

La opinión del experto

Visión general de las relaciones virus y cáncer. Un documento de opinión

Bouza, E.^{1*}, Martín Jiménez, M.^{2*}, Alemany, L.³, Arribas, J.⁴, Bañares, R.⁵, Barragán, M^aB.⁶, Eiros Bouza, JM.⁷, Felip, E.⁸, Fernández-Capetillo, O.⁹, Gracia, D.¹⁰, López-Vélez, R.¹¹, Mollar, JB.¹², Muñoz, P.¹³, Paz-Ares, L.¹⁴, Torné, A.¹⁵, Tovar, J.¹⁶, Valencia, E.¹⁷, Palomo, E.¹⁸

*Ambos, primeros autores

1.- Catedrático, Departamento de Medicina, Universidad Complutense. Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, y CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES CB06/06/0058), Madrid.

2.- Catedrático, Departamento de Medicina, Universidad Complutense. Jefe de Servicio de Oncología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid.

3.- Jefe del Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer. Instituto Catalán de Oncología, IDIBELL. Barcelona; CIBERESP.

4.- Profesor de Investigación del Institut Catala de Recerca i Estudis Avancats (ICREA). Director del Programa en Investigación Preclínica, Instituto de Oncología Vall d'Hebron (VHIO), Barcelona. Director Científico de CIBERONC.

5.- Catedrático, Departamento de Medicina, Universidad Complutense. Jefe del Sº de Gastroenterología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. CIBER de Enfermedades del Aparato Digestivo.

6.- Presidente, Grupo Español de Pacientes con Cáncer, GEPAC.

7.- Catedrático de Microbiología. Universidad de Valladolid. Jefe del Sº de Microbiología del Hospital Universitario Rio Hortega. Valladolid.

8.- Hospital Val'D Hebron. Barcelona.

9.- Vicedirector, Director del Programa de Oncología Molecular, Jefe del Grupo de Inestabilidad Genómica, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid, España. Catedrático de Terapias Antitumorales, Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia.

- 10.- Catedrático Emérito de Historia de la Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Presidente de la Fundación de Ciencias de la Salud. Madrid.**
- 11.- Jefe de la Unidad de Referencia Nacional para Enfermedades Tropicales del Sº de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid.**
- 12.- Jefe de Sección de Medicina Preventiva, Hospital La Fé, Valencia.**
- 13.- Catedrático, Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, y CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES CB06/06/0058), Madrid.**
- 14.- Jefe del Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario 12 de Octubre. Departamento de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.**
- 15.- Cap de Unitat de Ginecologia Oncològica. ICGON Endocrinology, Gynecology and Human Reproduction_IDIBAPS Hospital Clinic de Barcelona.**
- 16.- Director EFE Salud.**
- 17.- Servicio de Medicina Interna-Unidad de HIV. Hospital Universitario La Paz. Madrid.**
- 18.- Doctor en Farmacia. Director Fundación de Ciencias de la Salud. Madrid.**

Introducción

El éxito logrado en la longevidad de la humanidad conseguido en las últimas décadas es impresionante y podría ser aún mayor si los grandes retos que constituyen las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad cardiovascular y el cáncer pudieran ser controlados.

De los tres retos anteriores, quizá el tratamiento del cáncer está consiguiendo más éxitos que los otros dos, no sólo por una mejor prevención y un diagnóstico más precoz, sino también por un tratamiento cada vez más eficaz y mejor tolerado.

Los virus, ofrecen una primera aproximación al diagnóstico etiológico en el caso del cáncer y el papel de algunos de ellos en la patogenia de determinados tumores es hoy indiscutible. Su prevención como en el caso del HPV y el cáncer de cuello uterino ha cambiado radicalmente nuestras expectativas para el futuro y permite vislumbrar la erradicación de dicho tumor. Desafortunadamente, la relación virus-cáncer no es tan diáfana en muchos otros tumores y cuando buscamos datos globales sobre esa relación, nos encontramos con una literatura dispersa y poco precisa, irregular y de naturaleza y calidad muy desiguales.

Por esa razón, la Fundación de Ciencias de la Salud, ha planteado examinar la relación virus-cáncer, de forma global, en un foro multidisciplinar, tratando de obtener respuestas a una serie de preguntas sencillas de la mano de expertos en distintos aspectos del problema. Esta reunión ha incluido a oncólogos, gastroenterólogos, internistas, ginecólogos, especialistas en Enfermedades Infecciosas y HIV, microbiólogos, biólogos básicos, representantes de asociaciones de pacientes y de los medios de comunicación y especialistas en Medicina Preventiva y ética.

Un primer bloque de preguntas ha sido dirigido a poner en perspectiva la dimensión de la relación Virus-Cáncer, los cánceres más claramente causados por virus, los grandes hitos históricos de dicha relación y algunos aspectos de la oncogénesis.

En una segunda mesa, se abordaron algunas potenciales soluciones que van desde las vacunas hasta el tratamiento de la hepatitis C y se discutió también el posible papel de bacterias y parásitos como agentes oncogénicos alternativos. Hemos querido conocer también la importancia que dan a esta relación las asociaciones de pacientes con cáncer, el conocimiento que los medios de comunicación tienen del problema y los aspectos éticos que todo ello suscita.

Material y método

Los miembros del Patronato de la Fundación de Ciencias de la Salud propusieron una serie de preguntas sobre la relación Virus y Cáncer que respondieran a las principales incertidumbres del problema en el momento presente. Las preguntas fueron aceptadas por un panel multidisciplinar de expertos. Cada pregunta era informada por uno de los expertos y posteriormente el texto y sus conclusiones fueron discutidos por el grupo de trabajo hasta llegar a conclusiones aceptadas por todos.

Pasamos a continuación a plantear las preguntas y su desarrollo. Los puntos de vista expresados no pretenden sentar ninguna recomendación particular ni ninguna indicación terapéutica y representan sólo la opinión de los ponentes del grupo y no necesariamente de las entidades en las que trabajan.

Pregunta: ¿Cuáles son los grandes hitos históricos de la relación Virus y Cáncer?

A comienzo de la década de 1970, se suponía la mayoría de los tumores eran causados por virus, por lo que un gran parte de la investigación en cáncer giraba alrededor de los virus tumorales. Esta suposición, eventualmente se desechó y hoy se calcula que sólo un 10%-15% de los cánceres son provocados por virus. Sin embargo, la investigación sobre los virus y el cáncer, cuyos hitos se resumen a continuación, resultó ser decisiva para conocer la etiología de la enfermedad (1-4).

Descubrimiento del virus del sarcoma aviar

A principios de 1900 Peyton Rous, trabajando en el Instituto Rockefeller de Nueva York mostró que un tipo de sarcoma que afecta a las gallinas era transmisible mediante filtrados de homogeneizados que sólo podían contener virus. Años después se aisló el virus causante y se denominó virus del sarcoma de Rous (Rous Sarcoma Virus, RSV). Este descubrimiento marca el inicio de la investigación sobre los virus tumorales.

Transformación en cultivos celulares

Durante la década de 1960, Harry Rubin y Howard Temin fueron capaces de establecer un nuevo modelo experimental para estudiar los virus tumorales en el Instituto Tecnológico de California. Consistía en la infección de fibroblastos en cultivo con el *Rous Sarcoma Virus*. La infección causaba cambios radicales en el fenotipo de las células, que adquirían capacidades características de las células tumorales, tales como: dependencia reducida de factores de crecimiento, inmortalidad, crecimiento independiente de anclaje, motilidad, invasividad, pérdida de la inhibición por contacto, reprogramación metabólica y capacidad de formar tumores en ratones singénicos o

inmunodeprimidos. Estos cambios se denominaron transformación celular. El nuevo sistema experimental inauguró una nueva era en la investigación de los virus tumorales (5, 6).

Descubrimiento de virus tumorales ADN

En 1960, Richard Shope identificó el virus causante de papilomas en conejos en el Instituto Rockefeller de Nueva York. Los papilomas son tumores benignos que raramente progresan a carcinomas de células escamosas de la piel. A diferencia del Rous Sarcoma Virus, cuyo material genético es RNA, los papilomavirus están constituidos por DNA. En la actualidad hay descritos más de 100 papilomavirus humanos (HPV). El descubrimiento de los HPV fue seguido del descubrimiento de más virus tumorales cuyo material genético es el DNA, incluyendo: i) Poliomavirus, que al infectar ratones causaban tumores de orígenes diversos, de ahí su nombre, ii) *Simian Virus 40* (SV40), es un virus lítico en algunos tipos celulares de primates y silente en células de roedores que, por tanto, se denominan no permisivas. En células no permisivas el SV40 produce transformación celular, aunque con una frecuencia muy baja (7-9).

Los papilomavirus, poliomavirus y SV40 se conocen como papovavirus. Su DNA es una molecular circular de pequeño tamaño.

Otros virus con capacidad oncogénica incluyen: i) Adenovirus, que infectan las vías aéreas y pueden producir tumores cuando infectan células de hámster, ii) Herpesvirus, que producen distintos tumores en células humanas, iii) Virus de Epstein Barr (EBV), que puede producir linfomas de Burkitt o carcinomas nasofaríngeos. En comparación con los papovavirus, estos tres últimos son de gran tamaño.

Integración de los virus en genoma de la célula huésped

Varias líneas de evidencia mostraron que los virus tumorales debían permanecer activos en las células tumorales para mantener el fenotipo transformado. La inactivación del virus producía una vuelta al estado celular normal.

Distintos virus usan distintos mecanismos para mantenerse en las células tumorales división tras división. Algunos, como el EBV o los HPV se integran, pasando a ser una parte más del genoma celular. La práctica totalidad de tumores de cérvix son producidos por HPVs, que integran la parte de su genoma necesaria para la transformación celular (los oncogenes E6 y E7) (10).

Los herpesvirus usan dos estrategias para perpetuar su genoma en las células tumorales. Algunos, como el herpesvirus humano-6 (HHV-6) se integran en las regiones teloméricas de los cromosomas, que están transcripcionalmente silenciadas, haciendo que el virus pueda permanecer latente durante largos periodos de tiempo. Otros, como el herpesvirus que produce el sarcoma de Kaposi (HHV-8), se replican de manera episomal, es decir, extracromosómica, pero son capaces de unirse a los cromosomas de manera transitoria para asegurar su replicación.

Si bien la integración de virus DNA resolvía cómo pueden permanecer en las células tumorales, generaba un problema aparentemente insoluble. ¿Cómo permanecían los virus RNA como el Rous Sarcoma Virus? La solución de este problema llevó a uno de los descubrimientos más sorprendentes en biología: la retrotranscripción. Howard Temin y David Baltimore mostraron que los virus RNA copian su genoma a DNA de doble

cadena, que se integra en el genoma de la célula huésped. La retrotranscripción violaba el dogma propuesto por Francis Crick según el cual el flujo de la información biológica sigue el sentido DNA-RNA-Proteína. En realidad, la retrotranscripción es un paso obligatorio en el ciclo vital de los retrovirus; así se llaman los virus RNA que sufren este proceso. En contraste, la integración de los virus DNA, es un evento muy infrecuente (< de 1 en 1.000 infecciones).

Identificación del primero de una larga lista de oncogenes

El Rous Sarcoma Virus, como la mayoría de retrovirus, poseen un genoma reducido (~10 kb). En él están codificados los genes necesarios para su retrotranscripción e integración, así como las proteínas que forman parte de su cápside. Esta simplicidad los hizo herramientas muy útiles en la identificación de los elementos necesarios para la transformación celular. Mediante la comparación de variantes virales capaces de replicarse, pero no transformar, con variantes capaces de transformar, pero no replicarse, se llegó a la conclusión de que un único gen, al que se denominó src, era el responsable de la transformación celular.

Caracterizando el oncogén src, en 1974 Harold Varmus y Michael Bishop, trabajando en la Universidad de California en San Francisco, obtuvieron un resultado totalmente inesperado (11-13). Encontraron copias de src en células que no habían sido transformadas por Rous Sarcoma Virus. En realidad, src es un gen presente en células totalmente normales que fue secuestrado por el virus tumoral Rous Sarcoma Virus. Este resultado fue una auténtica revolución y llevó a varias conclusiones que revolucionaron la manera de pensar sobre el cáncer, algunas de las cuales se detallan a continuación:

- La versión celular de src, conocida como c-src debía jugar un papel en la homeostasis de las células sanas.
- Una forma ancestral del Rous Sarcoma Virus adquirió el src tras infectar una célula normal. En realidad, existe el ALV (el virus de la leucosis aviar) que es infectivo, pero no tumoral y tiene los mismos genes que el Rous Sarcoma Virus, excepto src.
- La identificación de c-y v-src abrió la posibilidad de que en el genoma normal existieran numerosos proto-oncogenes que pudieran haber sido co-optados por otros retrovirus tumorales.
- Un único oncogén, v-src era suficientemente pleiotrópico como para modificar las 20-30 características que diferencia una célula normal de una tumoral.

El descubrimiento de src inició una carrera en la identificación de oncogenes portados por retrovirus, lo que llevó a la caracterización de oncogenes involucrados en la patogénia de numerosos tumores. Estos son dos ejemplos:

- El virus de la mielomatosis aviar, que produce transformación de las células de la médula mediante el oncogén v-myc. En este caso el virus original no tumoral también fue el AVL.
- Los virus de sarcoma Harvey y Kirsten, que llevaron a la identificación de los oncogenes H-Ras y K-Ras.

En la actualidad la lista de oncogenes asociados a retrovirus excede las dos docenas (14).

Conclusión

A pesar de que los virus causan sólo un 10-15% de los cánceres, los avances en la comprensión de esta enfermedad se deben, en gran medida, a la investigación que se realizó durante el siglo pasado sobre los virus tumorales. Por ejemplo, los oncogenes se descubrieron gracias a las investigaciones realizadas con el virus del sarcoma de Rous.

Pregunta: ¿En el momento actual, qué proporción de los tumores malignos en general tienen una causalidad probada o probable en una infección viral?

En términos estimativos se acepta que uno de cada seis tumores en el Mundo se encuentra asociado de manera probable o probada a una infección. Es importante destacar que en las series publicadas al respecto las fuentes de información y los criterios de detección de agentes infecciosos son heterogéneos y ello condiciona la aproximación fidedigna al tema.

La “International Agency for Research on Cancer” (IARC) de Lyon (15) a través de Grupo de Epidemiología e Infecciones ha realizado contribuciones relevantes que fundamentan parte del conocimiento actual en este ámbito. En un estudio de Plummer et al (16), publicado con datos de 2012, se estableció que de los 14 millones de casos nuevos anuales de cáncer, 2,2 millones (15,4%) se atribuyeron a infecciones. Excluyendo a una bacteria (*Helicobacter pylori* con 770 000 casos), que resultó predominante, los otros cuatro agentes infecciosos más importantes en todo el Mundo fueron el HPV (640 000), el Virus de la Hepatitis B (HBV, 420 000), el Virus de la Hepatitis C (HCV, 170 000) y el EBV (120.000). Además, en África subsahariana el Sarcoma de Kaposi (originado por el HHV-8) se erigió como el segundo mayor contribuyente a la carga de cáncer. En 2008 se produjeron 7,5 millones de fallecimientos por este tipo de tumores. Las dos terceras partes de estas muertes acontecen en países pobres. A ellos cabe añadir el papel de determinados retrovirus vinculados a capacidades oncogénicas como el HTLV-1 y los Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV) (17).

Parece oportuno destacar que el protagonismo de los virus como agentes etiológicos de tumores está condicionado por su prevalencia, por sus métodos de detección y por la estimación del riesgo atribuible en poblaciones expuestas. Resulta crítica la precisión de la medición de la exposición, ya que ésta garantiza que los diferentes métodos para calcular el riesgo atribuible oferten resultados compatibles con la realidad. La experiencia del grupo “Global burden of cancers attributable to liver flukes” demuestra que las infecciones capaces de transformarse en cancerígenas han demostrado que los biomarcadores que son sensibles y capaces de distinguir las infecciones de alto riesgo de las de bajo riesgo resultan esenciales para dilucidar la verdadera fuerza de su protagonismo en el cáncer (18, 19).

Ahondando en las contribuciones al respecto, en nuestro entorno, parece oportuno aludir a una evaluación de la carga del cáncer en Francia en 2015 atribuible a agentes infecciosos (20). Los autores realizan una revisión sistemática de series representativas sobre la prevalencia de agentes infecciosos en los principales tipos de cáncer asociados. Para ello rastrearon en PubMed estudios originales publicados hasta septiembre de 2016 y realizaron un metanálisis de efectos aleatorios. Los datos de incidencia de cáncer se obtuvieron de la Red Francesa de Registros de Cáncer, permitiendo el cálculo de estimaciones de incidencia nacional de acuerdo con métodos validados. De los 352.000 casos nuevos de cáncer en Francia en 2015, 14.336 (4,1% de todos los casos nuevos de cáncer) fueron atribuibles a agentes infecciosos. La mayor contribución por agentes infecciosos la representaron los

HPV y el *Helicobacter pylori*, responsables de 6.333 y 4.406 casos nuevos de tumores (1,8 y 1,3% de todos los casos nuevos de cáncer) respectivamente.

Un aspecto adicional que avala la robustez de las contribuciones reside en que para la estimación de tumores atribuibles a la infección se utilizaron tres grupos principales de agentes infecciosos y las modalidades de cáncer. En primer término, sitios de cáncer donde se supone que los agentes infecciosos contribuyen con casi el 100% de todos los casos (cáncer de cérvix debido al HPV de alto riesgo). En segundo lugar, sitios de cáncer atribuibles a la infección cada vez que se detecta el agente infeccioso en el tejido tumoral utilizando métodos de detección sensibles y validados (cáncer de cavidad oral, orofaríngeo, anal, laríngeo, vulvar, vaginal y de pene debido a HPV de alto riesgo; cáncer de nasofaringe, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin debido a EBV y –aunque se trata de una infección bacteriana- linfoma MALT gástrico debido a *H. pylori*). En tercera instancia casos de cáncer donde los agentes infecciosos aumentan el riesgo de desarrollar un tumor, pero no son responsables de todos los nuevos casos de cáncer, incluso cuando se detecta la presencia de anticuerpos frente al agente infeccioso en el suero.

La proporción de nuevos casos de cáncer en Francia asociados con agentes infecciosos es comparable a la de países de altos ingresos (21, 22). Las estimaciones de este estudio son en conjunto ligeramente más altas (4,1%) que las de los análisis específicos para el Reino Unido (21) y Australia (22) en 2010, donde la categorización por sexos mostró que el 2,5 y el 2,4% de todos los casos nuevos de cáncer entre los hombres eran atribuibles a agentes infecciosos en ambos países respectivamente, y 3,5 y 3,7% de todos los casos nuevos de cáncer entre las mujeres eran también atribuibles a agentes infecciosos. Estas diferencias con estudios anteriores se deben, en parte, a las diferencias en el riesgo de infección entre áreas, así como a las diferencias en lo que se considera el estándar de oro para medir la prevalencia de infección en asociación con cánceres específicos (23).

Existen importantes diferencias mundiales, en función de sus condiciones sanitarias y socioculturales, de cómo estas infecciones son responsables de la génesis tumoral. Así, en Australia y Nueva Zelanda el origen infeccioso de un cáncer está en el 3,3% de los casos frente a un 32,7% en el África Subsahariana (24). Mejorar la calidad y cantidad del conocimiento parece esencial para priorizar los programas preventivos y reducir la carga de enfermedad.

Conclusión

Se estima que uno de cada seis tumores en el Mundo se encuentra asociado de manera probable o probada a una infección. El protagonismo de los virus como agentes etiológicos de tumores está condicionado por su prevalencia, por sus métodos de detección y por la estimación del riesgo atribuible en poblaciones expuestas. Los agentes más relevantes son HPV, HBV, HCV, EBV y en función de la zona HHV-8, HTLV-1 y los Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

Pregunta: ¿Cuáles son los tumores con etiología viral más claramente demostrada?

Las infecciones por ciertos microorganismos (virus, bacterias y parásitos) son factores de riesgo para desarrollar determinados cánceres. Según la última actualización de la monografía sobre agentes biológicos asociados a cáncer de la IARC, se clasificaron como cancerígenos (grupo 1) los siguientes microorganismos (ver tabla 1).

Tabla 1. Agentes infecciosos asociados a cáncer. Adaptada de Monograph 100. Review IARC; *The Lancet Oncology*. 2009

Grupo 1. Agente	Cánceres con suficiente evidencia de asociación en humanos	Cánceres con evidencia limitada de asociación en humanos	Mecanística
Virus Epstein-Barr (EBV)	Cáncer nasofaringe, linfoma Hodgkin, linfoma de Burkitt	Carcinoma gástrico, carcinoma linfocitoma-like	Proliferación celular, inhibición apoptosis, inestabilidad genómica, migración celular
Virus Hepatitis B (HBV)	Cáncer hepático	Linfoma no-Hodgkin, colangiocarcinoma	Inflamación, cirrosis hepática, hepatitis crónica
Virus Hepatitis C (HCV)	Cáncer hepático, linfoma no-Hodgkin	Colangiocarcinoma	Inflamación, cirrosis hepática, fibrosis hepática
Herpesvirus asociado con el sarcoma de Kaposi (HHV-8)	Sarcoma de Kaposi, linfoma primario de cavidades	Enfermedad de Castleman	Proliferación celular, inhibición apoptosis, inestabilidad genómica, migración celular
Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV)	Sarcoma de Kaposi, linfoma Hodgkin, linfoma no-Hodgkin, cáncer de cérvix, ano, conjuntiva	Cáncer de vulva, vagina, pene, hepático, de piel no melanoma	Inmunosupresión (mecanismo indirecto)
Virus del Papiloma Humano de alto riesgo (HPV)	Carcinoma de cérvix, vulva, vagina, pene, ano, orofaringe, cavidad oral y laringe	-	Immortalización, inestabilidad genómica, inhibición de la respuesta de la reparación de ADN, actividad anti-apoptótica
Virus linfotrópico humano de células T (HTLV)	Leucemia y linfoma de células T en adultos	-	Immortalización y transformación de células T
<i>Helicobacter pylori</i>	Carcinoma gástrico	-	Inflamación, estrés oxidativo, proliferación celular y expresión de genes alterada, mutación, metilación
<i>Clonorchis sinensis</i>	Colangiocarcinoma	-	Inflamación, estrés oxidativo, proliferación celular
<i>Opisthorchis viverrini</i>	Colangiocarcinoma	-	Inflamación, estrés oxidativo, proliferación celular
<i>Schistosoma haematobium</i>	Cáncer de vejiga urinaria	-	Inflamación, estrés oxidativo, proliferación celular

En 2016, se publicó la estimación de la carga de cánceres asociados a agentes infecciosos (17). En esta estimación se calcularon el número de casos nuevos diagnosticados en 2012 atribuidos a las infecciones previamente descritas en la tabla por país, gracias a la combinación de las tasas de incidencia de los diferentes cánceres con las estimaciones de las fracciones atribuibles de los diferentes agentes infecciosos. Las fracciones atribuibles para cada infección se calculan con la prevalencia de la infección en los casos de cáncer y el riesgo relativo. Estas fracciones atribuibles son muy variables según agente infeccioso y país. De 14 millones de nuevos casos de cáncer diagnosticados en 2012, según GLOBOCAN 2012, 2,2 millones (15%) fueron atribuibles a infecciones. Este porcentaje varía mucho según región, desde 5% en USA, Canadá, Australia y algunos países de Europa, a más del 50% en algunos países de África Sub-Sahariana. Los agentes infecciosos más importantes fueron *Helicobacter pylori* (770 000 casos), HPV (640 000 casos), HBV (420,000 casos), HCV (170 000 casos) y EBV (120,000 casos). Para muchas de estas infecciones-cánceres existen estrategias preventivas claramente efectivas como vacunas y programas de detección precoz. Para reducir la incidencia de estos cánceres asociados a infecciones se deben establecer programas de vacunación y de detección precoz con tratamiento.

Conclusión

El 15% de los cánceres están asociados a un agente causal infeccioso. Los agentes virales más importantes en función de número de casos nuevos de cáncer diagnosticados son Virus Papiloma Humano, Virus Hepatitis B, Virus Hepatitis C y Virus Epstein-Barr.

Existen grandes diferencias de incidencia en estos tumores según regiones geográficas y desarrollo socioeconómico.

Las vacunas y los programas de detección precoz podrían reducir drásticamente la incidencia de cáncer asociado a virus, como en el caso del HPV y los virus de las hepatitis B y C.

Pregunta: ¿Es posible entender, a grandes rasgos, la patogenia de la oncogénesis mediada por virus? ¿Cuáles son los principios de causalidad de Bradford Hill?

Como se ha descrito anteriormente, los virus pueden transformar células normales en tumorales mediante la activación de oncogenes. En algunos casos como el Rous Sarcoma Virus el propio virus contiene el oncogén. En otros, como el EBV, el virus provoca la proliferación de células linfoides que eventualmente remodelan su genoma de modo que la expresión del oncogén c-Myc pasa a ser aberrantemente alta. Los HPV integran trozos de su genoma al azar en las células. Cuando dichos trozos incluyen los oncogenes E6 y E7, transforman las células, como pasa en la inmensa mayoría de los tumores de cérvix y algunos orofaríngeos (2-4, 7, 14, 25-31).

En 1965, Sir Austin Bradford Hill (1) enumeró nueve principios que deben evidenciarse epidemiológicamente para establecer una relación causal entre un hecho y el efecto observado. Los principios de causalidad de Bradford Hill se han usado con frecuencia en investigación en salud pública. Ninguno de los principios prueba una relación causal *per se*, cuantos más principios se cumplan más se fortalece la noción de una relación causal. De especial relevancia fue la aplicación de los principios de Bradford Hill en la demostración de la relación causal entre el consumo de tabaco y el cáncer.

A continuación, se enumera la lista de principios y cómo evidencian la relación causa-efecto entre el HPV y los tumores orofaríngeos (10), propuesta recientemente:

1. El poder de la asociación. Aunque una asociación pequeña no significa que no haya efecto causal, una asociación mayor la hace más plausible. Por ejemplo, el riesgo de sufrir un cáncer oral de células escamosas es 2.8 veces mayor en pacientes infectados con ciertas cepas de HPV.
2. Consistencia. Si los hallazgos de diferentes observadores en diferentes poblaciones son consistentes, la probabilidad de causalidad aumenta. Diferentes estudios independientes, llevados a cabo en poblaciones totalmente distintas llegaron a la misma Conclusión sobre la relación entre el HPV y los cánceres orales.
3. Especificidad. El HPV se asocia a los cánceres orofaríngeos, dónde se han identificado las infecciones por HPV.
4. Temporalidad. El efecto tiene que ocurrir tras la causa. Las infecciones por HPV precede al desarrollo de los tumores orofaríngeos. Es más, cuánto más tiempo ha durado la infección mayor es el riesgo de contraer cáncer.
5. Gradación biológica. Una mayor exposición debería conducir a un efecto más acusado, aunque a veces la mera existencia del factor puede desencadenar el efecto. En el caso de las infecciones por HPV la gradación es difícil de establecer.
6. Plausibilidad. Un mecanismo que explique cómo la causa puede generar el posible efecto es de gran utilidad, aunque depende de nuestro estado de conocimiento. El hecho de que el HPV contenga oncogenes, cuyo mecanismo de acción está muy bien caracterizado, aumenta las posibilidades de una relación causal.
7. Coherencia. La coherencia entre las observaciones epidemiológicas y los hallazgos en el laboratorio aumentan la posibilidad de causalidad. Los oncogenes del HPV pueden transformar células en el laboratorio.
8. Evidencia experimental. Está muy relacionado con el punto anterior. Existe amplia evidencia experimental de la capacidad del HPV de dirigir la transformación maligna en diversos modelos experimentales.
9. Analogía. Que el efecto se observe en situaciones análogas. Ciertas variantes oncogénicas del HPV, como el HPV16 tienen una clara relación causal con el cáncer oral, mientras que variantes muy poco tumorigénicas son difíciles de encontrar en este tipo de tumores.

Conclusión

Los principios de Bradford Hill son una herramienta ampliamente utilizada para establecer una relación causal entre un evento y una enfermedad. Algunos virus tumorales como el Virus del Papiloma Humano cumplen estos criterios por lo que se consideran el agente causante de los carcinomas de cérvix y, más recientemente, de carcinomas orofaríngeos.

Pregunta: ¿Cómo podría resumirse en cifras la implicación de HPV en tumores genitales?

HPV es uno de los principales agentes causales de cáncer ya que está implicado en el 4.5% (640,000 casos) de todos los nuevos casos de cáncer que se producen al año en el mundo (8.6% mujeres; 0.9% hombres). Se estima que en 2012 causó más de la mitad de todos los cánceres atribuibles a infecciones en mujeres (570,000 casos) (32). La inmensa mayoría de las neoplasias relacionadas con el HPV se desarrollan en el tracto ano-genital (fundamentalmente cáncer de cérvix y con menor frecuencia cáncer de vagina, vulva y ano).

El cáncer de cuello uterino es el cuarto cáncer más frecuente entre las mujeres y la cuarta causa de muerte por cáncer en todo el mundo (el segundo en mujeres de 15 a 44 años). En 2012 el número de nuevos casos se estimó en 528,000 y el número de muertes en 266,000 (33). Más del 84% de los casos se diagnostican en países en vías de desarrollo. La tasa de incidencia estandarizada por edad es de 14.0 casos y la tasa de mortalidad de 6.8 muertes por 100,000 mujeres/año, con grandes variaciones entre regiones geográficas y países, especialmente dependiendo la implantación más o menos extensa del cribado.

El resto de los cánceres anogenitales que afectan tanto a mujeres como hombres presentan una menor incidencia. A nivel mundial, se diagnostican 115,000 casos, de los cuales 68,500 son atribuibles al HPV. En los hombres, se diagnostican 30,000 casos (17,000 en el ano y 13,000 en el pene) y en las mujeres 38,500 casos (18,000 en el ano, 8500 en la vulva y 12,000 en la vagina) (32). Tanto en el pene como en la vulva existe una clara distinción entre los tumores basaloide o “warty” claramente relacionados causalmente con el HPV y los tumores queratinizantes que se observan en edades más avanzadas y no están relacionados con HPV. Además, también en estas localizaciones es más difícil establecer en qué casos el HPV es el factor atribuible. En este sentido, la mayoría de los estudios aceptan además de la detección de DNA-HPV en el tumor, otros marcadores de actividad transformante como la presencia de RNAm E6 o E7 o p16. En base a estos datos, se estima que los casos atribuibles al HPV son, aproximadamente, el 88% del cáncer anal, el 51% del cáncer de pene, el 78% del cáncer vaginal, y entre el 15% y el 48% del cáncer de vulva (17).

Recientemente se han publicado datos sobre la carga de la enfermedad neoplásica relacionada con HPV en 32 países de Europa correspondientes al 2015. El número de nuevos casos anuales estimado es para el cáncer de cérvix de 34.939 casos, para el conjunto de 31 países (asumiendo que prácticamente el HPV es responsable del 100% de los casos). En el cáncer de vulva se estiman 9.776 casos (1.554 si tenemos en cuenta una fracción atribuible al HPV del 15,8%). Para el cáncer de vagina se estiman 2.224 casos (1.562 si tenemos en cuenta la fracción atribuible al HPV del 70,2%). En el cáncer anal de 4.663 casos (2.801 con una fracción atribuible al HPV del 87,1%). Finalmente, para el cáncer de pene 4.231 casos (1.227 casos con una fracción atribuible al HPV del 20,9%) (34).

A pesar de que las lesiones premalignas anogenitales son muchísimo más frecuentes que el cáncer, su falta de registro comporta una gran dificultad a la hora de estimar su prevalencia. Un análisis reciente aporta datos sobre Europa referidos a 2015. Se estima que anualmente se diagnostican entre 263.227 y 503.010 casos de neoplasia cervical intraepitelial (CIN) grado 2+; 1.549 casos en mujeres y 1.097 casos en hombres de neoplasia anal intraepitelial (AIN) grado 2/3, entre 13.997 y 27.773 casos de neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) grado 2 y 3, y entre 2.596 y 4.751 casos de neoplasia intraepitelial vaginal (VaIN) grado 2 y 3.

Es indispensable disponer de datos de incidencia de cáncer de alta calidad. Dicha información actualmente sólo está disponible para una pequeña fracción de la población mundial. La ausencia de esta información puede conducir a una interpretación errónea de la carga de enfermedad real, así como a un posible retraso o descuido en la aplicación de medidas preventivas o bien una imposibilidad de evaluar dichas medidas.

Conclusión

La carga de enfermedad neoplásica y pre-neoplásica relacionada con HPV es muy elevada, afectando especialmente a las mujeres.

En Europa, a pesar de que la mayoría de los países tienen programas de cribado del cáncer de cérvix, las neoplasias relacionadas con HPV suponen anualmente más de 53.000 casos y las lesiones precancerosas aproximadamente entre 680.000 y 844.000 casos.

Los cánceres relacionados con HPV, a pesar de la disponibilidad de múltiples estrategias preventivas, siguen siendo una causa principal de morbimortalidad en muchas partes del mundo particularmente en los países menos desarrollados. Una fracción muy elevada de dichas neoplasias es prevenible con el cribado y detección de lesiones precursoras y con las vacunas actualmente existentes.

Pregunta: ¿Cuál sería el impacto de HPV como agente causal de tumores extragenitales?

Más allá de las localizaciones anogenitales, el VPH se asocia al cáncer de cabeza y cuello. El término "cáncer de cabeza y cuello" se ha adoptado ampliamente en la literatura reciente, para incluir las lesiones en varios sitios anatómicos: el labio, la cavidad oral, la nariz y los senos paranasales, la nasofaringe, la orofaringe, la hipofaringe y la laringe(35). El VPH se asocia predominantemente al cáncer de orofaringe y dentro de este al cáncer de amígdala.

Los factores de riesgo clásicos del cáncer de cabeza y cuello son el consumo de tabaco y alcohol, pero en las últimas décadas se ha visto un incremento de la proporción de casos de cáncer de orofaringe asociado al VPH. Este incremento puede deberse a cambios en el comportamiento sexual, así como a una disminución de la prevalencia de tabaquismo.

Anualmente se diagnostican 24000 casos nuevos de cáncer de orofaringe asociados al VPH en varones y 5500 en mujeres [de Martel et al.]. Globalmente la proporción de casos asociados al VPH en el cáncer de orofaringe es del 30% (y de amígdala alrededor del 50%) con una gran diferencia según países-regiones, siendo de más del 80% en países como USA o el Norte de Europa, y por debajo de 10% en países de África u otras regiones [Plummer M. et al.]. El HPV 16 es el tipo más prevalente que se encuentra en más del 80% de los tumores HPV positivos. Cabe destacar que los casos de cáncer de orofaringe VPH-relacionados son diferentes a los no relacionados tanto en las características epidemiológicas como clínicas y moleculares. Los pacientes con tumores positivos HPV16 parecen tener una mejor supervivencia global y específica de la enfermedad, en comparación con el grupo negativo. El papiloma laríngeo de células escamosas y la papilomatosis respiratoria recurrente son tumores bien establecidos inducidos por el HPV, principalmente 6 y 11.

Conclusión

El HPV causa una alta proporción de los cánceres de cabeza y cuello, muy particularmente de los de orofaringe y dentro de la orofaringe especialmente los de amígdala.

Pregunta: ¿Es posible dimensionar el impacto de los virus de la hepatitis B y C en la incidencia de tumores hepáticos?

Dentro de la historia natural de la hepatitis crónica de origen viral la secuencia hepatitis crónica-cirrosis-cáncer es bien conocida desde hace décadas. Este dato incontrovertible permite plantear diferentes interrogantes de gran relevancia, como por ejemplo determinar si es posible conocer el impacto epidemiológico de esta asociación.

La pregunta no es sencilla; a diferencia de la relación unidireccional y casi lineal entre otro tipo de infecciones virales y el desarrollo de cáncer, la capacidad oncogénica de los virus hepatotópicos está modulada por diferentes factores que se exponen a continuación

i) La cirrosis es un elemento oncogénico “per se”

Un dato diferencial y característico de la hepatocarcinoma es que en más del 85 % de los casos asienta sobre un hígado afecto de cirrosis. Llamativamente, es frecuente encontrar hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis de causa no viral (como por ejemplo el alcoholismo y muy especialmente la enfermedad hepática grasa metabólica). Este hecho, además de influir de forma marcada en la estrategia de tratamiento, indica que los mecanismos asociados al desarrollo de cirrosis (inflamación, angiogénesis, fibrogénesis, etc.) generan un microambiente con potencial oncogénico propio independiente de la infección viral en sí misma

ii) Cada virus posee un potencial oncogénico propio

Independientemente de la historia natural relativamente similar de las hepatitis crónicas asociadas al virus B y al virus C, ambos virus son muy diferentes en lo que respecta a su propio carácter (virus DNA o RNA), a su ciclo replicativo (con o sin integración en el genoma de la célula anfitriona) o los diferentes grados de producción de necrosis, estrés oxidativo, expresión de proteínas virales etc. Además, la relación entre la intensidad de la replicación viral y el riesgo de cáncer es claramente diferente; mientras que es clara en el virus B, no existe en el caso del virus C (37, 38). Finalmente, la posibilidad de cáncer hepático en pacientes sin cirrosis es marcadamente más frecuente en pacientes con hepatitis B, especialmente en Asia.

iii) Existen diferencias geográficas notables

La contribución de los diferentes factores de riesgo vinculados al desarrollo de hepatocarcinoma tiene claras diferencias geográficas que se relacionan con la/s causas más frecuentes de cirrosis en cada zona. Así, la incidencia de hepatocarcinoma en Europa está mayoritariamente asociada a pacientes con cirrosis por virus C, mientras que en Asia esta asociación es con el virus B (tabla 2).

iv) La infección viral crónica se asocia a otras condiciones de riesgo

Es bien conocido que la progresión de la enfermedad hepática crónica se ve afectada por diferentes factores presentes con frecuencia en pacientes con hepatopatía crónica de origen viral como, por ejemplo, el consumo de alcohol, la presencia de síndrome metabólico o el consumo de tabaco. Debe señalarse que todos ellos son cofactores bien conocidos

implicados en el desarrollo de cáncer. Por tanto, la contribución precisa de cada uno de los factores implicados (virales y no virales) en el desarrollo de neoplasias hepáticas es difícil de delimitar(39).

En cualquier caso, es indudable que tanto por mecanismos directos como indirectos (a través como se ha mencionado de la presencia de cirrosis) la asociación entre virus hepatotropos y cáncer hepático es de una relevancia incuestionable, siendo responsable posiblemente de más del 60 % de los tumores hepáticos primarios.

Tabla 2: Incidencia de hepatocarcinoma en diferentes áreas geográficas y factores de riesgo

ÁREA GEOGRÁFICA	INCIDENCIA AJUSTADA /100.000 habitantes		FACTORES DE RIESGO			
	Hombre	Mujer	HCV (%)	HBV (%)	Alcohol (%)	Otros (%)
Europa	6,7	2,3	60-70	10-15	20	10
Europa del Sur	10,5	3,3				
Europa del Norte	4,1	1,8				
América Norte	6,8	2,3	50-60	20	20	10 (NASH)
Asia y África	21,6	8,2	20	70	10	10 (Aflatox)
China	23	9,6				
Japón	20,5	7,8	70	10-20	10	10
África	1,6	5,3				
Mundial	16	6	31	54	15	¿?

Conclusión

Los virus de la Hepatitis B y C tienen un poder oncogénico indiscutible, pero su papel relativo es difícil de precisar al unirse otros elementos oncogénicos independientes como la propia cirrosis, el hígado graso, el alcohol o el tabaco.

Pregunta: ¿Qué ha supuesto el HTLV-I y el HIV como agentes causales directos o indirectos de cáncer?

El HTLV-1 y el HIV son dos virus descritos por primera vez en los años 80 del siglo pasado e implicados de forma directa o indirecta en la oncogénesis humana. Ambos comparten las vías de transmisión (leche materna, relaciones sexuales, productos sanguíneos), la integración de su genoma en la célula T y un prolongado periodo de latencia, más acusado en el HTLV-1, entre la infección y el desarrollo de la enfermedad.

Human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)

El HTLV-1 infecta a 10-20 millones de personas en el mundo y su distribución geográfica fundamental es Japón, Caribe, Sudamérica y África subsahariana. Sólo el 5% de las personas infectadas desarrollan enfermedad y los 2 cuadros que origina son la leucemia-linfoma de células T del adulto (LTA) y la mielopatía asociada al HTLV-1 o paraparesia espástica tropical (40).

Las personas con serología positiva frente al HTLV-1 tienen un riesgo del 2-5% de desarrollar LTA a lo largo de su vida. El riesgo es mayor en varones y típicamente aparece 4-5 décadas después de la infección en los sujetos que la adquieren en la infancia ocurriendo raramente en los que se infectan en la edad adulta (41).

El genoma del HTLV-1 está compuesto por una sola cadena de RNA que se integra en la célula. Tras ello, expresa 2 proteínas oncogénicas: la proteína transactivadora (Tax) y la proteína HBZ. Ambas proteínas, Tax y HBZ, están específica y directamente implicadas en la oncogénesis siendo Tax la iniciadora de la génesis tumoral y HBZ la encargada del mantenimiento (41).

La LTA se caracteriza por una proliferación clonal de células T CD4+ con el HTLV-1 integrado. Estas células, morfológicamente, tienen un núcleo dentado con cromatina densa y citoplasma basófilo (flower-like). Existen 4 formas clínicas cuyas características se resumen en la tabla 3. El tratamiento es poco eficaz en cualquiera de los estadios y, aunque en los casos agresivos hay respuesta inicial con quimioterapia, se producen recaídas precoces con evolución fatal en cortos periodos de tiempo. En algunos pacientes se ha utilizado la combinación de AZT con interferón con resultados variables.

Tabla 3: Clasificación de Shimoyama (42, 43)

Subtipo	Afectación	Células leucémicas	Hipercalcemia	LDH	Supervivencia
Leucemia aguda (60%)	Linfadenopatía Extranodal Visceromegalias	Si	Si	Elevada	6 meses
Linfoma (20%)	Linfadenopatía Extranodal Visceromegalias	No (< 1%)	Si	Elevada	10 meses
Crónica (15%)	Piel, hígado, bazo pulmón, linfadenopatía	Ocasionalmente	No	< 2,5	24 meses
Indolente (5%)	Piel, pulmón	Ocasionalmente (>5%)	No	< 1,5	Años

Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)

El origen de las enfermedades tumorales en los pacientes con infección por el HIV es multifactorial, siendo los factores más importantes el propio HIV, la inmunodepresión, la coinfección con virus oncogénicos y la mayor supervivencia debida al uso de tratamiento

antirretroviral (TAR). El HIV es una condición necesaria, pero no suficiente, ya que estrictamente no se considera un virus oncogénico. Sin embargo, se han encontrado fragmentos de su genoma en algunos pacientes con LNH, y el gen *tat* parece estar implicado en el crecimiento de las células del Sarcoma de Kaposi. Por todo ello, se considera un agente imprescindible, pero no el único para el desarrollo de los tumores que aparecen en estos pacientes (44).

La inmunodepresión y la viremia del HIV no controlada aumentan el riesgo de desarrollar neoplasias, de tal forma que una carga viral indetectable y unos linfocitos CD4+ >500 por mm³ son factores que protegen del desarrollo de algunos tumores lo que explica por qué con el uso de TAR se ha observado una disminución de los tumores diagnósticos de sida (TDS). Por otro lado, de forma paradójica, se observa un aumento en los tumores no diagnósticos de sida (TNDS) debido, en parte, a la mayor supervivencia de los pacientes como consecuencia del uso de TAR, que prolonga la vida sin restaurar completamente la función inmune. Todo ello condiciona una mayor exposición a carcinógenos ambientales (tabaco, luz ultravioleta), una mayor posibilidad de sobreinfección por virus oncogénicos y un aumento de las posibilidades de aparecer mutaciones genéticas en pacientes con historia familiar de cáncer dando lugar a la aparición de neoplasias que en otras épocas no se desarrollaban por mortalidad precoz de los pacientes (Figura 1) (44, 45).

Otro punto importante es que la presencia del HIV origina un estímulo persistente de los linfocitos B, lo que altera la inmunidad antitumoral, facilita la expresión de genes oncogénicos y permite la sobreinfección por virus con capacidad oncogénica, como el EBV, el HVH-8, el HBV, el HCV o el HPV. Todos los TDS está asociados a enfermedades virales, así como los más frecuentes dentro de los TNDS exceptuando el carcinoma pulmonar directamente relacionado con el hábito tabáquico (Figura 2) (45)

En la tabla 4 se establecen las diferencias y similitudes entre el HTLV-1 y el HIV.

Figura 1. Efectos del TAR sobre la inmunidad que condicionan la aparición de neoplasias en los pacientes HIV+ en tratamiento.

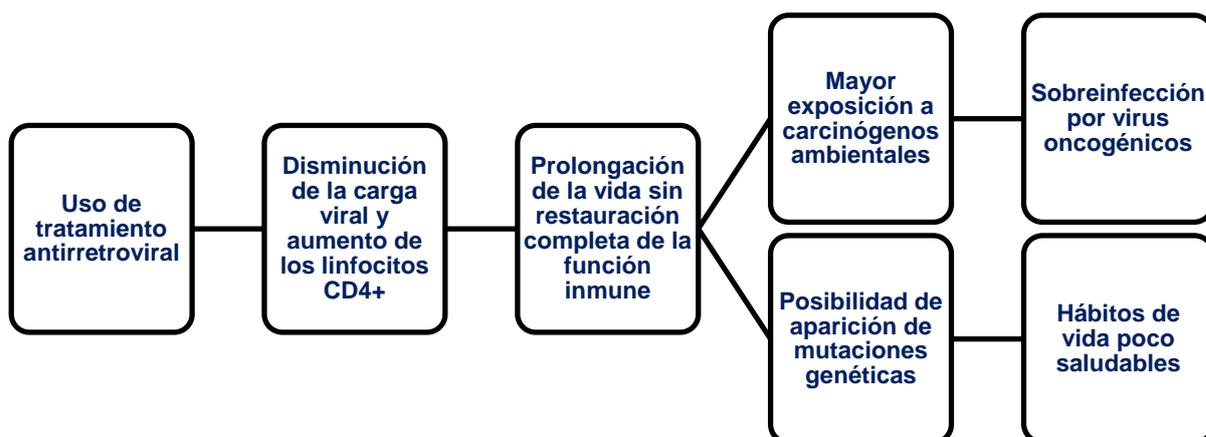


Figura 2: Clasificación de los tumores que aparecen en los pacientes HIV+.

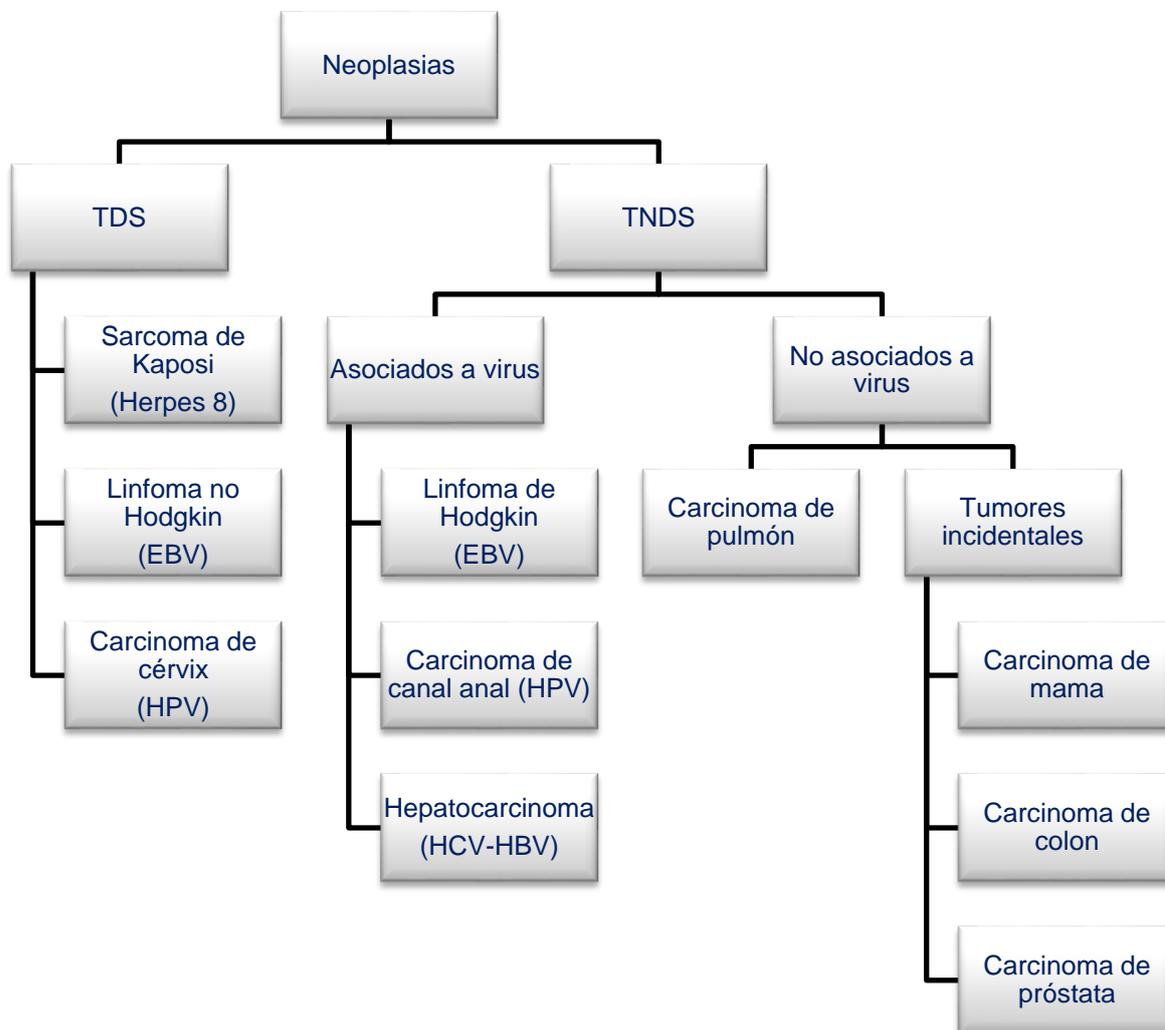


Tabla 4: Diferencias y similitudes entre el HTLV-1 y el HIV

	HTLV-1	HIV
Clasificación	Retrovirus	Retrovirus
Célula diana	Linfocitos CD4+	Linfocitos CD4+
Mecanismo de acción	Proliferación y transformación de células T	Muerte de células T
Integración en el genoma	Si	Si
Vías de contagio	Sexual Lactancia materna	Sexual Lactancia materna

	Transfusión	Transfusión
Latencia	Si	Si
Oncogénesis	Directa	Indirecta
Neoplasia asociada	Leucemia linfoma de células T de adulto	Relación con TDS y TNDS

Conclusión

Ambos virus, HTLV-I y HIV comparten las vías de transmisión, infectan los linfocitos T CD4+ y están implicados en la oncogénesis humana. El HTLV-I de forma directa, originando la Leucemia-Linfoma de células T y el HIV favoreciendo la aparición de Tumores, tanto diagnósticos como no diagnósticos de Sida.

Pregunta: ¿Qué proporción de los pacientes HIV que fallecen lo hacen por una neoplasia asociada al HIV?

Desde la introducción del TAR en 1996, la mortalidad en las personas que viven con el HIV (PVHIV) ha disminuido de forma significativa (Figura 1) de tal forma que en el año 2016 fallecieron 498 personas mientras que en los años iniciales de la epidemia las cifras fueron mucho más elevadas alcanzando en 1995 los 5.857 fallecimientos. Sin embargo, la reconstitución inmune generalmente no es completa, por lo que los pacientes están expuestos a los efectos de la inflamación crónica y la activación inmune persistente. Ambos procesos favorecen la aparición de las llamadas enfermedades no sida, abreviadas como ENOS, cuya importancia ha aumentado de forma progresiva en los últimos años y son una de las principales causas de morbi-mortalidad en las PVHIV. En este amplio grupo de enfermedades se incluyen la mayoría de las comorbilidades, que en algunos casos llegan a ser más importantes que la propia infección por HIV. Destacan, entre otros procesos, la patología cardiovascular, la enfermedad renal, la osteoporosis y las fracturas óseas, el deterioro neurocognitivo y la patología tumoral.

Las neoplasias malignas son una de las principales causas de hospitalización y muerte en las PVHIV como consecuencia del uso del TAR y la disminución de las infecciones oportunistas. En la actualidad puede diagnosticarse un cáncer en el 25-40% de los pacientes y, mientras que en las épocas previas al TAR sólo el 10% de las muertes eran de origen tumoral, ahora lo son hasta el 30%. En nuestro medio, según datos de la cohorte CORIS, las neoplasias fueron la causa más frecuente de muerte por ENOS entre 2004 y 2015. En este mismo estudio es importante reseñar que el 38,2% de los tumores diagnosticados fueron tumores diagnósticos de sida (TDS) y el 61,8% tumores no diagnósticos de sida (TNDS) (46).

En el Congreso de la EACS se comunicaron los resultados obtenidos de revisar las neoplasias diagnosticadas desde 1986 hasta 2018 en un centro español (47). Sufrieron al menos una neoplasia, 643 de 5,411 pacientes (12%). Los TNDS aumentaron a lo largo del tiempo con descenso del cociente TDS/TNDS (Figura 3). Murieron por progresión tumoral 101 pacientes (15,9%) con mayor mortalidad entre TNDS 25,3% vs TDS 10,6% ($p < 0,001$). La mortalidad más elevada se vio en tumores de páncreas (90%), pulmón (68%) y colon (69%).

Otro grupo español (48) analizó la mortalidad en 157 PVHIV encontrando que 56 muertes estuvieron relacionadas directamente con el sida y de ellas 13 (23,2%) fueron debidas a un TDS. En la misma serie otras 86 muertes se produjeron por procesos no relacionados con el sida y 14 (16,4%) fueron como consecuencia de un TNDS. Por tanto, la mortalidad global debida a una neoplasia en esta serie fue del 17%.

En otras series fuera de nuestro ámbito, los resultados son similares. Así, Engels et al (49) encontraron que aproximadamente el 10% de las muertes en PVHIV que recibían TAR durante el periodo de 1995 a 2009 fueron debidas a una neoplasia con incremento progresivo a lo largo del tiempo. Una gran proporción de las muertes fueron debidas a linfomas no Hodgkin, cáncer de pulmón y hepatocarcinoma. Al igual que en nuestro medio, se observa que las muertes debidas a TNDS aumentan en importancia a la vez que se observa un descenso en el número de muertes debidas al propio sida.

Todos estos estudios ponen de manifiesto un descenso de la mortalidad por enfermedades indicadoras de sida y un predominio de las muertes por ENOS en los últimos años, siendo las neoplasias una de las causas más frecuentes en todas las series, aunque los pacientes estén en TAR y suprimidos virológicamente.

En la tabla 1 vemos reflejada la importancia de la muerte de origen tumoral en las PVHIV en otras series diferentes a las descritas en el texto.

Figura 3: evolución de la mortalidad en las personas que viven con HIV en España desde 1991 hasta 2016 (datos tomados del Instituto Nacional de Estadística)

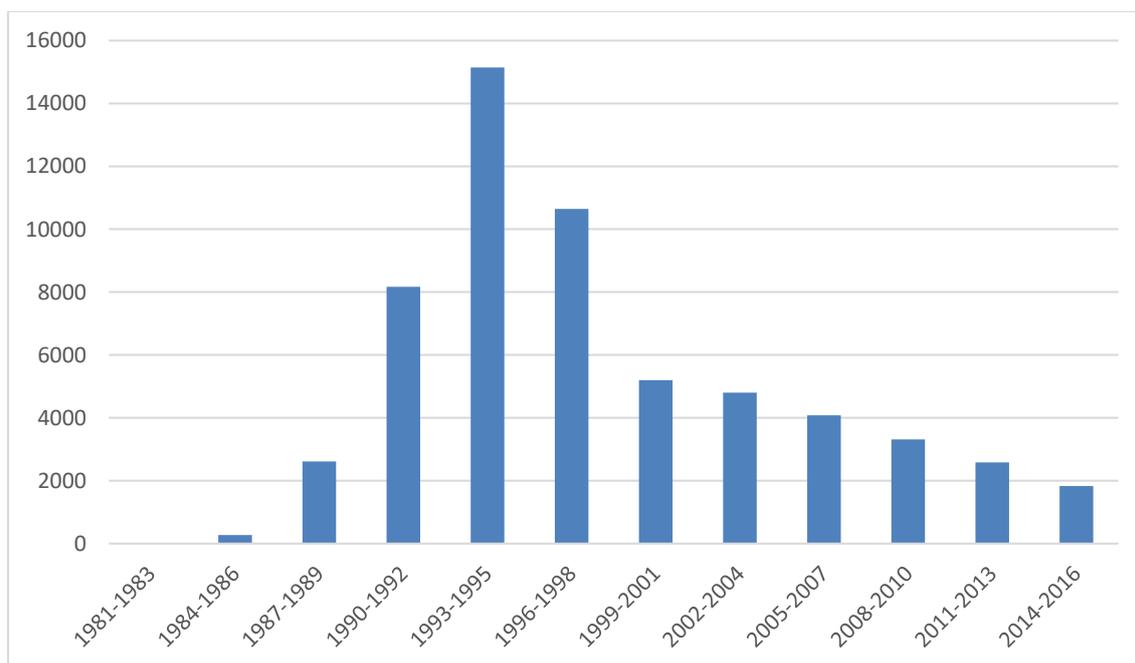


Figura 4: cambios temporales observados en el cociente TDS/TNDS

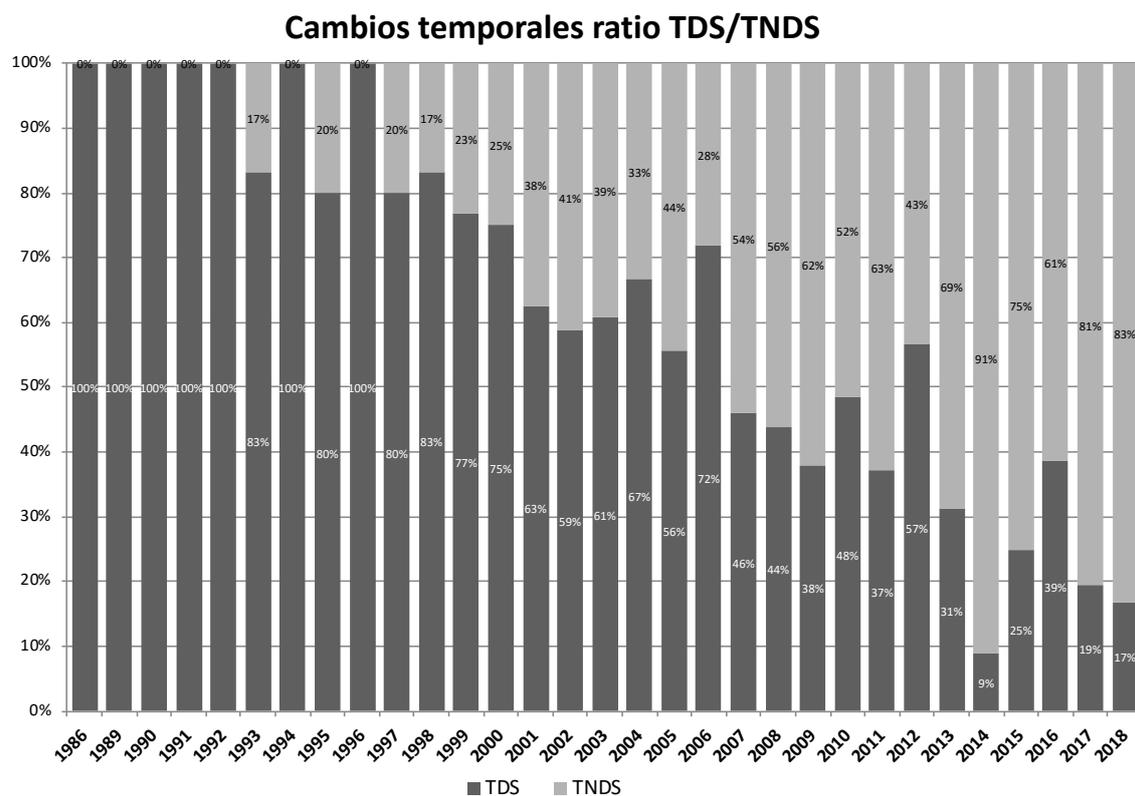


Tabla 5: mortalidad de origen tumoral en diferentes series de personas que viven con HIV

Autor	Estudio	Años	Resultados
Gotti et al (50)	Análisis de supervivencia	1998-2012	Se diagnosticaron 866 tumores entre 13.388 pacientes: - 435 TDS (51%) - 431 TNDS 49%) 40% muertos por causa tumoral al final del análisis
Trepka et al (51)	Mortalidad	2000-2014	Seguimiento de 89.171 PVHIV Fallecieron por un cáncer - 419 mujeres (8,2%) - 1062 hombres (9,1%)
Cevallos et al (52)	Mortalidad	2007-2014	Fallecieron 1999 pacientes (11,7%) - 336 por TNDS (16,8%) - 115 por TDS (5,8%)
Croxford et al (53)	Mortalidad	2016	Hubo 206 muertes entre 38.700 pacientes Los TNDS produjeron 40 muertes (19,4%)

Conclusión

Las neoplasias no diagnósticas de SIDA son una de las causas más frecuentes de muerte en pacientes infectados por HIV pese a que los enfermos reciban tratamiento antirretroviral efectivo.

Pregunta: ¿Cuál es la implicación en la causalidad del cáncer de los Herpesvirus?

El grupo de virus herpes humanos (HHV) incluye los virus herpes simple (HSV) 1 y 2, el virus varicela zoster (VZV), Citomegalovirus (CMV), Epstein Barr Virus (EBV), HHV-6, 7 y 8. En general, se caracterizan por producir primoinfección a edades tempranas de la vida y establecer posteriormente latencia en diferentes tejidos, desde los cuales son capaces de reactivarse, produciendo nuevamente manifestaciones clínicas. En la tabla 6 hemos resumido sus manifestaciones clínicas más frecuentes, incluyendo los procesos tumorales con los que se les ha relacionado.

La implicación en procesos tumorales está bien establecida para EBV y para HHV-8, y a ellos dedicaremos la mayor parte de nuestra revisión (54) (55) (56). El resto de los virus herpes no se consideran directamente causantes de ningún tipo de cáncer, aunque se discute su papel como cofactores. Por ejemplo, hay algunos datos que sugieren que el HSV-2 puede incrementar el riesgo de cáncer cervical después de la infección por HPV y que puede desempeñar un papel en la génesis tumoral del carcinoma ovárico seroso y en algunos tumores de próstata (57). Se han buscado también asociaciones entre HHV6 y diferentes tumores, que por el momento no se han confirmado.

Nos centraremos en la **implicación del EBV en el desarrollo de procesos tumorales**. El EBV es el agente primario de la mononucleosis infecciosa, establece latencia asintóticamente en prácticamente la totalidad de los adultos, en los linfocitos B, los linfocitos T, las células epiteliales y los miocitos y no suele causar un efecto citopático. Sin embargo, muestra clara capacidad de transformar las células y está asociado con el desarrollo de linfomas de células B, linfomas de células T, linfomas de Hodgkin y carcinomas nasofaríngeos y otros carcinomas de cabeza y cuello (58). En los receptores de trasplante, produce un trastorno linfoproliferativo (PTLD, por sus siglas en inglés de posttransplant lymphoproliferative disorder) que puede ser muy agresivo (59).

- El **linfoma de Burkitt** (LB), es la neoplasia maligna infantil más común en África ecuatorial (8-10 casos/10 (58) anualmente) y afecta característicamente a la mandíbula. La relación entre LB y EBV es prácticamente del 100% en los casos endémicos, del 10-80% en los esporádicos y del 30-40% de los relacionados con el HIV. Las células suelen expresar EBNA y CD20. Se considera que la malaria puede ser también un cofactor en la producción de este tumor, aunque no está claro el mecanismo (inmunosupresión de células T específicas, incremento de la carga viral de EBV, o favorecer la reactivación del virus en linfocitos B, entre otras teorías).
- El **carcinoma nasofaríngeo** es un tumor poco frecuente en la mayor parte del mundo, salvo en el sur de China, donde es uno de los cánceres más comunes(60). A diferencia del linfoma de Burkitt, el EBV está presente en todas las células de carcinoma nasofaríngeo anaplásico, tanto en zonas de alta como de baja incidencia (61). Sin embargo, son necesarios otros cofactores (exposición a carcinógenos ambientales en la comida, alteraciones genéticas, etc.), ya que la seroprevalencia de infección por EBV es mucho más elevada que la incidencia del tumor. Las células del carcinoma nasofaríngeo

expresan proteínas latentes del EBV, incluyendo EBNA-1 y dos proteínas de membrana, LMP-1 y LMP-2, junto con el fragmento BamHI-A del genoma del EBV.

- Los pacientes HIV + tienen una incidencia de **linfoma** 60-100 veces superior a lo esperado y el 70% de ellos se asocian a infección por el EBV, generalmente de origen monoclonal. La profunda inmunosupresión de estos pacientes facilita el fracaso del control del EBV por disminución de los linfocitos citotóxicos específicos. Los **linfomas no Hodgkin** del paciente HIV+ afectan con frecuencia el SNC. En los linfomas de células B, las proteínas codificadas por EBV promueven la immortalización celular y su proliferación mediante la estimulación de la vía NF-κB y el aumento de la expresión de genes antiapoptóticos. En niños HIV +, la infección por EBV se ha relacionado con el desarrollo de **tumores de músculo liso** (leiomiomas y leiomiomasarcomas). El linfoma no Hodgkin más frecuentemente relacionado con el EBV es el difuso de células grandes.
- Ya en los años 80 se demostró que el genoma de EBV se encuentra en más del 50% de los **linfomas Hodgkin**, incluyendo las células de Reed-Sternberg (62). También se demuestra en los pacientes con síndrome hemofagocítico inducido por el LH. La proporción de LH con EBV es aún mucho mayor en niños menores de 10 años. Los dos marcadores más frecuentes en los LH son EBER-1 y la proteína de membrana de latencia (LMP) (54).
- La infección por EBV también se relaciona con **linfomas de células T**, incluyendo formas fulminantes de linfoma de células T después de infección EBV aguda. En el contexto de los linfomas T/NK maduros, con la posible excepción del linfoma extraganglionar de células NK/T, el papel desempeñado por la infección por EBV es aún más complejo que en los linfomas B y excede la intención de esta revisión. Se ha propuesto que el tipo de célula infectada, la carga viral de EBV en plasma y el grado de replicación linfática viral tienen valor pronóstico en los linfomas de células T/NK.
- Otro linfoma asociado a la infección por EBV es el **Linfoma angiocéntrico nasal** que es endémico en Asia, América Central y del Sur. Este tumor afecta al tabique nasal, paladar, tracto gastrointestinal y, menos frecuentemente, la piel, testículos y nervios periféricos. Se detecta EBV prácticamente en todas las células neoplásicas que son probablemente derivadas de células NK (63).
- El PTLD está asociado en la mayoría de los casos con EBV. El término incluye un continuo de anomalías que van desde la proliferación benigna de células B policlonales hasta el linfoma maligno de células B. En estos desordenes el virus induce directamente la transformación celular células *naive* o de células de memoria maduras. La frecuencia del PTLD se relaciona con la inmunosupresión postrasplante y es más frecuente en receptores EBV negativos que desarrollan infección primaria, y por lo tanto en niños trasplantados. La recuperación de la inmunidad T o la administración de células T específicas (inmunidad adoptiva) harán regresar la enfermedad.
- Otras entidades relacionadas con este virus son la **linfocitosis hemofagocítica**, la **granulomatosis linfomatosa** o la **enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X**.

El tratamiento de todos estos tumores no incluye la administración de antivirales dado que las células no están en ciclo lítico, lo que es preciso para que el Aciclovir sea eficaz. Se está

estudiando la utilidad de la terapia celular con linfocitos T citotóxicos específicos frente a EBV y la de rituximab.

Tabla 6. Taxonomía de los Virus Herpes humanos y enfermedades que producen

Subfamilia	Especie	Enfermedades relacionadas (en negrita las enfermedades tumorales)
<i>Alfa-herpesvirinae</i>	Herpes simplex VHS-Tipo 1 VHS-Tipo 2 Varicella-Zoster	Herpes labial Estomatitis herpética, encefalitis Herpes genital, encefalitis Varicela Herpes Zoster
<i>Beta-herpesvirinae</i>	Citomegalovirus Herpesvirus 6 Herpesvirus 7	Neumonía, hepatitis, síndrome viral, etc. Exantema súbito
<i>Gamma-herpesvirinae</i>	Epstein Barr Herpesvirus 8	Mononucleosis infecciosa, Linfoma de Burkitt, Carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Hodgkin, PTLD, linfoma B difuso de células grandes, linfoma T angioinmunoblástico, linfoma T NK nasal, linfoma plasmablástico, ... Sarcoma de Kaposi Enfermedad de Castleman Linfoma de cavidades

Conclusión

Entre los virus herpes la asociación con el desarrollo de neoplasias está bien establecida para EBV y HHV-8. El EBV es capaz de promover la transformación tumoral de múltiples células y se relaciona, entre otros, con linfomas de células B, incluyendo linfomas tipo Hodgkin y no Hodgkin, linfomas de células T, carcinomas nasofaríngeos, otros carcinomas de cabeza y cuello y con el trastorno linfoproliferativo postrasplante.

Pregunta: ¿Cuál es la relación entre Sarcoma de Kaposi y Virus Herpes?

El sarcoma de Kaposi (SK) es un tumor angioproliferativo y uno de los ejemplos más claros de tumor que precisa de la infección por un virus y que es además modulado por el estado de inmunodepresión del paciente. La patogénesis del tumor requiere la infección por el virus del herpes humano 8 (HHV-8), también llamado virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi (VHSC)(64). Debe su nombre a Moritz Kaposi, un dermatólogo húngaro que describió la entidad por primera vez en 1872.

Antes de describir brevemente algunas de las características del SK, es preciso comentar que el HHV8 causa también de otros dos tumores: **el linfoma de cavidades o linfoma de derrame primario (PEL por sus siglas en inglés) y la enfermedad de Castleman**. El linfoma de cavidades es un linfoma no-Hodgkin de células B que tiene preferencia por los espacios peritoneal, pleural y pericárdico. La enfermedad de Castleman es también un trastorno linfoproliferativo, muy poco frecuente, que cursa con fiebre, esplenomegalia, hepatomegalia y linfadenopatías, y que puede afectar tanto a pacientes HIV negativos como positivos.

El SK se caracteriza por la proliferación de vasos (angiogénesis), acompañada de inflamación y de proliferación de células endoteliales fusiformes (*spindle cells*). HHV-8 infecta las células y los productos génicos del virus influyen tanto en la regulación del ciclo celular, como en el control de la apoptosis. La infección induce una proliferación desordenada de las células que en su mayoría no expresan un ciclo lítico, sino de infección latente. Además, se interrumpe la función de los genes supresores de tumores y se evita el reconocimiento por parte del sistema inmunológico del huésped, favoreciendo así el crecimiento del tumor. Al realizar una PCR en la biopsia es posible amplificar secuencias del DNA viral y también identificar, mediante inmunohistoquímica, antígeno viral latente en las células fusiformes (proteínas de membrana).

Se reconocen **4 tipos de SK** en función del tipo de los pacientes afectados: 1) SK clásico o esporádico, que corresponde a la forma descrita originalmente por Kaposi y que es extraordinariamente infrecuente (0,03% anual entre varones seropositivos mayores de 50 años del área mediterránea). Suele presentarse en varones mayores de 50-60 años y afecta sobre todo a población del área Mediterránea (Cerdeña, Sicilia, etc.) o con ascendencia judía; 2) SK endémico prevalente en África subsahariana antes de la epidemia del SIDA. Afecta a niños y adultos y se cree que la exposición continuada a cierto tipo de terrenos facilita la aparición de la enfermedad; 3) SK iatrogénico, asociado al uso de inmunosupresores y que se describe sobre todo en receptores de trasplante de órgano sólido; 4) finalmente, SK asociado al SIDA (SK epidémico) (65). Con el mejor control de la epidemia del SIDA la incidencia en los EEUU ha descendido de unas tasas que llegaron a 47 casos por año por cada millón de personas. Desde entonces, el sarcoma de Kaposi se ha vuelto menos común, produciendo alrededor de 6 casos por millón de personas cada año. Los diferentes aspectos epidemiológicos y clínicos de estos cuatro tipos se resumen en la tabla 7.

La infección por el virus HHV8 es una condición necesaria para el desarrollo del SK, pero no suficiente, ya que para su aparición se precisan otros cofactores como predisposición genética (forma esporádica), y sobre todo inmunosupresión, bien iatrogénica (trasplante de órgano) o debida a la infección por HIV. Así la prevalencia de la seropositividad en la población es mucho más elevada que la del sarcoma de Kaposi.

La **presentación clínica** más habitual del SK, sobre todo en las fases iniciales del tumor, son las lesiones **en piel y en mucosas**. Se caracteriza por la aparición de lesiones violáceas sobre elevadas que afectan fundamentalmente las extremidades inferiores, la cara (especialmente la nariz), la mucosa oral y los genitales. Pueden acompañarse de importante edema, reflejo de la obstrucción vascular por linfadenopatías o de la acción de las citoquinas que participan en la patogénesis del tumor. Las lesiones orales aparecen en un tercio de los pacientes y afectan sobre todo a las encías y al paladar y pueden interferir con la nutrición y con el habla. Es importante recordar que el SK puede tener también **manifestaciones extracutáneas**, fundamentalmente en estadios avanzados, afectando sobre todo el tracto gastrointestinal y el respiratorio. La afectación del sistema gastrointestinal es ahora menos frecuente. Su diagnóstico es difícil en ausencia de lesiones cutáneas concomitantes. Las manifestaciones clínicas del SK gastrointestinal incluyen pérdida de peso, dolor abdominal, náuseas y vómitos, sangrado gastrointestinal, malabsorción, obstrucción intestinal y diarrea. En cuanto a la afección pulmonar puede aparecer con hallazgos radiológicos muy variables, incluyendo nódulos, únicos o múltiples, infiltrados intersticiales o alveolares, derrame pleural, adenopatías o nódulos solitarios. El diagnóstico se basa en el aspecto característico de las lesiones en la endoscopia o en la broncoscopia y se confirma mediante la biopsia.

La incidencia de SK en **trasplantados de órgano sólido** es del 0-5-1% y representa aproximadamente el 6% de los tumores postrasplante, excluyendo el cáncer de piel. Esta incidencia es muy superior a la de la población general y se justifica por la inmunosupresión crónica que precisan los pacientes trasplantados. Aunque el SK se describe sobre todo en pacientes seropositivos, la primoinfección después del trasplante ha demostrado ser el factor de riesgo más importante en nuestro medio (66). Dicha primoinfección puede adquirirse a través del órgano trasplantado, o a través de la administración de hemoderivados u otras vías. Aproximadamente la mitad de los SK diagnosticados en los pacientes trasplantados responden tan sólo reduciendo la inmunosupresión, o cambiándola por sirolimus (rapamicina) que tiene efectos antitumorales y anti antiangiogénicos (67).

En el paciente con infección por el HIV, el SK ha sido descrito en todos los grupos de riesgo, aunque con una incidencia superior entre hombres homosexuales o bisexuales, en relación a una mayor tasa de seropositividad entre estos pacientes (cerca al 40%) (68). Las tasas de SK alcanzaban en algunos estudios el 18%-50% a los 10 años del diagnóstico de infección por HIV, si la cifra de CD4 era <200 células/mm³ (69). Sin embargo, y a pesar de que la tasa de infección por HHV-8 no ha cambiado, el tratamiento antirretroviral, temprano y eficaz, ha reducido significativamente la frecuencia de este tumor. El índice estandarizado de incidencia (SIR) para el sarcoma de Kaposi en comparación con la población general era 22.100, y disminuyó a 3,640 con el uso generalizado del tratamiento antirretroviral (70).

Algunos pacientes HIV + con sarcoma de Kaposi presentan un **síndrome inflamatorio sistémico por liberación de citoquinas** (KICS) que cursa con fiebre, manifestaciones gastrointestinales, respiratorias y neurológicas y que se asocia a una carga tumoral de KSHV elevada.

El **tratamiento** del SK depende de la extensión del tumor y de su localización y sintomatología. Al igual que lo comentado en los receptores de TOS, los pacientes HIV positivos pueden responder a la recuperación inmunológica derivada del inicio de terapia antirretroviral de alta eficacia (TAR), aunque otros pueden precisar además quimioterapia local o sistémica. Se ha observado también que el SK es menos frecuente en pacientes que

han recibido ganciclovir o foscarnet, demostrando la relativa sensibilidad del virus a estos antivirales. La supervivencia relativa a los cinco años es superior al 75%.

Tabla 7.- Clasificación de los diferentes Sarcomas de Kaposi

Tipo	Grupos de riesgo	Afectación cutánea	Afectación profunda (visceral)	Evolución
CLASICO (Esporádico)	Hombre/Mujer 3:1 Edad>60 Origen mediterráneo, Europa central o del Este u Oriente medio	MMII distal	Raramente	Normalmente indolente Raro rápidamente progresivo
ENDÉMICO (África)	Hombres adultos; niños de ambos sexos. África Ecuatorial	Similar al clásico (a veces más agresivo, con linfedema en adultos)	Niños: ganglios y órganos profundos. Adultos: más raro	Indolente o localmente invasivo en adultos. Agresivo en niños
YATROGÉNICO Inmunosupresión	IS exógena, st TOS Edad >50 Ciclosporina A	MMII distal o diseminado	Frecuente	Puede desaparecer al modificar IS. Puede ser agresivo
Relacionado con el SIDA	HSH en países desarrollados África hombres y mujeres heterosexuales	Localizado o diseminado	Frecuente si mal control HIV	Agresivo o indolente. Puede desaparecer con el control del HIV

HSH: hombres que tienen sexo con hombres; IS; inmunosupresión; TOS: trasplante de órgano sólido

Conclusión

El Sarcoma de Kaposi es un tumor que requiere como causa necesaria, pero no suficiente, la infección previa por el Herpes Virus Humano tipo 8. El desarrollo tumoral requiere de factores asociados que pueden ser genéticos o debidos a

inmunosupresión. Existe en cuatro versiones clínicas: Sarcoma de Kaposi Clásico, Endémico, latrogénico o asociado al HIV.

Pregunta: ¿Tienen microorganismos distintos a los virus algún papel oncogénico?

Los virus son ciertamente los agentes infecciosos más oncogénicos. Sin embargo, hay otros microorganismos no virales claramente relacionados. Una bacteria: *Helicobacter pylori*; y tres parásitos (los llamados “duelas hepáticas orientales”): *Schistosoma haematobium*, *Clonorchis sinensis* y *Opisthorchis viverrini*,” están clasificados dentro del grupo I de carcinógenos por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer

Bacterias relacionadas con el cáncer

- *Helicobacter pylori* es un bacilo helicoidal que habita exclusivamente en el epitelio gástrico humano. La infección por *H. pylori* puede producir inflamación de la mucosa gástrica que puede progresar, llevando a la gastritis, a la úlcera péptica y al linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT). Por su forma de espiral puede «atornillarse» literalmente por sí misma para colonizar el epitelio estomacal, además de contar con la ureasa que le permite neutralizar su entorno ácido. La bacteria genera radicales libres, inyecta una citotoxina conocida como CagA que altera la estructura de las células del revestimiento del estómago y genera niveles localmente altos de moléculas señalizadoras de inflamación, tales como TNF-alfa o interleucina 6 que podrían inducir la mutación de las células epiteliales del estómago. *Tropheryma whipplei*, otra bacteria del tubo digestivo causante de la enfermedad de Whipple podría estar asociada de manera similar a neoplasias.

Salmonella typhi ha sido relacionada con tumores hepatobiliares y de vesícula(71, 72) y - *Chlamydia pneumoniae* (73) y *Mycobacterium tuberculosis* (71, 72) han sido relacionadas con el cáncer de pulmón.

La osteomielitis bacteriana crónica (74, 75) y la hidradenitis supurativa se asocian con el carcinoma de células escamosas de la piel (71, 72).

Parásitos relacionados con el cáncer

Millones de personas en el mundo, especialmente los moradores de los trópicos sufren alguna enfermedad parasitaria. El papel oncogénico de ciertos parásitos se conoce desde hace muchas décadas. Tres parásitos, helmintos trematodos, causan tumores urinarios o hepatobiliares(76, 77):

- *Schistosoma haematobium* es muy prevalente en África subsahariana y es una de las principales causas de carcinoma de vejiga urinaria. La enfermedad se adquiere tras contacto de la piel con agua dulce infectada de larvas. Los adultos parasitan los plexos venosos urinarios y los huevos se expulsan con la orina tras atravesar la pared de la vejiga, causando hematuria, fibrosis y calcificaciones. En la pared de la vejiga se forman granulomas que evolucionan a nódulos o masas que se ulceran, degenerando tanto en tumores benignos como malignos. Además, las lesiones vesicales podrían aumentar la exposición del epitelio a sustancias carcinogénicas. *Schistosoma japonicum* quizás pudiera ser oncogénico y producir cáncer colo-rectal (78).

- *Clonorchis sinensis* es muy prevalente en el Sudeste de Asia (China, Tailandia, Corea, Vietnam, Laos y Camboya) y *Opisthorchis viverrini* (se encuentra también en Rusia), en menor medida, causan colangiocarcinoma (79, 80). La enfermedad se adquiere con la

ingesta de pescado crudo de agua dulce. Los adultos parasitan las vías biliares y ocasionalmente la vesícula biliar y el conducto pancreático, donde causan colangitis y colecistitis pudiendo llegar a producir cirrosis. En infecciones masivas y crónicas la inflamación, la descamación, la metaplasia y la fibrosis ductal pueden degenerar en colangiocarcinoma y carcinoma hepático, especialmente en pacientes expuestos a agentes carcinogénicos como las nitrosaminas. *Opisthorchis felinus* quizás pudiera ser igualmente oncogénico.

- Otros parásitos podrían tener un papel oncogénico putativo o indirecto. No está del todo aclarada la asociación entre *Plasmodium falciparum* y el virus de *Epstein-Barr* en la oncogénesis del linfoma de Burkitt en África. *Toxoplasma gondii* ha sido detectado en algunos pacientes con linfoma intraocular. *Strongyloides stercoralis* podría estar asociado con el linfoma gástrico y con el adenocarcinoma de colon.

- Una nueva forma de neoplasia asociada a un parásito, concretamente *Hymenolepis nana*, ha sido descrita en 2015 en un paciente inmunodeprimido: la transformación del parásito en un tumor que posteriormente se disemina(81). Es el primer y único caso conocido en que una persona sufre cáncer originado en un parásito (las células cancerosas no eran humanas sino parasitarias).

¿Pero, como puede un parásito causar cáncer? De forma constante, los helmintos adultos se están moviendo, excavando, depositando huevos que secretan proteínas tóxicas, mientras que el hospedador intenta librarse de ellos, lo que induce una inflamación crónica que con el tiempo puede degenerar en metaplasia.

Sin embargo, algunos parásitos podrían ser protectores en la génesis tumoral, induciendo fenómenos de apoptosis e inhibiendo las señales de la regulación inflamatoria y la angiogénesis. Ciertas proteínas excretadas por *Fasciola hepática*, *Echinococcus granulosus*, *Trichinella spiralis*, *Toxoplasma gondii* y *Trypanosoma cruzi* son capaces de inhibir el crecimiento de células tumorales in vitro, y podrían ser utilizadas como terapia anticancerosa en un futuro.

Conclusión

Una bacteria, *Helicobacter pylori*, y tres parásitos: *Schistosoma haematobium*, *Clonorchis sinensis* y *Opisthorchis viverrini*, están clasificados dentro del grupo I de carcinógenos por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer. *Helicobacter pylori* está claramente asociado al cáncer gástrico y al linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT).

Algunos parásitos como *Schistosoma haematobium*, *Clonorchis sinensis* y *Opisthorchis viverrini* están clasificados por la OMS como agentes oncogénicos del grupo 1 (los de etiología demostrada). Otros parásitos tienen un papel menos definido como *Plasmodium falciparum*.

Una nueva y excepcional enfermedad tumoral humana ha sido descrita tras la transformación en tumor de *Hymenolepis nana*.

Pregunta: ¿Podrían resumirse los conceptos de Oncogen y Oncoproteínas? ¿Y el concepto de inestabilidad genómica?

Estudios realizados en sarcoma de pollo en la primera década del siglo XX sugerían que el origen de los tumores era viral. Por ejemplo, estudios pioneros de Peyton Rous mostraban

como al filtrar sarcoma de pollo pulverizado a través de un tamiz que no permitía pasar células, pero si virus, la inyección de dicho extracto transmitía el sarcoma al pollo receptor. A lo largo de prácticamente dos tercios del siglo esta teoría viral del origen del cáncer fue la principal fuerza motriz de la investigación oncológica y, de hecho, se encontraron un buen número de virus capaces de desencadenar procesos tumorales. Así, el oncólogo Ludwik Gross decía en 1970, *"El origen viral de la mayoría de los tumores malignos ha sido ya documentado más allá de cualquier duda razonable. Sería bastante difícil asumir una etiología fundamentalmente diferente para los tumores humanos"*(82). Sin embargo, algunas observaciones escapaban a este modelo. Por ejemplo, tratando de explicar la alta incidencia de tumores entre los mineros, el japonés Katsaburo Yamagiwa (83) observó que la exposición repetida de la piel al carbón inducía sarcomas en conejos. Esto sugería que el carbón debería tener algún agente químico que inducía un cambio en las células de la piel del animal, y que las hacía crecer sin control, pero ¿cómo?

La respuesta llegó finalmente en la década de los 80 del siglo XX con el descubrimiento de los **oncogenes**. El concepto de oncogenes deriva de la presencia de genes que se encuentran mutados en las células tumorales, y que son responsables de transformarlas en malignas. Estos genes cumplen funciones normales en la célula como estimular el crecimiento, aumentar la supervivencia o definir su identidad. Sin embargo, la presencia de ciertas mutaciones en los mismos hace que, una vez traducidos a proteína, estas presenten una capacidad alterada capaz de transformar a una célula normal en maligna. Los genes que, una vez mutados, originan los oncogenes son llamados **proto-oncogenes**, y las proteínas que se generan a partir de estos se llaman **oncoproteínas**. El descubrimiento del primer oncogén fue publicado en 1982 por 3 laboratorios independientes, los dirigidos por los doctores Robert Weinberg, Michael Wigler y el español Mariano Barbacid, (84) quienes fueron capaces de secuenciar oncogenes transformantes aislados de células de cáncer de vejiga (85).

El primer oncogén descubierto fue *RAS*, que hoy conocemos es una familia de genes cuya función es la de regular el crecimiento celular en respuesta a factores de crecimiento. Posteriormente se descubrieron muchos otros, casos notables como *MYC* o ciclina E (*CCNE*) que, como en el caso de *RAS*, controlan el crecimiento celular. Así, hoy en día sabemos que muchos de los oncogenes están relacionados con genes que controlan el crecimiento celular, de tal manera que las mutaciones oncogénicas promueven la proliferación sin control característica de los tumores. Si bien durante varias décadas se pensaba que la mayoría de los oncogenes estaban relacionados con la proliferación de las células o el incremento de su supervivencia, los estudios de secuenciación de genomas tumorales desvelaron no sin sorpresa que de hecho la clase de genes más representado entre los oncogenes son aquellos relacionados con la cromatina y la epigenética. Aunque aún no comprendemos completamente como en muchos casos estas alteraciones en genes relacionados con la epigenética pueden llegar a desencadenar procesos tumorales, la idea más aceptada es que estas mutaciones cambian la identidad de las células y generan estados indiferenciados. Esta célula indiferenciada, que ha perdido su identidad, es la que posteriormente -y gracias también a otras mutaciones que promueven su crecimiento- da origen a los tumores. Como es de esperar, las mutaciones oncogénicas son frecuentemente dianas de los tratamientos tumorales, y en la actualidad el desarrollo de fármacos que tienen como diana todo tipo de oncogenes, incluidos los asociados a la epigenética, es un campo muy activo dentro del desarrollo de fármacos y de nuevas terapias antitumorales.

Además de la presencia de oncogenes, otra característica presente en prácticamente la totalidad de las células tumorales es la de la inestabilidad genómica. Descrita por primera vez por Teodor Boveri en los albores del siglo XX (86), la inestabilidad genómica se define como la presencia de genomas con múltiples aberraciones cromosómicas en las células tumorales tales como: la ganancia o pérdida de cromosomas enteros, las translocaciones cromosómicas o la pérdida o duplicación de regiones de uno o varios cromosomas. La inestabilidad genómica tiene su origen en fallos en la replicación del DNA (87) o en la repartición de los cromosomas durante la mitosis, procesos que están frecuentemente comprometidos en las células tumorales. Además, recientemente se ha descubierto que los oncogenes también son fuente de inestabilidad genómica, ya que promueven una replicación anormal que deriva en daños en el DNA. Por fortuna, todas las células cuentan con mecanismos que suprimen la inestabilidad genómica y las células normales mantienen su genoma estable. El hecho de que la inestabilidad genómica sea una característica distintiva de las células tumorales ha abierto la puerta a estrategias antitumorales basadas en matar selectivamente células con inestabilidad genómica. Un ejemplo conocido es el de los inhibidores de las poly (ADP)-ribosil polymerasas (PARP) que se han mostrado eficaces en matar células tumorales con deficiencias en la reparación del DNA en tumores de mama, ovario y próstata (88). Otra alternativa que se está estudiando ahora en la clínica, y en la que nuestro laboratorio jugó un papel importante, es la de los inhibidores de la quinasa ATR, principal responsable del tipo de inestabilidad genómica iniciada por los oncogenes (89).

Conclusión

Tanto la presencia de oncogenes como la inestabilidad genómica son características propias de las células tumorales, que las distinguen de las normales, y que por lo tanto se están intentando explotar para el desarrollo de terapias capaces de matar selectivamente a las células cancerosas.

Pregunta: ¿Qué proporción de las muertes por cáncer causadas por virus podría ser evitable por vacunas ya existentes?

Las series de mortalidad por cáncer ofrecen una visión desigual entre las regiones del Mundo, debido a la multiplicidad de factores que intervienen en su génesis. Desde un enfoque global se estima alrededor de un millón y medio de muertes por cáncer se podrían evitar anualmente si se previnieran o se trataran las infecciones de base que propiciaron el desarrollo del tumor (90) (22) (17).

Una contribución pionera en este ámbito es la de Catherine de Martel et al (90) quienes publicaron en 2012 en *Lancet Oncology* su análisis de la incidencia de 27 tipos de cáncer en 184 países, describiendo que las dos terceras partes de estas muertes acontecen en países poco desarrollados. Estos autores han realizado un análisis para estimar la proporción de cánceres que podrían atribuirse globalmente a infecciones y han calculado, categorizando el Planeta en ocho regiones, la población que podría estar afectada por nuevos tumores y que podrían haberse prevenido con una intervención específica frente a la exposición. Señalan que, de los 12,7 millones de nuevos cánceres ocurridos en todo el mundo en 2008, en torno a 2 millones fueron atribuibles a infecciones y de ellos 1,6 millones (un 80%) se produjeron en países en vías de desarrollo. En el ámbito de la mortalidad de los 7,5 millones de muertes que ocurrieron en 2008 atribuibles a un proceso oncológico, se estima que 1,5 millones fueron debidas a infecciones potencialmente prevenibles y tratables. Cada hora se podrían evitar en una estimación ponderada al alza 172 fallecimientos a nivel mundial debidos a

tumores ocasionados por agentes infecciosos potencialmente evitables mediante inmunización.

Existe importantes contrastes entre diferentes zonas del planeta de cómo estas infecciones son responsables de la oncogénesis. Así, en Australia y Nueva Zelanda el origen infeccioso de un cáncer se identifica en el 3,3% de los casos frente a un 32,7% en el África Subsahariana. En las mujeres, el cáncer de cuello uterino representaba aproximadamente la mitad de la carga de cáncer relacionada con la infección; en los hombres, los cánceres de hígado y gástrico representaron más del 80%. Alrededor del 30% de los casos atribuibles a infecciones ocurren en personas menores de 50 años. En un ámbito más reducido nuestro grupo ha podido describir, en una serie de 190.203 muestras de frotis cervical recolectadas entre 2012 y 2014, en mujeres sometidas a cribado de Virus del Papiloma Humano (HPV) en Castilla y León que su prevalencia en mujeres extranjeras fue del 23,51%, significativamente mayor que en las mujeres españolas (9,6%; $p < 0,001$) y que la presencia de cambios morfológicos en las mujeres extranjeras también fue más elevada (91).

La aplicación de métodos preventivos de salud pública, que ya existen, como las vacunas (o los tratamientos antiinfecciosos en otro marco conceptual), podrían tener en un futuro un efecto importante en la carga mundial del cáncer. En el ámbito concreto de los agentes víricos es de destacar que frente a los HPV y al Virus de la Hepatitis B (HBV) disponemos de vacunas con efectividad probada (92) (93). "Incrementar la cobertura de vacunas debería ser una prioridad para los sistemas de salud en países con una alta carga de estas infecciones", tal y como afirma G Danaei (94) en un editorial que acompaña al estudio inicialmente comentado (90).

Una proporción considerable de casos de cáncer atribuibles a infecciones puede prevenirse mediante mejoras en los programas de vacunación y detección. La expansión de la vacunación (para HBV y HPV), los programas de detección y tratamiento (por ejemplo, para el Virus de la Hepatitis C -HCV-) podrían reducir en gran medida la mortalidad debida a los mismos.

Un aspecto adicional en los programas de vacunación es describir su aceptación por parte de la población, realizar estudios de evaluación económica que avalen su idoneidad y disponibilidad desde las perspectivas del financiador social, así como establecer la accesibilidad a los mismos.

En los países desarrollados en el contexto de los pacientes coinfectados por los Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV) se han establecido líneas de trabajo muy sugerentes a partir del propio grupo de Martel y Plummer (95). Estos autores indican que, si bien el HPV y los virus hepatotropos como HBV y HCV no representan un peso diferenciado en esta categoría de pacientes en los EEUU, sí lo constituyen el Hespervirus Humano 8 (HVH-8) a expensas de su implicación etiológica en el Sarcoma de Kaposi y el Virus de Epstein-Barr (EBV) por su relación causal con la patología linfoide. Sin duda la investigación aplicada en vacunas extensibles a la familia *Herpesviridae* representará un impulso decisivo de cara a minimizar su impacto en los pacientes coinfectados por HIV.

Conclusión

Las series de mortalidad por cáncer ofrecen una visión desigual entre las regiones del Mundo, debido a la multiplicidad de factores que intervienen en su génesis. Desde un enfoque global, en una estimación a la baja, alrededor de un millón y medio de muertes por cáncer (de ellas las dos terceras partes acontecidas en países poco

desarrollados) se podrían evitar cada año si se previnieran o se trataran las infecciones de base que propiciaron el desarrollo del tumor.

Pregunta: ¿Qué impacto en cifras ha tenido la vacunación frente a HPV en la reducción de cáncer genital femenino?

Las vacunas frente al virus del papiloma humano (HPV) inducen una elevada producción de anticuerpos capaces de neutralizar al virus e impedir la infección del tracto anogenital y, por tanto, el posible desarrollo de lesiones precancerosas y cáncer. Dada la historia natural de la infección, que requiere años o décadas desde el inicio hasta el desarrollo del cáncer, la protección frente a la infección persistente y las lesiones premalignas se considera un marcador subrogado de la protección frente al cáncer.

Tras más de 10 años desde la comercialización de las vacunas frente al HPV son múltiples los estudios que ofrecen datos sobre su efectividad (eficacia en la población general y en la vida real)(96-100). Constatar que en la población vacunada existe una reducción de la prevalencia de los genotipos vacunales o una reducción de la tasa de lesiones premalignas es sin ninguna duda indicativo de la protección frente al cáncer.

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis evalúa el impacto a nivel poblacional de la efectividad de las vacunas en el entorno del mundo real. Desde 2007 un total de 99 países y territorios iniciaron programas de vacunación. En 2016 la OMS amplió la recomendación a favor de promover la vacunación de múltiples cohortes de niñas frente a la vacunación de una sola cohorte. El análisis de 1.702 artículos potenciales permitió la inclusión final de 65 artículos llevados a cabo en 14 países con renta alta (23 artículos para evaluar la infección por HPV, 29 para las verrugas anogenitales y 13 para las lesiones de CIN2+). Este metaanálisis sobre más de 60 millones de individuos y 8 años de seguimiento tras la vacunación aporta evidencias convincentes sobre el impacto sustancial de los programas de vacunación en la reducción de la infección por HPV, y el diagnóstico de verrugas anogenitales y CIN2+ (101).

Concretamente, la prevalencia de HPV 16 y 18 disminuyó significativamente en un 83% (RR 0·17, IC 95% 0·11–0·25) entre las niñas de 13 a 19 años, y un 66% (RR 0·34, 95 % CI 0·23–0·49) entre mujeres de 20 a 24 años. Así mismo, la prevalencia de HPV 31, 33 y 45 disminuyó significativamente en un 54% (RR 0·46, IC 95% 0·33–0·66) entre las niñas de 13 a 19 años. Pasados 5–9 años tras la vacunación, el diagnóstico de lesiones CIN2+ disminuyó significativamente en un 51% (RR 0·49, IC 95% 0·42–0·58) entre las niñas de 15–19 años y en un 31% (RR 0·69, IC 95% 0·57–0·84) entre las mujeres de 20 a 24 años.

Este metaanálisis demuestra un impacto directo más acusado y más rápido, así como un efecto rebaño, en los países con altas coberturas y que incluyeron múltiples cohortes vacunales. Por tanto, estos datos procedentes del mundo real permiten confirmar que tanto la causa (infección por HPV de alto riesgo oncogénico) como la condición previa inmediata al cáncer (CIN2+) están disminuyendo significativamente entre las poblaciones vacunadas y por tanto la vacuna es eficaz en la prevención del cáncer de cérvix y otros cánceres relacionados con el HPV (101).

Otro estudio reciente en EE. UU evalúa el tipo de HPV presente en muestras de citología de mujeres con 20-29 años evaluadas en el Kaiser Permanente Northwest en 2007 y en dos periodos de la era de la vacuna: 2012-2013 y 2015-2016. La prevalencia de tipos de HPV vacunales pasó del 13,1% en 2007 al 2,9% en 2015–2016. Tras 9 a 10 años de la

introducción de la vacuna, la prevalencia de tipos vacunales de HPV disminuyó un 78% entre las personas de 20 a 24 años y un 38% en las de 25 a 29 años. Esta disminución se observó tanto en mujeres vacunadas como no vacunadas, lo que supone una evidencia tanto de la protección directa como de rebaño (102).

En esta misma línea, se han publicado datos de Escocia, procedentes de nueve cohortes de mujeres de 20 años para evaluar la efectividad de la vacuna bivalente en la prevención de lesiones precancerosas. El análisis confirma una reducción del 89% de CIN3+ prevalente; una reducción del 88% de CIN2+; y una reducción del 79% de CIN1 en las mujeres vacunadas nacidas en 1995 y 1996 en comparación con las mujeres no vacunadas nacidas en 1988. Las mujeres no vacunadas también mostraron una menor prevalencia de lesiones CIN3+, lo que respalda un efecto de protección de rebaño. Por dicho efecto, una reducción en las infecciones por HPV 16/18 no solo tendría un impacto en las mujeres mismas sino también en la red general de relaciones sexuales entre hombres y mujeres. El hecho de que el programa de vacunación redujera todo tipo de lesiones CIN3+, y no solo las relacionadas con los tipos 16 y 18 incluidos en la vacuna bivalente, indica una fuerte protección cruzada frente a otros tipos oncogénicos comunes como el HPV 31/33/45, de acuerdo con ensayos clínicos previos (103).

Por último, los datos de los registros que constaten una disminución del cáncer de cérvix son todavía muy preliminares. Concretamente, en Finlandia, el seguimiento de los registros de cáncer en las mujeres vacunadas en los ensayos clínicos y su comparación con las cohortes no vacunadas (periodo 2002/2007-2015) confirma que no se diagnosticó un solo caso en la cohorte vacunada frente a 10 casos de cáncer relacionado con el HPV en la no vacunada (8 casos de cáncer cervical, un cáncer vulvar y un cáncer orofaríngeo). Sin embargo, en este análisis las cohortes vacunadas y no vacunadas no fueron comparables, lo que limita la interpretación de los datos (98).

Otro estudio de la incidencia anual de cáncer de cuello uterino invasivo en los EE. UU, compara los cuatro años anteriores a la introducción de la vacuna (2003–2006) con la era de la vacuna (2011–2014). Se observó una reducción significativa del 29% en las tasas de incidencia anual promedio durante el período de estudio (6.0 versus 8.4 por 1.000.000 de personas, razón de tasas = 0.71, IC 95%: 0.64-0.80) entre las mujeres de 15 a 24 años, y 13.0% menor entre las mujeres de 25 a 34 años. Durante estos años, la cobertura de la vacuna aumentó hasta un 55,3% en las cohortes más jóvenes. Aunque las tasas de incidencia ya habían disminuido antes de la introducción de la vacuna, estos datos con una fuerte tendencia bajista sugieren que puede en parte atribuirse a la introducción de la vacuna frente al HPV (99)

En relación al impacto en tumores no genitales, tanto en el caso del cáncer anal como el cáncer de orofaringe más del 80% de los casos asociados al HPV están producidos por el HPV16, y más del 90% por al menos uno de los tipos 16/18/31/33/45/52/58/6/11. Las vacunas actualmente disponibles tendrían un impacto de reducción muy alto en estos dos tipos de cánceres.

Conclusión

Los estudios evidencian que con una elevada cobertura vacunal (vacunación de más de la mitad de la población femenina), la carga de la infección por HPV y las lesiones precancerosas relacionadas pueden disminuir significativamente.

La protección cruzada frente a otros tipos no incluidos en la vacuna y el efecto rebaño expanden significativamente el efecto de las vacunas y confieren protección a personas no vacunadas.

Pregunta: ¿En un mundo ideal en que se erradicase la Hepatitis C, podríamos estimarse la disminución de la mortalidad atribuible a tumores hepáticos? ¿Cuál sería el impacto en mortalidad tumoral de un mundo donde la vacunación frente a Hepatitis B fuese universal?

La pregunta planteada es un interesante ejercicio de “epidemiología-ficción” de gran importancia futura y de un enorme valor potencial en términos de salud pública.

El sustrato teórico de la pregunta se basa esencialmente en el hecho de que no existe un reservorio diferente del ser humano para los virus B y C lo que alienta la lógica esperanza de que su eliminación (por la implantación de vacunación universal o por medio de tratamiento antiviral aplicado a todos los pacientes posibles) sería capaz de atenuar de manera clara, hasta su desaparición incluso, las enfermedades hepáticas asociadas a la infección viral crónica, incluyendo el cáncer primario del hígado. Este atractivo concepto sería particularmente cierto en un escenario ideal de ausencia de nuevos pacientes con hepatitis B por la vacunación, si bien el riesgo de cáncer persistiría en aquellos pacientes ya infectados, en los cuales el cribado seguiría siendo esencial

Sin embargo, existen varios elementos que atenúan este indudable impacto potencial sobre la incidencia de hepatocarcinoma.

i) En pacientes con hepatitis C avanzada la eliminación viral no anula el riesgo de progresión de la enfermedad hepática

Diferentes estudios han demostrado con claridad que la respuesta viral sostenida en pacientes tratados con antivirales directos tiene efectos muy marcados en la progresión de la enfermedad hepática en pacientes en fases precoces de la infección y que disminuye el riesgo de complicaciones en pacientes con enfermedad más avanzada. Sin embargo, en pacientes con hipertensión portal significativa (más de 10 mm de Hg), es decir aquellos con enfermedad más avanzada y en riesgo para desarrollar complicaciones de la cirrosis, el tratamiento antiviral no consigue disminuir la presión portal por debajo del umbral de riesgo en una proporción significativa de pacientes, tanto más alta cuanto mayor es el grado de deterioro. Por tanto, el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma (claramente influido por la presencia de cirrosis con hipertensión portal grave) no se anula a pesar de la eliminación del virus en paciente con enfermedad avanzada.

Por tanto, en la medida en la que existan pacientes tratados en los cuales hubiera basalmente fibrosis avanzada, el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma no es nulo. No hay datos sin embargo que permitan cuantificar el umbral seguro de fibrosis por debajo del cual no sería necesario realizar cribado en este sentido

ii) ¿El tratamiento antiviral de la hepatitis C es capaz de desencadenar hepatocarcinoma?

Este es un tema muy controvertido que surge a partir de la observación en un estudio multicéntrico español de un incremento de la frecuencia de recurrencia de hepatocarcinoma y su gravedad en pacientes con hepatocarcinoma tratado con intención radical y que inmediatamente después recibieron tratamiento antiviral para la hepatitis C. Los

investigadores especulaban acerca del posible impacto de la supresión brusca de la respuesta inmunitaria crónica asociada a la curación de la infección por virus C con una pérdida de la “vigilancia antitumoral” mediada por células del sistema inmune. Posteriormente a este estudio ha aparecido información a favor y en contra de esta hipótesis. En general, se puede considerar que el tratamiento antiviral no incrementa per se el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis sin tumor conocido. Sin embargo, se recomienda demorar el intento de erradicación del virus en pacientes recientemente tratados de hepatocarcinoma (104-107).

iii) Existen otras causas de cirrosis y de hepatocarcinoma

Como se comentó en preguntas previas, la presencia de cirrosis per se, independientemente de su causa, es un factor pro-oncogénico. Este dato es extremadamente importante en pacientes portadores de enfermedad hepática metabólica grasa que, por otra parte, supone una auténtica epidemia en el mundo occidental. Llamativamente, esta enfermedad, cuya complejidad patogénica y su sustrato inflamatorio sistémico son ampliamente conocidos, posee mecanismos pro-oncogénicos propios. Desde el punto de vista epidemiológico destaca que los pacientes con hepatocarcinoma asociado a la enfermedad hepática metabólica grasa se observan más frecuentemente que en otras etiologías sobre hígado no cirrótico, son diagnosticados en estadios más avanzados y, por tanto, tienen menor probabilidad de recibir tratamiento con intención curativa. El impacto futuro en términos de incremento de la incidencia de hepatocarcinoma asociado a esta enfermedad se desconoce con certeza, pero si las previsiones de incremento de prevalencia en todo el mundo son ciertas, cabe esperar un drástico incremento a medio plazo. De hecho, estudios recientes (108) refuerzan claramente esta tendencia.

En definitiva, el impacto de una eliminación universal de los virus hepatotropos sobre el desarrollo del cáncer de hígado sería de gran importancia, si bien no eliminaría de forma completa esta temible enfermedad

Conclusión

En pacientes con hepatitis C, tratados y curados médicamente, no desaparece el riesgo de hepatocarcinoma y por tanto hay que continuar la vigilancia.

La hipotética desaparición de las infecciones crónicas por virus de la hepatitis B y C tendría un enorme impacto en la disminución de tumores hepáticos a la que en este momento no nos es posible poner una cifra.

Pregunta: ¿Hay perspectivas para una vacunación frente a EBV? (Virus de Epstein- Barr)?

La relación ente virus y cáncer está claramente minusvalorada y es poco conocida, tanto a nivel profesional como a nivel poblacional, a pesar de datos tan contundentes como el hecho de que el segundo carcinógeno demostrado a nivel mundial actualmente es un virus (HPV)(109-116).

Se han logrado vacunas exitosas y de gran difusión frente al HBV y el HPV, pero una vacuna de gran difusión frente a EBV sigue resistiéndose. EBV, como ya se ha comentado, es un virus oncogénico como lo ha probado su asociación con el linfoma de Burkitt y su capacidad de transformar las células B in vitro (117), mediante la expresión de antígenos nucleares de Epstein-Barr (EBNA) y de las proteínas latentes de membrana (LMP). Las células infectadas

por el EBV también son capaces de soportar la lisis celular de la infección aguda y ello contribuye también al desarrollo neoplásico.

La persistencia de por vida de EBV en el humano es un proceso complejo de varios pasos que empieza con la infección de la orofaringe, y culmina con el mantenimiento del EBV en las células B de memoria circulante. EBV probablemente utiliza la vía normal de diferenciación de las células B para lograr su persistencia gracias a que es capaz de implementar varios programas de latencia y transcripción lítica, asumiendo distintos estados antigénicos dentro de los individuos infectados. Sin embargo, a pesar de la amplia variedad de antígenos que predominan a lo largo del ciclo de vida del EBV, las vacunas candidatas al EBV se han centrado tradicionalmente sólo en un número limitado de antígenos del EBV(118)

Se han explorado vacunas tanto terapéuticas como profilácticas.

Las vacunas terapéuticas tienen como objetivo potenciar y mantener la respuesta inmune en pacientes con trastornos asociados al EBV y se han estudiado sobre todo en el carcinoma nasofaríngeo mediante células dendríticas con epítomos CD8 específicos frente a LMP2 y usando la plataforma MVA (virus de Ankara modificado) con inclusión de antígenos LMP2 y EBNA 1 (119-121). Los datos sugieren que el crecimiento del tumor puede ser controlado por el sistema inmunológico(122, 123). Estos estudios han conducido a ensayos con distintas vacunas terapéuticas que se han tolerado bien y los resultados de ensayos en fase I y II son alentadores pero apuntan que, por sí mismas, no son la solución para el carcinoma nasofaríngeo (carcinoma principal en el que se han probado este tipo de vacunas) ya que tienen efecto sólo en una baja proporción de pacientes y con carácter temporal (124-127).

El mayor número de estudios se ha centrado en vacunas profilácticas.

En 1995 se realizó un primer ensayo con el propio virus atenuado recombinante y no indujo anticuerpos en adultos seropositivos. Los expertos, ante estos resultados, decidieron que la vacunación no era un enfoque adecuado para controlar este virus

En las últimas dos décadas, los ensayos se han basado en la glicoproteína 350 que llegó hasta un ensayo en fase II con un tamaño muestral de 181 personas. Con un protocolo de tres dosis, los anticuerpos permanecieron 18 meses y se redujo la incidencia de la mononucleosis infecciosa en un 78% pero la vacuna no logró disminuir el riesgo de adquirir la infección por EBV (118).

También se ha trabajado con una vacuna basada en la glicoproteína 350 para su aplicación pre-trasplante renal en niños que fue poco inmunógena (128, 129).

Se obtuvieron datos similares al ensayo en fase II con una vacuna que utilizaba el antígeno nuclear EBNA3 conjugado con toxoide diseñada para obtener respuestas de células T específicas frente a EBV pero tampoco fue capaz de prevenir la infección por EBV. Es de destacar que esta vacuna es muy sencilla de realizar debido a la simplicidad del antígeno (130).

Se han utilizado también como candidatos vacunales, los conjugados antígeno-anticuerpo, o anticuerpos armados con antígenos (AgAbs), que específicamente entregan péptidos antigénicos a los antígenos que presentan células (131), sin lograrse resultados concluyentes.

Los antígenos del EBV también han sido introducidos en partículas similares a virus (107, 108) y en nanopartículas autoensamblables. Estas plataformas permiten que los antígenos

monoméricos sean semejantes al EBV, pero al carecer de DNA no son infectantes. También se logran virus quiméricos mediante la fusión de antígenos de EBV con las proteínas estructurales del virus de la enfermedad de Newcastle. En estas estructuras se consigue, por ejemplo, que el gp350 induzca una respuesta mayor a la vacunación (117, 132-138).

Todos estos estudios nos sitúan todavía lejos de la consecución de una vacuna eficaz frente a EBV y sus enfermedades primarias y, más importante aún, frente a su capacidad de inducir procesos tumorales.

Conclusión

Pese a resultados prometedores ni las vacunas de orientación terapéutica, para el carcinoma nasofaríngeo, ni las de carácter preventivo, para evitar la infección primaria por EBV han demostrado todavía niveles de protección suficientes como para considerarse próximas a su entrada en el mercado.

Pregunta: ¿Qué son los virus oncolíticos? ¿Qué perspectivas existen de tratamiento con los mismos?

Un virus oncolítico es un virus que infecta y mata preferentemente a las células cancerosas. A medida que las células cancerosas infectadas son destruidas, la oncolisis libera nuevas partículas virales que ayudan a destruir el tumor restante.

El potencial de los virus como agentes anticancerígenos se descubrió por primera vez a principios del siglo XX, aunque los esfuerzos coordinados de investigación no comenzaron hasta la década de 1960. Varios virus, incluyendo adenovirus, reovirus, virus del sarampión, HVS, virus de la enfermedad de Newcastle y otros, se han probado clínicamente como agentes oncolíticos.

La mayoría de los virus oncolíticos actuales están diseñados para ser selectivos frente a células tumorales, aunque existen ejemplos que ocurren naturalmente, como el Reovirus y el Senecavirus, que se han empleado en ensayos clínicos.

La adquisición de selectividad del virus por la célula tumoral se puede obtener mediante modificación de las proteínas de la cápside viral, dotándola de una gran selectividad por las células tumorales. También puede lograrse por modificación del genoma del virus para que su replicación sólo tenga lugar en el interior de la célula tumoral. Esto se consigue modificando la transcripción en la célula diana, o bien mediante atenuación, que implica introducir deleciones en el genoma viral para favorecer su entrada en las células tumorales y eliminar su capacidad para penetrar en células sanas. También es posible lograr introducir genes en los virus oncolíticos que codifiquen la síntesis de endostatina y angiostatina, proteínas naturales inhibitoras de la angiogénesis, con la consecuente necrosis del tumor.

Los virus oncolíticos no sólo causan la destrucción directa de las células tumorales, sino que también estimulan las respuestas del sistema inmunitario antitumoral del huésped. La mayoría están genéticamente modificados para aumentar el tropismo tumoral y reducir la virulencia para las células huésped no neoplásicas (139). Por lo tanto, pueden estimular un entorno pro-inflamatorio mejorando la liberación/reconocimiento de antígenos y la subsiguiente activación inmunológica para contrarrestar la evasión inmunológica de las células malignas. De hecho, los virus oncológicos también tienen como objetivo aprovechar o tomar ventaja de los mecanismos de tolerancia del tumor, que pueden facilitar la infección viral y la muerte de las células que no están protegidas por el sistema

inmunológico. Esto permite un teórico efecto dominó que incluye la transferencia viral encadenada entre las células neoplásicas y una mayor activación inmunológica.

Actualmente hay numerosas especies virales en diferentes etapas de investigación para uso inmuno-oncológico. Posiblemente las mejor estudiadas hasta ahora son los virus herpes, de los cuales se ha encontrado que algunas cepas tienen un tropismo para células tumorales naturales mientras que otras han sido diseñadas para mejorar la selectividad (140-144). Las exploraciones iniciales usando el herpes han mostrado resultados prometedores en el glioblastoma múrido. Se ha visto eficacia adicional en el cáncer de próstata, usando un virus recombinante de vacuna y viruela capaz de regular el antígeno específico de la próstata y la expresión de tres factores coestimulantes involucrados en la presencia del antígeno y la activación de las células T(145, 146). Además, varias cepas del virus de la vacuna recombinante han demostrado ser prometedoras como agentes antineoplásicos. Una cepa tiene antiangiogénesis tumoral, otra ha demostrado eficacia contra el carcinoma hepatocelular en modelos animales y la tercera mejora el reconocimiento de las células tumorales (147-150). Otros virus que han sido o están siendo explorados como posibles vehículos de inmunomodulación en el cáncer, como el virus de la enfermedad de Newcastle, el coxsackie, el reovirus e incluso el virus del sarampión (151-154).

Entre los aprobados para tratamiento por la FDA está Talimogene laherparepvec (OncoVEX GM-CSF), también conocido como T-vec, de Amgen que completó con éxito los ensayos de fase III para el melanoma avanzado en marzo de 2013. En octubre de 2015, la FDA de EE. UU. Aprobó T-VEC, con la marca Imlygic, para el tratamiento del melanoma en pacientes con tumores inoperables, convirtiéndose en el primer agente oncolítico aprobado en el mundo occidental. Se basa en el virus del herpes simple (HSV-1). También se ha probado en un ensayo de Fase I para el cáncer de páncreas y en un ensayo de Fase III en cáncer de cabeza y cuello junto con quimioterapia y radioterapia con cisplatino.

Los virus oncolíticos generalmente se asocian terapéuticamente con otras estrategias terapéuticas tales como la asociación a inhibidores del checkpoint, Ipilimumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, linfocitos antitumorales (CAR-T) o asociaciones de virus oncolíticos con epitopos tumorales: vacunas.

Hay ensayos clínicos en marcha con virus oncolíticos en entidades tan distintas como como el cáncer colorectal, el glioblastoma, los tumores con metástasis diseminadas, el cáncer de páncreas, el cáncer de vejiga, el cáncer de ovario o los tumores primarios del peritoneo que constituyen una esperanza para el futuro terapéutico de estas enfermedades malignas.

Conclusión

Los virus oncolíticos son virus naturales, o artificialmente diseñados en el laboratorio, con tropismo selectivo para células tumorales. Pertenecen a distintos grupos virales, actúan selectivamente con distintos mecanismos de acción. Algunos han sido aprobados para su uso clínico en humanos y se están utilizando ya en algunos tumores, generalmente en asociación con quimioterapia o con anticuerpos monoclonales.

Pregunta: ¿Qué le cuestan al sistema sanitario los tumores debidos a virus que podrían haberse evitado? ¿Qué papel deberían tener las autoridades sanitarias en la aproximación a este tema?

Además del coste humano del cáncer, el coste financiero es considerable. Los costes directos incluyen gastos de tratamiento, así como el coste de la atención y rehabilitación. Los costes indirectos incluyen la pérdida de producción económica debido al trabajo perdido y muerte prematura. También hay costes difíciles de cuantificar cáncer como gastos no médicos. Se desconoce el coste global exacto del cáncer pero se espera que aumente debido al aumento en el número de nuevos casos de cáncer, así como el coste creciente de las terapias contra el mismo (17, 155, 156)

Las autoridades sanitarias deben actuar en este tema, fundamentalmente modificando la prevención de los factores de riesgo y llevando a cabo estrategias preventivas.

Los factores de riesgo de más inmediata intervención son la disminución de las infecciones genitales por HPV en las que entre otros medios, es posible intervenir con vacunas y la vacunación y tratamiento de infecciones por virus de las hepatitis (157, 158).

Conclusión

El gasto asociado a cánceres causados por agentes infecciosos y particularmente por virus es difícil de cuantificar, pero claramente está aumentando.

Las autoridades sanitarias pueden intervenir mediante campañas de prevención y de vacunación preferentemente con la vacunación frente a HPV y Hepatitis B y mediante el tratamiento de la hepatitis C.

Pregunta: ¿Tiene la prensa conocimiento sobre este tema? ¿Qué papel debería jugar?

La prensa y los medios de comunicación han debilitado en los últimos diez años los recursos, espacios y personal dedicados a generar, producir y redactar contenidos de salud y medicina como consecuencia de la crisis económica que les afectó tanto por el cierre de empresas y cabeceras periodísticas, como por ajustes financieros y recortes de plantillas.

También los niveles de formación y especialización se han visto mermados en las secciones de salud, sanidad y ciencia por los mismos motivos.

A pesar de la variabilidad de la crisis económica, los medios no han recuperado el terreno perdido y siguen inmersos en situaciones de debilidad y fragilidad económico-financiera.

El impacto de las nuevas tecnologías -ya no tan nuevas- y las posibilidades que han ofrecido para abrir a la sociedad la publicación de contenidos, así como la aparición de nuevos canales de comunicación, han supuesto para los medios un riesgo y una amenaza de pérdida o disolución de su papel preponderante como referente central y principal de información a la sociedad, al tener que competir con plataformas como internet -en su faceta más amplia de distribución de todo tipo de productos-, las redes sociales o el llamado periodismo ciudadano.

A pesar de estas circunstancias, la prensa y los medios de comunicación han situado al cáncer y todo lo relativo y relacionado con esta enfermedad en primerísima línea de relevancia e interés respecto a los temas y contenidos de salud y sanidad, dedicándole un protagonismo mediático por delante del resto de enfermedades, con un abordaje informativo

amplio y compacto que contempla ángulos y enfoques que van desde la política sanitaria, la variedad de tumores, el papel de los pacientes, la investigación y los avances científicos, el trabajo de las sociedades médico-científicas y del sector de la oncología, la actividad de centros y empresas sanitarias o farmacéuticas, la conmemoración de Días Mundiales, etc.

El periodismo quiere al cáncer, sería un titular rápido y sencillo.

Explicado y expuesto así el relieve del cáncer en la prensa y los medios de comunicación con un calado amplio, diversificado y completo, también hay que decir que los virus, las infecciones, sus pronósticos, sus efectos y su afectación médica y social como asunto de salud pública son también un tema de fuerte abordaje en los medios de comunicación, como por ejemplo la gripe, el sida o la hepatitis.

Sin embargo -y aquí se produce la paradoja de dos mundos que estando relacionados están desconectados tanto en los medios como en la sociedad-, a pesar de los muchos estudios y evidencias que vinculan y concatenan los virus con el cáncer, la información, divulgación, conocimientos y contenidos aportados por los medios en sus informaciones de salud y de cáncer a la sociedad difícilmente conectan ambos aspectos, a diferencia de otros como cáncer-tabaco, o cáncer-envejecimiento.

El papel de las vacunas, en un momento en el que los movimientos antivacunas se rearmen y avanzan, primero en las redes sociales y luego en la sociedad, es decisivo también en este tema, y mientras en el imaginario popular se sigue planteando como gran pregunta, ¿se descubrirá una vacuna contra el cáncer?, la medicina tiene algunas que sirven para frenar determinados tumores.

Por tanto, la prensa y los medios de comunicación ni transmiten ni tienen un gran conocimiento sobre este binomio tema de estudio en esta Jornada, no dedican especial tiempo, ni espacio, ni recursos, ni contenidos (informativos o divulgativos) a este ángulo concreto de las muchas noticias que publican sobre cáncer.

Sugerimos, por tanto, algunas actuaciones desde los medios para informar de cáncer y virus:

- Incluir en las coberturas informativas sobre cáncer -que son muchas y frecuentes- informaciones relativas a su relación con los virus, bien como información que se produce de forma emergente o subyacente. Es un aspecto que importa a la sociedad y, por tanto, los medios no deben ignorarlo.
- Indagar y activar desde las mesas de planificación informativa contenidos sobre el binomio virus/cáncer, con fuentes fiables y especializadas.
- Ampliar el sentido de la divulgación en medicina, enfermedades, prevención e investigación, más allá de las informaciones fruto de convocatorias, informes o campañas; y poner el acento en este tratamiento de los contenidos.
- Combatir los mitos en salud y cáncer, y las 'fake news', con prácticas de verificación y aportación de rigor, claridad y precisión para frenar la confusión, las noticias deficientes y las lagunas informativas existentes.
- Sin lugar a dudas, la prensa y los medios de comunicación están comprometidos con la lucha contra el cáncer e incluyen las coberturas informativas en sus agendas y estrategias de trabajo, pero la relación de las enfermedades oncológicas con los virus debe tener mayor incidencia, recorrido, desarrollo y presencia.

Conclusión

Pese a una información en los medios de comunicación, frecuente y relevante sobre cáncer, por una parte, e infecciones virales por otra, la información sobre la asociación virus y cáncer, en dichos medios, difícilmente conectan ambos aspectos, a diferencia de otros como cáncer-tabaco, o cáncer-envejecimiento.

Pregunta: ¿Cómo se vive la relación Virus y Cáncer, bajo la perspectiva del Grupo Español de Pacientes con Cáncer, GEPAC?

La asociación Virus y Cáncer es poco conocida por la población y la información de las asociaciones de pacientes con cáncer es también parcial y deficiente en este aspecto. Queda por tanto por hacer una gran labor educativa e informativa en esta materia. Esta ausencia obliga con frecuencia a recurrir a "Doctor Google" para informarse, algo que puede llevar a la desinformación, ya que no se conoce qué webs son fiables, o no se tiene conocimientos suficientes para entender e interpretar completamente los datos que aparecen.

Probablemente, lo que más resuena entre los pacientes, los familiares y la sociedad en general, sean asociaciones como HPV, HBV o HIV y cáncer. Según señala el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos de América, "ciertos gérmenes infecciosos, incluso virus, bacterias y parásitos, pueden causar cáncer o aumentar el riesgo de que se formen tumores. También, algunas infecciones debilitan el sistema inmunitario, lo que hace que el cuerpo tenga menos capacidad para combatir otras infecciones que causan el cáncer. Algunos virus, bacterias y parásitos causan también inflamación crónica que puede conducir al cáncer" (159) (160, 161).

No sobrando conocimientos de estos hechos básicos, no debe sorprender que la demanda y exigencia social de las adecuadas vacunas, cuando existen, no sea tampoco de la intensidad adecuada por parte de los pacientes y las asociaciones. Suele ignorarse que no siempre la protección con preservativo es suficiente para la prevención de todos los tipos de virus de transmisión sexual, además de la limitación de parejas sexuales.

Desde la GEPAC se quiere destacar la necesidad de una educación sexual para la prevención de ETS, para enseñar prácticas sexuales sin riesgo, cuidados para la salud personal y de nuestra pareja sexual. Si estamos informados, conocemos todas las formas de contagio y somos conscientes de la importancia de las revisiones médicas si vivimos situaciones de peligro, podremos reducir el número de personas afectadas por este tipo de enfermedades.

Hay que tener en cuenta, que la mayor parte de los virus que pueden acabar significando un riesgo de cáncer pueden ser contagiados a través de ciertos fluidos del cuerpo o por la sangre. Y no solo eso, este tipo de virus y por lo tanto de enfermedades, además de los problemas de salud que conllevan, vienen vinculadas a repercusiones psicológicas que dependerán de la gravedad de su situación, síntomas o tratamientos recibidos.

Además, puede llevar a la ansiedad, depresión o los sentimientos de culpa o el miedo a las críticas por la estigmatización social. Quizás sea la culpa la emoción más difícil de manejar en una situación en la que la contracción de un virus que parece relacionarse con las prácticas sexuales en las que se asumen riesgos.

Por todo ello, podemos concluir que solo con la educación de los jóvenes y trabajando con los grupos de mayor riesgo podremos tener en un futuro adultos informados y con ello reducir los casos de infección.

Conclusión

Las asociaciones de pacientes deben contribuir a divulgar la relación virus y cáncer y las medidas preventivas existentes, incluidas las vacunas, que hayan demostrado eficacia en prevenir cánceres evitables.

Pregunta: ¿Qué reflexiones se plantean en la relación virus y cáncer desde la perspectiva de la ética?

La formación médica clásica, la que hemos recibido en las Facultades de medicina, ha sido y es víctima de un sesgo que vicia muchos de nuestros enfoques sobre temas como el que aquí se plantea, el de las relaciones entre virus y cáncer. Es un sesgo que no existió en la medicina clásica, pero que se ha hecho invasivo desde comienzos del siglo XIX. Los avances de la investigación experimental permitieron, a partir de ese momento, describir con gran precisión los síntomas patognomónicos de algunas enfermedades, casi a la vez que se hallaban sus agentes causales. Piénsese, por ejemplo, en los microorganismos que se identificaron por docenas en las décadas finales del siglo XIX, y que llevaron a la utopía de pensar que cada especie morbosa estaría producida por un agente específico: la meningitis por el meningococo, la neumonía por el neumococo, etc. Por otra parte, los avances de la farmacología experimental permitieron identificar los primeros “específicos”, fármacos que actuaban contra los agentes etiológicos productores de enfermedades, dejando indemnes todas las demás estructuras orgánicas. Fue el sueño del “atoxil” de Béchamp y de las “balas mágicas” de Ehrlich.

En el fondo de todo esto latía un presupuesto inconsciente, el de la “especificidad”. Las enfermedades constituían especies como las de la botánica y la zoología. Cabía, pues, elaborar un catálogo de enfermedades similar al *Systema naturae* de Linneo, el catálogo de las “especies morbosas”. Cada una de ellas tendría una “etiología específica”, que, por ejemplo, la microbiología iría descubriendo, y también comenzaban a encontrarse “terapéuticas específicas”, que al atacar la causa de la enfermedad, restituían el estado de salud. Se trataba, pues, de un proceso lineal, que comenzaba con una causa específica, continuaba con el cuadro clínico propio de una especie morbosa y finalizaba con la aplicación de un tratamiento también específico. Era la cadena de la especificidad. La función de la medicina era encontrar los remedios, por lo general farmacológicos, que actuaran sobre el agente específico y permitieran la “*restitutio ad integrum*”. Un ejemplo paradigmático de esto lo tenemos en la tuberculosis pulmonar. El cuadro clínico de esta enfermedad, muy frecuente en la época de la revolución industrial, fue descrito con toda precisión por los grandes maestros del método anatomoclínico, entre otros Laënnec. Koch identificó el bacilo que la causaba, y más tarde, a mediados del siglo XX, se puso a punto el primer tratamiento específico, la estreptomina. A partir de ese momento, todo médico supo lo que tenía que hacer: utilizar ese antibiótico, y los fármacos tuberculostáticos y tuberculicidas que vinieron poco después, para acabar con el bacilo de Koch y curar de ese modo la enfermedad.

Pero el ejemplo de la tuberculosis es muy ilustrativo de las limitaciones propias de este modo de entender la enfermedad. Aún recuerdo los debates de mis años de estudiante de

medicina, en la década de los 60, a propósito de la tuberculosis. ¿Podía decirse que la tuberculosis tenía como causa el bacilo de Koch? ¿No era también verdad que influían el pauperismo, la desnutrición, la higiene deficiente, etc.? ¿Cuál era la causa de la tuberculosis? ¿Era una sola o eran muchas? ¿Y cómo articularlas?

He traído a cuento este ejemplo porque es muy ilustrativo del modo como ha entendido la enfermedad la medicina escolar, y porque expresa muy bien la llamada “cadena de la especificidad”. La tuberculosis está producida por el bacilo de Koch. Si consiguiéramos erradicarlo, no habría tuberculosis pulmonar, incluso con pauperismo, desnutrición, etc. Estas, por otra parte, no son cuestiones propiamente médicas, sino sociales.

Vengamos ahora a nuestro problema, el de virus y cáncer. Es claro que el cáncer es el resultado de una disregulación genética. Esta alteración está producida por agentes diversos, entre ellos los virus. Si consiguiéramos eliminar éstos, o corregir mediante técnicas de edición génica las alteraciones que producen en el genoma, desaparecerían, si no todos, sí algunos importantes tipos de cáncer. Ese es el objetivo de la medicina, y a eso va orientada la investigación que hoy se hace. Es, de nuevo, el esquema lineal, la cadena de la especificidad.

Las cosas son, sin embargo, más complejas. No hay un único factor causal. De hecho, este término debería desaparecer de nuestro vocabulario, o al menos pasar a un discreto segundo término. Causa es lo que produce un efecto necesariamente, de tal modo que, aunque desaparecieran todos los factores concomitantes, con solo él, se produciría el efecto. Algo imposible de afirmar nunca en el mundo empírico. Lo que conocemos no son causas, aunque nos lo parezcan, sino correlaciones funcionales. De hecho, toda la investigación experimental tiene por objeto identificarlas con la mayor precisión posible. Son correlaciones, no causas. Y entre esas correlaciones, no hay duda de que el bacilo de Koch juega un papel importante, pero también la inmunidad, y las condiciones ambientales, etc. De hecho, no toda persona infectada por el bacilo de Koch desarrolla una tuberculosis.

Más que establecer una relación lineal entre causa, cuadro clínico y terapéutica, es preciso echar mano de esquemas más complejos, de carácter circular o, al menos, espiral. En la génesis del cáncer intervienen factores endógenos, como el genoma que tenemos, pero también factores exógenos. De hecho, los virus son algunos de esos factores exógenos que infectan las células y alteran su información genética. Hay otros muchos factores exógenos que producen resultados similares. Piénsese, por ejemplo, en las radiaciones, o en el tabaco. Son los factores que cabe llamar directos. Pero hay otros muchos indirectos. Así, el tabaco es agente directo en el caso de ciertos cánceres de pulmón, pero actúa como agente indirecto en el hepatocarcinoma. Y junto al tabaco y el alcohol, pónganse los hábitos sexuales en el caso de la infección por el virus del papiloma humano, los alimentarios en el hígado graso y la mayor probabilidad de cáncer de hígado, etc.

La conclusión de todo este ya largo recorrido es que los hábitos de vida son factores importantes en la génesis del cáncer, en unos casos indirectamente, a través de virus, y en otros de modo directo. Esto parece elemental, pero dista de estar claro, no solo en la población, sino incluso entre los médicos. Creemos que lo importante es el control de las alteraciones génicas que disparan de modo incontrolado la reproducción celular, y que lo otro no es cuestión de la medicina. Y perdemos de vista que antes que curativa, la medicina debe ser preventiva. El vertiginoso aumento de su capacidad terapéutica nos está haciendo olvidar esta verdad primaria. La función primaria del médico no es la curación sino la prevención; mejor, la educación sanitaria. De lo contrario, llegamos al absurdo que vivimos y

padecemos todos los días. Es el caso del diabético que come pasteles porque eso se arregla subiendo la dosis de insulina, o la pérdida del respeto al HIV porque ya tenemos terapéuticas eficaces.

La prevención, o mejor, la educación sanitaria, no consiste sólo en información. Ese es uno de los grandes errores que han cobrado vigencia casi universal. Educar es bastante más difícil y complicado que informar. La educación lo es siempre para saber gestionar autónoma y prudentemente la propia vida. Es saber tomar decisiones correctas. O dicho en otros términos, es tomar las decisiones que debemos tomar. Y aquí aparece la ética. El objetivo de esta disciplina no es otro que el de enseñar a tomar decisiones, las decisiones correctas, de tal modo que hagamos lo que debemos hacer. La gran pregunta de la ética es siempre la misma, qué debo hacer. Y la respuesta no puede ser más que una: entre todos los cursos de acción posibles en una situación concreta, sólo es buena o correcta aquella decisión que realiza el curso óptimo, es decir, aquella que realiza más o lesiona menos los valores en juego. Sólo el curso óptimo es bueno. Todos los demás son malos. Buen cirujano es el que hace la mejor operación posible, y buen juez el que dicta la mejor sentencia posible, etc. Saber hacer esto, y hacerlo bien, es estar educado. Cosa no fácil, porque la mente humana está repleta de zonas oscuras, esas que Freud llamaba inconscientes, que sesgan nuestras decisiones sin que nos demos cuenta. La buena educación consiste en el arte de manejar todos esos factores de modo adecuado, de tal modo que nuestras decisiones sean las mejores posibles. No otro es el objetivo de la ética.

Conclusión

Por más que el cáncer tenga una base genética, los factores desencadenantes son siempre externos al propio genoma; entre ellos, los virus. Una mentalidad muy frecuente en medicina lleva a pesar de modo lineal, reduciendo la etiología al trastorno genético y la terapéutica a la corrección de ese trastorno. Pero las cosas son más complicadas. El propio genoma es el resultado de las interacciones con el medio, de tal modo que la salud no sólo depende del genoma sino también de nuestros hábitos de vida. Y ese es precisamente el objetivo de la ética, educar en la gestión prudente y responsable del cuerpo, la salud, la vida y la muerte.

A efectos de transparencia, le informamos de que GSK ha colaborado en la financiación de la presente publicación. Su contenido refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de GSK. GSK recomienda siempre la utilización de sus productos de acuerdo con la ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias.

Bibliografía

1. Hill AB. The Environment and Disease: Association or causation? Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1965;58:295-300.
2. Martin D, Gutkind JS. Human tumor-associated viruses and new insights into the molecular mechanisms of cancer. Oncogene. 2008;27 Suppl 2:S31-42.
3. Mukherjee S. Cancer, Our Genes, And The Anxiety Of Risk-Based Medicine. Health affairs (Project Hope). 2018;37(5):817-20.
4. Weinberg RA. The Biology of Cancer. The Biology of Cancer, second edition. 2013.
5. Rubin H, Temin HM, Rubin H, Temin HM, Temin HM, Rubin H, et al. Infection with the Rous sarcoma virus in vitro. A radiological study of cell-virus interaction in the Rous sarcoma. Characteristics of an assay for Rous sarcoma virus and Rous sarcoma cells in tissue culture. A kinetic study of infection of chick embryo cells in vitro by Rous sarcoma virus. Fed Proc. 1958;17(4):994-1003.

6. Rubin H, Temin HM. A radiological study of cell-virus interaction in the Rous sarcoma. *Virology*. 1959;7(1):75-91.
7. DiMaio D, Liao JB. Human papillomaviruses and cervical cancer. *Advances in virus research*. 2006;66:125-59.
8. Stone RS, Shope RE, Moore DH. Electron microscope study of the development of the papilloma virus in the skin of the rabbit. *J Exp Med*. 1959;110(4):543-6.
9. Moore DH, Stone RS, Shope RE, Gelber D. Ultrastructure and site of formation of rabbit papilloma virus. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1959;101(3):575-8.
10. Raj AT, Patil S, Gupta AA, Rajkumar C, Awan KH. Reviewing the role of human papillomavirus in oral cancer using the Bradford Hill criteria of causation. *Disease-a-month : DM*. 2019;65(6):155-63.
11. Varmus HE, Guntaka RV, Fan WJ, Heasley S, Bishop JM. Synthesis of viral DNA in the cytoplasm of duck embryo fibroblasts and in enucleated cells after infection by avian sarcoma virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1974;71(10):3874-8.
12. Bishop JM, Quintrell N, Medeiros E, Varmus HE. Of birds and mice and men: comments on the use of animal models and molecular hybridization in the search for human tumor viruses. *Cancer*. 1974;34(4 Suppl):suppl:1421-6.
13. Varmus HE, Heasley S, Bishop JM. Use of DNA-DNA annealing to detect new virus-specific DNA sequences in chicken embryo fibroblasts after infection by avian sarcoma virus. *J Virol*. 1974;14(4):895-903.
14. Brower V. Connecting viruses to cancer: how research moves from association to causation. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(4):256-7.
15. Organization. IAfRoCWH. Section of Infections Infections and Cancer Epidemiology Group Rationale. link at <https://www.iarcfr/research-groups-inf-ice-rationale/>. 2019.
16. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *The Lancet Global health*. 2016;4(9):e609-616.
17. Clifford GM, de Vuyst H, Tenet V, Plummer M, Tully S, Franceschi S. Effect of HIV Infection on Human Papillomavirus Types Causing Invasive Cervical Cancer in Africa. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2016;73(3):332-9.
18. Qian MB, Zhou XN. Global burden of cancers attributable to liver flukes. *The Lancet Global health*. 2017;5(2):e139.
19. Plummer M, de Martel C, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to liver flukes - Authors' reply. *The Lancet Global health*. 2017;5(2):e140.
20. Shield KD, Marant Micallef C, de Martel C, Heard I, Megraud F, Plummer M, et al. New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. *European journal of epidemiology*. 2018;33(3):263-74.
21. Parkin DM. 11. Cancers attributable to infection in the UK in 2010. *British journal of cancer*. 2011;105 Suppl 2:S49-56.

22. Antonsson A, Wilson LF, Kendall BJ, Bain CJ, Whiteman DC, Neale RE. Cancers in Australia in 2010 attributable to infectious agents. *Australian and New Zealand journal of public health*. 2015;39(5):446-51.
23. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsague X, Laporte L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):1319-31.
24. Parkin DM, Hammerl L, Ferlay J, Kantelhardt EJ. Cancer in Africa 2018: The role of infections. *International journal of cancer*. 2020;146(8):2089-103.
25. Kim SM. Human papilloma virus in oral cancer. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2016;42(6):327-36.
26. Morales-Sanchez A, Fuentes-Panana EM. Epstein-Barr Virus-associated Gastric Cancer and Potential Mechanisms of Oncogenesis. *Curr Cancer Drug Targets*. 2017;17(6):534-54.
27. Saeed M, Alshammari FD, Alam MJ, Sarim KM, Ahmad K, Hussain T, et al. A Synopsis on the Role of Human Papilloma Virus Infection in Cervical Cancer. *Curr Drug Metab*. 2018;19(9):798-805.
28. Cobbs C. Cytomegalovirus is a tumor-associated virus: armed and dangerous. *Current opinion in virology*. 2019;39:49-59.
29. Yang Z, Wang J, Zhang Z, Tang F. Epstein-Barr Virus-Encoded Products Promote Circulating Tumor Cell Generation: A Novel Mechanism of Nasopharyngeal Carcinoma Metastasis. *Onco Targets Ther*. 2019;12:11793-804.
30. Fernandes Q, Gupta I, Vranic S, Al Moustafa AE. Human Papillomaviruses and Epstein-Barr Virus Interactions in Colorectal Cancer: A Brief Review. *Pathogens*. 2020;9(4).
31. Islam MS, Chakraborty B, Panda CK. Human papilloma virus (HPV) profiles in breast cancer: future management. *Ann Transl Med*. 2020;8(10):650.
32. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International journal of cancer*. 2017;141(4):664-70.
33. Ervik M ea. *Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. 2016; link at -> <http://go.iarc.fr/today>.
34. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, de Sanjose S. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infectious agents and cancer*. 2017;12:19.
35. Syrjänen S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. *J Clin Virol*. 2005;32 Suppl 1:S59-66.
36. Syrjänen S. HPV infections and tonsillar carcinoma. *J Clin Pathol*. 2004;57(5):449-55.
37. Virzi A, Roca Suarez AA, Baumert TF, Lupberger J. Oncogenic Signaling Induced by HCV Infection. *Viruses*. 2018;10(10).
38. Kanwal F, Singal AG. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. *Gastroenterology*. 2019;157(1):54-64.

39. Kanda T, Goto T, Hirotsu Y, Moriyama M, Omata M. Molecular Mechanisms Driving Progression of Liver Cirrhosis towards Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and C Infections: A Review. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(6).
40. Zhang LL, Wei JY, Wang L, Huang SL, Chen JL. Human T-cell lymphotropic virus type 1 and its oncogenesis. *Acta Pharmacol Sin*. 2017;38(8):1093-103.
41. Phillips AA, Harewood JCK. Adult T Cell Leukemia-Lymphoma (ATL): State of the Art. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(4):300-7.
42. Shimoyama M, Kagami Y, Shimotohno K, Miwa M, Minato K, Tobinai K, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma not associated with human T-cell leukemia virus type I. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1986;83(12):4524-8.
43. Shimoyama M, Minato K, Tobinai K, Nagai M, Setoya T, Takenaka T, et al. Atypical adult T-cell leukemia-lymphoma: diverse clinical manifestations of adult T-cell leukemia-lymphoma. *Jpn J Clin Oncol*. 1983;13 Suppl 2:165-87.
44. Brickman C, Palefsky JM. Cancer in the HIV-Infected Host: Epidemiology and Pathogenesis in the Antiretroviral Era. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015;12(4):388-96.
45. Shepherd L, Borges Á, Ledergerber B, Domingo P, Castagna A, Rockstroh J, et al. Infection-related and -unrelated malignancies, HIV and the aging population. *HIV medicine*. 2016;17(8):590-600.
46. Garcia-Abellan J, Del Rio L, Garcia JA, Padilla S, Vivancos MJ, Del Romero J, et al. Risk of cancer in HIV-infected patients in Spain, 2004-2015. The CoRIS cohort study. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2019;37(8):502-8.
47. Montejano R, Alejos B, Bernardino JI, De Miguel Buckley R, Martín-Carbonero L, Busca C, et al., editors. Aids defining and non-defining cancers in persons living with HIV in a single centre cohort followed since 1986. 17th European AIDS Conference; 2019; Basel.
48. Lopez C, Masia M, Padilla S, Aquilino A, Bas C, Gutierrez F. [Deaths due to non-AIDS diseases among HIV infected patients: A 14-year study (1998-2011)]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2016;34(4):222-7.
49. Engels EA, Yanik EL, Wheeler W, Gill MJ, Shiels MS, Dubrow R, et al. Cancer-Attributable Mortality Among People With Treated Human Immunodeficiency Virus Infection in North America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;65(4):636-43.
50. Gotti D, Raffetti E, Albin L, Sighinolfi L, Maggiolo F, Di Filippo E, et al. Survival in HIV-infected patients after a cancer diagnosis in the cART Era: results of an Italian multicenter study. *PloS one*. 2014;9(4):e94768.
51. Trepka MJ, Auf R, Fennie KP, Sheehan DM, Maddox LM, Niyonsenga T. Deaths Due to Screenable Cancers Among People Living With HIV Infection, Florida, 2000-2014. *American journal of preventive medicine*. 2017;53(5):705-9.
52. Cevallos ea. Causas de mortalidad en la población infectada por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en la Comunidad de Madrid (2007-2014). Lin at <https://www.revistamultidisciplinardelsida.com/causas-de-mortalidad-en-la-poblacion-infectada-por-el-virus-de-la-inmunodeficiencia-humana-en-la-comunidad-de-madrid-2007-2014/>. 2016;4(Revista multidisciplinar del SIDA):24-34.

53. Croxford S, Miller RF, Post FA, Harding R, Lucas SB, Figueroa J, et al. Cause of death among HIV patients in London in 2016. *HIV medicine*. 2019;20(9):628-33.
54. Ozoya OO, Sokol L, Dalia S. EBV-Related Malignancies, Outcomes and Novel Prevention Strategies. *Infectious disorders drug targets*. 2016;16(1):4-21.
55. Manners O, Murphy JC, Coleman A, Hughes DJ, Whitehouse A. Contribution of the KSHV and EBV lytic cycles to tumourigenesis. *Current opinion in virology*. 2018;32:60-70.
56. Kanda T, Yajima M, Ikuta K. Epstein-Barr virus strain variation and cancer. *Cancer science*. 2019;110(4):1132-9.
57. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Munoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(21):1604-13.
58. Thorley-Lawson DA, Gross A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *The New England journal of medicine*. 2004;350(13):1328-37.
59. Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *The New England journal of medicine*. 2018;378(6):549-62.
60. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10022):1012-24.
61. Andersson-Anvret M, Forsby N, Klein G, Henle W, Biorklund A. Relationship between the Epstein-Barr virus genome and nasopharyngeal carcinoma in Caucasian patients. *International journal of cancer*. 1979;23(6):762-7.
62. Pallesen G, Hamilton-Dutoit SJ, Rowe M, Young LS. Expression of Epstein-Barr virus latent gene products in tumour cells of Hodgkin's disease. *Lancet (London, England)*. 1991;337(8737):320-2.
63. Cheung MM, Chan JK, Lau WH, Foo W, Chan PT, Ng CS, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(1):70-7.
64. Purushothaman P, Uppal T, Sarkar R, Verma SC. KSHV-Mediated Angiogenesis in Tumor Progression. *Viruses*. 2016;8(7).
65. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, Page-Shafer KA, Macrae D, Kedes DH. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *The New England journal of medicine*. 1998;338(14):948-54.
66. Munoz P, Alvarez P, de Ory F, Pozo F, Rivera M, Bouza E. Incidence and clinical characteristics of Kaposi sarcoma after solid organ transplantation in Spain: importance of seroconversion against HHV-8. *Medicine*. 2002;81(4):293-304.
67. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *The New England journal of medicine*. 2005;352(13):1317-23.
68. Dittmer DP, Damania B. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus (KSHV)-Associated Disease in the AIDS Patient: An Update. *Cancer treatment and research*. 2019;177:63-80.

69. Lodi S, Guiguet M, Costagliola D, Fisher M, de Luca A, Porter K. Kaposi sarcoma incidence and survival among HIV-infected homosexual men after HIV seroconversion. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(11):784-92.
70. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS (London, England)*. 2006;20(12):1645-54.
71. Jung JM, Lee KH, Kim YJ, Chang SE, Lee MW, Choi JH, et al. Assessment of Overall and Specific Cancer Risks in Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2020.
72. Lapins J, Ye W, Nyrén O, Emtestam L. Incidence of cancer among patients with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol*. 2001;137(6):730-4.
73. Zhan P, Suo LJ, Qian Q, Shen XK, Qiu LX, Yu LK, et al. Chlamydia pneumoniae infection and lung cancer risk: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2011;47(5):742-7.
74. Engler HS, Fernandez A, Bliven FE, Moretz WH. CANCER ARISING IN SCARS OF OLD BURNS AND IN CHRONIC OSTEOMYELITIS, ULCERS, AND DRAINAGE SITES. *Surgery*. 1964;55:654-64.
75. Pfarschner W. [FISTULOUS CANCER IN CHRONIC OSTEOMYELITIS IN ITS PATHOGENETIC AND HISTOLOGICAL ASPECTS]. *Dtsch Med J*. 1964;15:200-7.
76. Samaras V, Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Peppas G, Falagas ME. Chronic bacterial and parasitic infections and cancer: a review. *Journal of infection in developing countries*. 2010;4(5):267-81.
77. Botelho MC, Richter J. Editorial: Parasites and Cancer. *Frontiers in medicine*. 2019;6:55.
78. Schwartz DA. Helminths in the induction of cancer II. *Schistosoma haematobium* and bladder cancer. *Trop Geogr Med*. 1981;33(1):1-7.
79. Kim TS, Pak JH, Kim JB, Bahk YY, Oh JK, Weiderpass E, et al. Clonorchis sinensis, an oriental liver fluke, as a human biological agent of cholangiocarcinoma: a brief review. *Infection and cancer: global distribution and burden of diseases. Chronic bacterial and parasitic infections and cancer: a review. BMB Rep*. 2016;49(11):590-7.
80. Sripa B, Brindley PJ, Mulvenna J, Laha T, Smout MJ, Mairiang E, et al. The tumorigenic liver fluke *Opisthorchis viverrini*--multiple pathways to cancer. The systematics and population genetics of *Opisthorchis viverrini sensu lato*: implications in parasite epidemiology and bile duct cancer. *Trends Parasitol*. 2012;28(10):395-407.
81. Muehlenbachs A, Bhatnagar J, Agudelo CA, Hidron A, Eberhard ML, Mathison BA, et al. Malignant Transformation of *Hymenolepis nana* in a Human Host. *The New England journal of medicine*. 2015;373(19):1845-52.
82. Gross L. Viral etiology of cancer, leukemia and allied diseases. *CA Cancer J Clin*. 1970;20(4):242-7.
83. Yamagiwa K, Ichikawa K. Experimental study of the pathogenesis of carcinoma. *CA Cancer J Clin*. 1977;27(3):174-81.
84. Pulciani S, Santos E, Lauver AV, Long LK, Robbins KC, Barbacid M. Oncogenes in human tumor cell lines: molecular cloning of a transforming gene from human bladder

carcinoma cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1982;79(9):2845-9.

85. Goldfarb M, Shimizu K, Perucho M, Wigler M. Isolation and preliminary characterization of a human transforming gene from T24 bladder carcinoma cells. Nature. 1982;296(5856):404-9.

86. Boveri T. Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Info at: <https://www.worldcat.org/title/zur-frage-der-entstehung-maligner-tumoren/oclc/10215868> 1914.

87. Shih C, Weinberg RA. Isolation of a transforming sequence from a human bladder carcinoma cell line. Cell. 1982;29(1):161-9.

88. Yap TA, Plummer R, Azad NS, Helleday T. The DNA Damaging Revolution: PARP Inhibitors and Beyond. American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. 2019;39:185-95.

89. Lecona E, Fernandez-Capetillo O. Targeting ATR in cancer. Nature reviews Cancer. 2018;18(9):586-95.

90. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. The Lancet Oncology. 2012;13(6):607-15.

91. Garcia-Villanueva S, Dominguez-Gil Gonzalez M, Gayete Martinez J, Munoz Bellido JL, Salas Valien JS, Echevarria Iturbe C, et al. Comparative study of the prevalence of the human papilloma virus in Spanish and foreign women participating in a population screening programme in Castilla y Leon. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2019;37(5):314-8.

92. Small W, Jr., Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM, et al. Cervical cancer: A global health crisis. Cancer. 2017;123(13):2404-12.

93. Romano L, Paladini S, Galli C, Raimondo G, Pollicino T, Zanetti AR. Hepatitis B vaccination. Human vaccines & immunotherapeutics. 2015;11(1):53-7.

94. Danaei G. Global burden of infection-related cancer revisited. The Lancet Oncology. 2012;13(6):564-5.

95. de Martel C, Shiels MS, Franceschi S, Simard EP, Vignat J, Hall HI, et al. Cancers attributable to infections among adults with HIV in the United States. AIDS (London, England). 2015;29(16):2173-81.

96. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. J Infect Dis. 2009;199(7):926-35.

97. Eltoun IA, Roberson J. Impact of HPV testing, HPV vaccine development, and changing screening frequency on national Pap test volume: projections from the National Health Interview Survey (NHIS). Cancer. 2007;111(1):34-40.

98. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, Eriksson T, Harjula K, Natunen K, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. International journal of cancer. 2018;142(10):2186-7.

99. Guo F, Cofie LE, Berenson AB. Cervical Cancer Incidence in Young U.S. Females After Human Papillomavirus Vaccine Introduction. *American journal of preventive medicine*. 2018;55(2):197-204.
100. de Sanjosé S, Serrano B, Tous S, Alejo M, Lloveras B, Quirós B, et al. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(4):pky045.
101. Drolet M, Benard E, Perez N, Brisson M. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2019;394(10197):497-509.
102. Markowitz LE, Naleway AL, Lewis RM, Crane B, Querec TD, Weinmann S, et al. Declines in HPV vaccine type prevalence in women screened for cervical cancer in the United States: Evidence of direct and herd effects of vaccination. *Vaccine*. 2019;37(29):3918-24.
103. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2019;365:l1161.
104. Reig M, Boix L, Mariño Z, Torres F, Forns X, Bruix J. Liver Cancer Emergence Associated with Antiviral Treatment: An Immune Surveillance Failure? *Semin Liver Dis*. 2017;37(2):109-18.
105. Reig M, Boix L, Bruix J. The impact of direct antiviral agents on the development and recurrence of hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2017;37 Suppl 1:136-9.
106. Reig M, Torres F, Mariño Z, Forns X, Bruix J. Reply to "Direct antiviral agents and risk for hepatocellular carcinoma (HCC) early recurrence: Much ado about nothing". *J Hepatol*. 2016;65(4):864-5.
107. Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol*. 2016;65(4):719-26.
108. Younossi ea. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Google Scholar. 2019;Lin at: https://scholar.google.co.uk/scholar?q=Younossi++Gastro+Hepatol+2019&hl=en&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar&safe=active.
109. Scheffler RW. Following cancer viruses through the laboratory, clinic, and society. *Studies in history and philosophy of biological and biomedical sciences*. 2014;48 Pt B:185-8.
110. Lang Kuhs KA, Porras C, Schiller JT, Rodriguez AC, Schiffman M, Gonzalez P, et al. Effect of different human papillomavirus serological and DNA criteria on vaccine efficacy estimates. *Am J Epidemiol*. 2014;180(6):599-607.
111. Read SA, Douglas MW. Virus induced inflammation and cancer development. *Cancer letters*. 2014;345(2):174-81.
112. Fuentes-Gonzalez AM, Contreras-Paredes A, Manzo-Merino J, Lizano M. The modulation of apoptosis by oncogenic viruses. *Virology journal*. 2013;10:182.
113. Butt AQ, Miggin SM. Cancer and viruses: a double-edged sword. *Proteomics*. 2012;12(13):2127-38.

114. Hoppe-Seyler F, Hoppe-Seyler K. Emerging topics in human tumor virology. *International journal of cancer*. 2011;129(6):1289-99.
115. Moore PS, Chang Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. *Nature reviews Cancer*. 2010;10(12):878-89.
116. Shors T. "Los virus y el cáncer", en *Virus. Estudio molecular con orientación clínica*, Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, pp. 242-279. link at: https://www.researchgatenet/publication/324597928_Virus_y_Cancer. 2009.
117. van Zyl DG, Mautner J, Delecluse HJ. Progress in EBV Vaccines. *Frontiers in oncology*. 2019;9:104.
118. Cohen JI. Epstein-barr virus vaccines. *Clin Transl Immunology*. 2015;4(1):e32.
119. Young LS, Dawson CW. Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer*. 2014;33(12):581-90.
120. Taylor GS, Long HM, Brooks JM, Rickinson AB, Hislop AD. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:787-821.
121. Taylor GS, Steven NM. Therapeutic vaccination strategies to treat nasopharyngeal carcinoma. *Chin Clin Oncol*. 2016;5(2):23.
122. Yao Y, Minter HA, Chen X, Reynolds GM, Bromley M, Arrand JR. Heterogeneity of HLA and EBEB expression in Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma. *International journal of cancer*. 2000;88(6):949-55.
123. Hong M, Tang K, Qian J, Deng H, Zeng M, Zheng S, et al. Immunotherapy for EBV-Associated Nasopharyngeal Carcinoma. *Crit Rev Oncog*. 2018;23(3-4):219-34.
124. Lin CL, Lo WF, Lee TH, Ren Y, Hwang SL, Cheng YF, et al. Immunization with Epstein-Barr Virus (EBV) peptide-pulsed dendritic cells induces functional CD8+ T-cell immunity and may lead to tumor regression in patients with EBV-positive nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res*. 2002;62(23):6952-8.
125. Chia WK, Wang WW, Teo M, Tai WM, Lim WT, Tan EH, et al. A phase II study evaluating the safety and efficacy of an adenovirus-ΔLMP1-LMP2 transduced dendritic cell vaccine in patients with advanced metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol*. 2012;23(4):997-1005.
126. Hui EP, Taylor GS, Jia H, Ma BB, Chan SL, Ho R, et al. Phase I trial of recombinant modified vaccinia ankara encoding Epstein-Barr viral tumor antigens in nasopharyngeal carcinoma patients. *Cancer Res*. 2013;73(6):1676-88.
127. Taylor GS, Jia H, Harrington K, Lee LW, Turner J, Ladell K, et al. A recombinant modified vaccinia ankara vaccine encoding Epstein-Barr Virus (EBV) target antigens: a phase I trial in UK patients with EBV-positive cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;20(19):5009-22.
128. Rees L, Tizard EJ, Morgan AJ, Cubitt WD, Finerty S, Oyewole-Eletu TA, et al. A phase I trial of Epstein-Barr virus gp350 vaccine for children with chronic kidney disease awaiting transplantation. *Transplantation*. 2009;88(8):1025-9.
129. Lockey TD, Zhan X, Surman S, Sample CE, Hurwitz JL. Epstein-Barr virus vaccine development: a lytic and latent protein cocktail. *Front Biosci*. 2008;13:5916-27.

130. Elliott SL, Suhrbier A, Miles JJ, Lawrence G, Pye SJ, Le TT, et al. Phase I trial of a CD8+ T-cell peptide epitope-based vaccine for infectious mononucleosis. *J Virol.* 2008;82(3):1448-57.
131. Lunde E, Bogen B, Sandlie I. Immunoglobulin as a vehicle for foreign antigenic peptides immunogenic to T cells. *Mol Immunol.* 1997;34(16-17):1167-76.
132. Kanekiyo M, Bu W, Joyce MG, Meng G, Whittle JR, Baxa U, et al. Rational Design of an Epstein-Barr Virus Vaccine Targeting the Receptor-Binding Site. *Cell.* 2015;162(5):1090-100.
133. Ogembo JG, Muraswki MR, McGinnes LW, Parcharidou A, Sutiwisesak R, Tison T, et al. A chimeric EBV gp350/220-based VLP replicates the virion B-cell attachment mechanism and elicits long-lasting neutralizing antibodies in mice. *J Transl Med.* 2015;13:50.
134. Perez EM, Foley J, Tison T, Silva R, Ogembo JG. Novel Epstein-Barr virus-like particles incorporating gH/gL-EBNA1 or gB-LMP2 induce high neutralizing antibody titers and EBV-specific T-cell responses in immunized mice. *Oncotarget.* 2017;8(12):19255-73.
135. Ruiss R, Jochum S, Wanner G, Reisbach G, Hammerschmidt W, Zeidler R. A virus-like particle-based Epstein-Barr virus vaccine. *J Virol.* 2011;85(24):13105-13.
136. Delecluse HJ, Pich D, Hilsendegen T, Baum C, Hammerschmidt W. A first-generation packaging cell line for Epstein-Barr virus-derived vectors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1999;96(9):5188-93.
137. Feederle R, Shannon-Lowe C, Baldwin G, Delecluse HJ. Defective infectious particles and rare packaged genomes produced by cells carrying terminal-repeat-negative Epstein-Barr virus. *J Virol.* 2005;79(12):7641-7.
138. Neuhierl B, Feederle R, Hammerschmidt W, Delecluse HJ. Glycoprotein gp110 of Epstein-Barr virus determines viral tropism and efficiency of infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2002;99(23):15036-41.
139. Raja J, Ludwig JM, Gettinger SN, Schalper KA, Kim HS. Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):140.
140. Russell L, Peng KW. The emerging role of oncolytic virus therapy against cancer. *Chin Clin Oncol.* 2018;7(2):16.
141. Russell SJ, Peng KW. The utility of cells as vehicles for oncolytic virus therapies. *Curr Opin Mol Ther.* 2008;10(4):380-6.
142. Larocca C, Schlom J. Viral vector-based therapeutic cancer vaccines. *Cancer J.* 2011;17(5):359-71.
143. Bommareddy PK, Patel A, Hossain S, Kaufman HL. Talimogene Laherparepvec (T-VEC) and Other Oncolytic Viruses for the Treatment of Melanoma. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(1):1-15.
144. Liu BL, Robinson M, Han ZQ, Branston RH, English C, Reay P, et al. ICP34.5 deleted herpes simplex virus with enhanced oncolytic, immune stimulating, and anti-tumour properties. *Gene Ther.* 2003;10(4):292-303.
145. Drakes ML, Stiff PJ. Harnessing immunosurveillance: current developments and future directions in cancer immunotherapy. *Immunotargets Ther.* 2014;3:151-65.

146. Antonarakis ES. Combining active immunotherapy with immune checkpoint blockade for the treatment of advanced prostate cancer. *Asian J Androl.* 2012;14(4):520-1.
147. Parato KA, Breitbach CJ, Le Boeuf F, Wang J, Storbeck C, Ilkow C, et al. The oncolytic poxvirus JX-594 selectively replicates in and destroys cancer cells driven by genetic pathways commonly activated in cancers. *Mol Ther.* 2012;20(4):749-58.
148. Xie Y, Xiang Y, Sheng J, Zhang D, Yao X, Yang Y, et al. Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Current Advances and Future Expectations. *J Immunol Res.* 2018;2018:8740976.
149. Breitbach CJ, Arulanandam R, De Silva N, Thorne SH, Patt R, Daneshmand M, et al. Oncolytic vaccinia virus disrupts tumor-associated vasculature in humans. *Cancer Res.* 2013;73(4):1265-75.
150. Yoo SY, Jeong SN, Kang DH, Heo J. Evolutionary cancer-favoring engineered vaccinia virus for metastatic hepatocellular carcinoma. *Oncotarget.* 2017;8(42):71489-99.
151. Goldufsky J, Sivendran S, Harcharik S, Pan M, Bernardo S, Stern RH, et al. Oncolytic virus therapy for cancer. *Oncolytic Virother.* 2013;2:31-46.
152. Miyamoto S, Inoue H, Nakamura T, Yamada M, Sakamoto C, Urata Y, et al. Coxsackievirus B3 is an oncolytic virus with immunostimulatory properties that is active against lung adenocarcinoma. *Cancer Res.* 2012;72(10):2609-21.
153. Yaacov B, Eliahoo E, Lazar I, Ben-Shlomo M, Greenbaum I, Panet A, et al. Selective oncolytic effect of an attenuated Newcastle disease virus (NDV-HUJ) in lung tumors. *Cancer Gene Ther.* 2008;15(12):795-807.
154. Liu TC, Galanis E, Kim D. Clinical trial results with oncolytic virotherapy: a century of promise, a decade of progress. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4(2):101-17.
155. SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica, Informe-SEOM-cifras-cancer. Link at <http://www.medicosypacientes.com/sites/default/files/Informe%20SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>. 2019.
156. Lopez N, Torne A, Franco A, San-Martin M, Viayna E, Barrull C, et al. Epidemiologic and economic burden of HPV diseases in Spain: implication of additional 5 types from the 9-valent vaccine. *Infectious agents and cancer.* 2018;13:15.
157. MSCYBS. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social - Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Link at https://www.msbsgob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf. 2018.
158. ACS. American Cancer Society - Global Cancer Facts & Figures 4th Edition. Link at <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/global-cancer-facts-and-figures/global-cancer-facts-and-figures-4th-edition.pdf>. 2018.
159. NIH. Germen infecciosos. Instituto Nacional del Cancer. 2010; Link at <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos>.
160. ACS. American Cancer Society. (09/10/2017) y VPH y cancer. 16/01/2020; Link at <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/infectious-agents/hpv/hpv-and-cancer-info.html>. 2017.

161. NIH. Institute Nacional del Cancer. (01/03/2019). VPH y el cancer. 16/01/2020, de Institute Nacional del Cancer. Link at <https://www.cancergov.espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/vph-y-cancer>. 2019, 2020.