Poterlowicz K, Baumgartner A, Gdula MR, Fthenou E, Keramarou M, Hepworth SJ, Kleinjans JC, van Schooten FJ, Brunborg G, Godschalk RW, Schmid TE, Anderson D. Cigarette smoke-induced transgenerational alterations in genome stability in cord blood of human F1 offspring. *FASEB J*. 2012 Oct;26(10):3946-56. Epub 2012 Jun 22. [\[PUBMED\]](#)
- [108](#)Zhang Y, Yang R, Burwinkel B, Breitling LP, Brenner H. F2RL3 methylation as a biomarker of current and lifetime smoking exposures. *Environ Health Perspect*. 2014 Feb;122(2):131-7. doi: 10.1289/ehp.1306937. Epub 2013 Nov 21. [\[PUBMED\]](#)
- [109](#)Marczylo EL, Amoako AA, Konje JC, Gant TW, Marczylo TH. Smoking induces differential miRNA expression in human spermatozoa: a potential transgenerational epigenetic concern? *Epigenetics*. 2012 May;7(5):432-9. doi: 10.4161/epi.19794. Epub 2012 May 1. [\[PUBMED\]](#)
- [110](#)Rehan VK, Liu J, Naeem E, Tian J, Sakurai R, Kwong K, Akbari O, Torday JS. Perinatal nicotine exposure induces asthma in second generation offspring. *BMC Med*. 2012 Oct 30;10:129. [\[PUBMED\]](#)
- [111](#)Rehan VK, Liu J, Sakurai R, Torday JS. Perinatal nicotine-induced transgenerational asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013 Oct 1;305(7):L501-7. Epub 2013 Aug 2. [\[PUBMED\]](#)
- [112](#)New CDC study finds dramatic increase in e-cigarette-related calls to poison centers. CDC Newsroom Press Release. Centers for Disease Control and Prevention. [\[http://www.cdc.gov/media/releases/2014/p0403-e-cigarette-poison.html\]](http://www.cdc.gov/media/releases/2014/p0403-e-cigarette-poison.html)
- [113](#)Richtel, Matt. Selling a Poison by the Barrel: Liquid Nicotine for E-Cigarettes. *NY Times*. [\[http://www.nytimes.com/2014/03/24/business/selling-a-poison-by-the-barrel-liquid-nicotine-for-e-cigarettes.html?_r=3\]](http://www.nytimes.com/2014/03/24/business/selling-a-poison-by-the-barrel-liquid-nicotine-for-e-cigarettes.html?_r=3)
- [114](#)Extending Authorities to Additional Tobacco Products. U.S. Food and Drug Administration. [\[http://www.fda.gov/TobaccoProducts/Labeling/ucm388395.htm\]](http://www.fda.gov/TobaccoProducts/Labeling/ucm388395.htm)
- [115 a b](#) Tobacco-Related Mortality. Centers for Disease Control and Prevention. [\[http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/tobacco_related_mortality/\]](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/tobacco_related_mortality/)
- [116 a b c d e f](#) The Health Consequences of Smoking; 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Reports of the Surgeon General. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014. [\[PUBMED\]](#)
- [117](#)QuickStats: Number of Deaths from 10 Leading Causes-National Vital Statistics System, United States, 2010. Morbidity and Mortality Weekly Report. Centers for Disease Control and Prevention. [\[http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6208.pdf\]](http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6208.pdf)
- [118](#)Cancer Facts & Figures 2014. American Cancer Society. [\[http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf\]](http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf)
- [119](#)Michael Erikson, Judith Mackay, and Hana Ross. The Tobacco Atlas 4th edition. American Cancer Society. [\[http://www.tobaccoatlas.org/uploads/Images/PDFs/Tobacco_Atlas_2ndPrint.pdf\]](http://www.tobaccoatlas.org/uploads/Images/PDFs/Tobacco_Atlas_2ndPrint.pdf)
- [120](#)Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, McAfee T, Peto R. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med*. 2013 Jan 24;368(4):341-50. [\[PUBMED\]](#)
- [121](#)How Tobacco Smoke Causes Disease: What It Means to You. Surgeon General's Report. U.S. Department of Health and Human Services. [\[http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010/consumer_booklet/pdfs/consumer.pdf\]](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010/consumer_booklet/pdfs/consumer.pdf)
- [122](#)Max W, Sung HY, Shi Y. Deaths from secondhand smoke exposure in the United States: economic implications. *Am J Public Health*. 2012 Nov;102(11):2173-80. Epub 2012 Sep 20. [\[PUBMED\]](#)
- [123](#)Toll of Tobacco in the United States of America. Campaign for Tobacco-Free Kids. [\[http://www.tobaccofreekids.org/research/factsheets/pdf/0072.pdf\]](http://www.tobaccofreekids.org/research/factsheets/pdf/0072.pdf)
- [124](#)Fast Facts. Centers for Disease Control and Prevention. [\[http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/fast_facts/\]](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/fast_facts/)

- [125](http://www.cdc.gov/tobacco/stateandcommunity/best_practices/pdfs/2014/comprehensive.pdf) Best Practices for Comprehensive Tobacco Control Programs-2014. Centers for Disease Control and Prevention. [http://www.cdc.gov/tobacco/stateandcommunity/best_practices/pdfs/2014/comprehensive.pdf]
- [126](http://www.tobaccofreekids.org/what_we_do/state_local/tobacco_settlement/) The 1998 State Tobacco Settlement 15 Years Later. Campaign for Tobacco-Free Kids. [http://www.tobaccofreekids.org/what_we_do/state_local/tobacco_settlement/]
- [127 a b](http://www.ftc.gov/sites/default/files/documents/reports/federal-trade-commission-cigarette-report-2011/130521cigarettereport.pdf) Federal Trade Commission Cigarette Report for 2011. United States Federal Trade Commission. [http://www.ftc.gov/sites/default/files/documents/reports/federal-trade-commission-cigarette-report-2011/130521cigarettereport.pdf]
- [128 a b c](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/economics/econ_facts/) Economic Facts About U.S. Tobacco Production and Use. Centers for Disease Control and Prevention. [http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/economics/econ_facts/]
- [129](http://www.tobaccoatlas.org/uploads/Files/pdfs/products/cigarette_consumption/cigarette_consumption_pdf.pdf) Cigarette Consumption. Tobaccoatlas.org. [http://www.tobaccoatlas.org/uploads/Files/pdfs/products/cigarette_consumption/cigarette_consumption_pdf.pdf]
- [130 a b](http://www.tobaccoatlas.org/uploads/Files/pdfs/industry/manufacturing/manufacturing_pdf.pdf) Manufacturing Cigarettes. Tobaccoatlas.org. [http://www.tobaccoatlas.org/uploads/Files/pdfs/industry/manufacturing/manufacturing_pdf.pdf]
- [131 a b](http://www.forbes.com/sites/yanzhonghuang/2014/05/27/e-cigarettes-chinas-next-growth-industry/) Huang Yanzhong. E-Cigarettes: China's Next Growth Industry. Forbes. [http://www.forbes.com/sites/yanzhonghuang/2014/05/27/e-cigarettes-chinas-next-growth-industry/]
- [132](#) Duke JC, Lee YO, Kim AE, Watson KA, Arnold KY, Nonnemaker JM, Porter L. Exposure to Electronic Cigarette Television Advertisements Among Youth and Young Adults. Pediatrics. 2014 Jun 2. pii: peds.2014-0269. [Epub ahead of print] [PUBMED]
- [133](#) Tomar SL, Alpert HR, Connolly GN. Patterns of dual use of cigarettes and smokeless tobacco among US males: findings from national surveys. Tob Control. 2010 Apr;19(2):104-9. Epub 2009 Dec 11. [PUBMED]
- [134 a b](http://www.ftc.gov/sites/default/files/documents/reports/federal-trade-commission-smokeless-tobacco-report-2011/130521smokelesstobaccoreport.pdf) Federal Trade Commission Smokeless Tobacco Report for 2011. United States Federal Trade Commission. [http://www.ftc.gov/sites/default/files/documents/reports/federal-trade-commission-smokeless-tobacco-report-2011/130521smokelesstobaccoreport.pdf]
- [135](http://www.ttb.gov/consumer/responsibilities.shtml#Tobacco) TTB's Responsibilities - What We Do. Consumer Corner. Alcohol and Tobacco Tax Bureau. U.S. Department of the Treasury. [http://www.ttb.gov/consumer/responsibilities.shtml#Tobacco]
- [136](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/by_topic/policy/legislation/) Legislation. Centers for Disease Control and Prevention. [http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/by_topic/policy/legislation/]
- [137](http://www.fda.gov/downloads/TobaccoProducts/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM336940.pdf) Overview of the Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act. Consumer Fact Sheet. Center for Tobacco Products. U.S. Food and Drug Administration. [http://www.fda.gov/downloads/TobaccoProducts/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM336940.pdf]
- [138 a b](http://www.atg.wa.gov/MSA.aspx#.U6HOC01dVJ9) Master Settlement Agreement. Washington State Office of the Attorney General. [http://www.atg.wa.gov/MSA.aspx#.U6HOC01dVJ9]
- [139](#) Jones WJ, Silvestri GA. The Master Settlement Agreement and its impact on tobacco use 10 years later: lessons for physicians about health policy making. Chest. 2010 Mar;137(3):692-700. [PUBMED]