

EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER

SEGUNDA PARTE*

Ver **Primera Parte**, pág. 91, Nº 2, ACTA CANCEROLOGICA.

CANCER Y VIRUS

Dres.: Francisco Molina Rosillo¹, Aurelio Ariza Fernández²

Reproducido con autorización especial para ACTA CANCEROLOGICA desde Barcelona, ESPAÑA.

1. PAPILOMAVIRUS EN EL CANCER DE CERVIX UTERINO

El Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos estimó que en 1992 se diagnosticaron en ese país 13,500 nuevos casos de cáncer cervical invasivo, y que alrededor de 4,400 mujeres morirían a causa de esta enfermedad. A pesar de estas cifras, en los últimos 30 años la mortalidad por cáncer cervical ha disminuido un 53% en los Estados Unidos, y de forma similar en el resto de naciones occidentales, gracias a la detección precoz del carcinoma invasivo, in situ, y de las lesiones premalignas mediante el frotis de Papanicolau.

La infección por algunos tipos de papilomavirus humanos ha sido fuertemente relacionada con el cáncer de cérvix uterino y también con otras neoplasias, como los carcinomas anorrectales y el adenocarcinoma de próstata. Otros factores etiológicos como el tabaquismo, la irradiación pélvica, la inmunodeficiencia, o los anticonceptivos hormonales, han sido reconocidos también como factores de riesgo para el cáncer cervical.

Los papilomavirus son virus DNA muy extendidos en el reino animal infectan a diversas especies, entre ellas al hombre. La replicación viral

tiene lugar característicamente en lesiones proliferativas benignas que se desarrollan tras la infección. Hasta el momento no se ha conseguido ningún modelo de laboratorio que permita la replicación de este virus, lo que ha dificultado el conocimiento sobre su biología. No obstante, en los últimos años gracias a la tecnología del DNA recombinante se han conseguido identificar algunos genes del DNA viral lo que ha permitido esclarecer algunos de los mecanismos de transformación

celular que siguen a la infección, tal como explicaremos más adelante.

Dependiendo de la predilección por el sitio de infección, los papilomavirus humanos (HPV) pueden dividirse en dos grandes grupos: los que afectan predominantemente a la piel y los que infectan las mucosas. Entre estos últimos, existen a su vez dos subgrupos bien definidos (Tabla V). Por un lado, los HPV que causan las verrugas y el condiloma acuminado (HPV 6 y 11) que carecen de capacidad

Tabla V
TIPOS MAS COMUNES DE HPV

| HPV de bajo riesgo: | |
|---------------------|--|
| HPV 6 | El HPV más frecuentemente asociado con las verrugas genitales, especialmente vaginales, más raro a nivel cervical. |
| HPV 11 | Segundo HPV en frecuencia como agente causante de las verrugas genitales; raro en cérvix. |
| HPV 42 | Asociado con verrugas genitales benignas. |
| HPV de alto riesgo: | |
| HPV 16 | El más frecuente en el epitelio cervical; causante de un amplio espectro de lesiones, incluyendo el cáncer cervical. |
| HPV 18 | Asociado con el carcinoma cervical; raramente observado en lesiones precursoras. El HPV más frecuentemente aislado en el adenocarcinoma y carcinoma de células pequeñas de cérvix. |
| HPV 31, 33, 35, 51 | Asociados con lesiones precursoras y carcinoma de cérvix uterino, pero menos frecuentemente que los tipos anteriores. |

De Gissman, L.

(*) SANDORAMA. 1991/1 © 1993. Sandoz Peruana S.A.F. Gran Vía de les Corts Catalanes 764 - 03013. Barcelona, España.

(1) Servicio de Oncología Médica del Hospital "Germán Trias i Pujol" de Badzlons. Barcelona, España.

(2) Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Germán Trias i Pujol" de Badzlons. Barcelona, España.

de transformación maligna, y que por este motivo se conocen también como HPV de "bajo riesgo"; y, por otro lado, los HPV que son capaces de causar de generación maligna de los tejidos que infectan. Este último subgrupo, incluye fundamentalmente a los tipos 16, 18 y 31 de HPV y son conocidos también como HPV de "alto riesgo".

Los primeros hallazgos que sugirieron que los HPV estaban implicados en la patogénesis del cáncer genital provinieron del aislamiento del DNA viral de biopsias de cáncer. Posteriormente numerosos estudios han confirmado el aislamiento de partículas virales en biopsias de cáncer cervical (Figura 2). El virus que se aísla con mayor frecuencia es el HPV 16 (50-70% de las biopsias), seguido del HPV 18 que se aísla en un 5-20% de las muestras. Este segundo virus raramente relacionado con lesiones precoces del carcinoma de cérvix; por el contrario, se aísla casi siempre en el carcinoma escamoso invasivo y es el virus más frecuentemente aislado en otros tipos histológicos menos corrientes de carcinoma de cérvix, como el adenocarcinoma y el carcinoma de células pequeñas.

Mecanismo de infección

Los papilomavirus mucosotrópicos infectan superficies mucosas a través de defectos del epitelio. Muestran predilección por el epitelio escamoso, especialmente por el epitelio cervical. Las zonas del epitelio más susceptibles de ser infectadas son las "zonas de transformación" o de unión escamoso-columnar, en las que la parte glandular está siendo sustituida por epitelio escamoso. El virus infecta primariamente las células basales del epitelio; a medida que las células infectadas ascienden por el epitelio, se produce la replicación viral y el ensamblaje de los viriones. Algunas de las células infectadas tienen entonces un aspecto característico, con aumento del tamaño del núcleo de las células e hiper cromatismo, que en conjunto se conoce como atipia koilocitótica, y que es típica de la infección por este virus. El intervalo entre que se produce la in-

fección y la aparición de lesiones macroscópicas es variable, entre semanas y varios meses. El DNA del HPV puede aislarse también de células del epitelio cervical aparentemente normales, lo que se ha denominado "infección oculta". Hasta el momento no se conoce con exactitud el comportamiento biológico del epitelio cervical infectado de forma "oculta" por el HPV. Este hecho ha limitado la utilidad de aislar el DNA del virus en muestras citológicas cervicales, en ausencia de lesiones macroscópicas. En estas situaciones es impredecible el riesgo real de desarrollo de un carcinoma cervical.

Mecanismos de oncogenicidad

La gran mayoría de carcinomas de cérvix uterino llevan integrado el DNA viral del HPV y constitutivamente expresan dos genes virales "precoces", el E6 y E7. Estudios de transfección celular han mostrado que estos genes pueden immortalizar células humanas epiteliales in vitro y que estas células immortalizadas pueden adquirir posteriormente un fenotipo maligno a través de adicionales cambios genéticos. De forma paralela, líneas de células obtenidas de tumores HPV positivos también expresan E6 y E7 y parece ser que de esta expresión depende la proliferación del tumor.

Las lesiones causadas por los HPV de alto riesgo frecuentemente muestran características morfológicas y biológicas diferentes a las que se observan en otros HPV. Por ejemplo, las lesiones originadas por el HPV 16 muestran menos viriones, más atipia celular y contienen más células aneuploides. Se han estudiado los mecanismos que distinguen las infecciones de bajo riesgo de las de alto riesgo y se podrían resumir de la siguiente forma:

1. Diferencias en la expresión de los llamados genes transformantes E6, E7 y E5.
2. El proceso de integración en el genoma.
3. Los mecanismos por los que la "upstream regulatory region" (URR) del genoma del HPV es influida por factores exógenos.

Mucho de lo que se conoce sobre los HPV es derivado de estudios paralelos realizados con el papilomavirus bovino.

Se ha calculado que el 69% del genoma de este virus es capaz de alterar el crecimiento de las células infectadas y de causar en última instancia su transformación maligna.

La parte del genoma con esta capacidad transformante se conoce como la región E (de *early*, precoz). El resto del genoma se conoce como región L (*late*, tardío), codifica proteínas del cápside del virus, y carece de capacidad transformante.

Pues bien, dos genes de la región precoz del genoma del HPV, el E6 y E7, parecen decisivos para la capacidad transformante de este virus.

Estudios de transfección celular han mostrado que estos genes pueden immortalizar células humanas epiteliales in vitro y que estas células immortalizadas pueden adquirir posteriormente un fenotipo maligno mediante adicionales cambios genéticos.

Las proteínas codificadas por estos genes tienen capacidad de unión con algunas proteínas reguladoras celulares que poseen actividad antioncogén, como la Rb (antioncogén del retinoblastoma) y la p53. En contraste con el HPV 16, los HPV 6 y 11 carecen de esta capacidad de unión con estas proteínas reguladoras.

Un segundo componente de los genes E6/E7 es la proteína E6*, codificada por el E6 ORF ("open reading frame"). Esta proteína es producida sólo por los HPV de alto riesgo y se encuentra en los tumores causados por este virus. Se desconoce el papel exacto que desempeña en la carcinogénesis. Otros ORF han sido implicados, como el E5 ORF, y el E4.

Por último, una región de genoma que también muestra diferencias con los HPV de bajo riesgo es la URR. Esta región contiene secuencias que se unen a proteínas nucleares. Contiene también secuencias que favorecen la transcripción en presencia de glucocorticoides. Estas observaciones son de gran interés, pues podrían explicar el aumento del riesgo de carci-

noma cervical en mujeres que toman anticonceptivos hormonales.

Infeción oculta

El DNA del HPV puede ser aislado de células del epitelio cervical morfológicamente normales. Es lo que se denomina "infección oculta". Este fenómeno se había observado en la laringe, consiguiéndose aislar el DNA viral del epitelio normal de laringe de pacientes que habían presentado papiomas. En éste y otros casos los pacientes habían presentado o presentaban infección por el HPV. La cuestión que se plantea es si el fenómeno de la infección oculta sucede en pacientes sin antecedentes de infección por HPV y con frotis de Papanicolau normales. Y si existe este fenómeno, cuál es su significado en el pronóstico.

Numerosos estudios han demostrado que se aísla DNA del HPV en el epitelio cervical de mujeres sin antecedentes de infección por HPV. Dependiendo de la sensibilidad de la técnica utilizada para la detección del DNA, el porcentaje oscila entre el 5 y 12%. Hasta el momento el significado clínico de este fenómeno no está suficientemente esclarecido, aunque existe cierta evidencia que apoya el hecho que la infección oculta pueda ser la responsable de las recidivas tras el tratamiento.

En las pacientes que nunca han presentado lesiones cervicales aún existe mayor incertidumbre sobre la importancia de pronóstico de la infección oculta.

En uno de los estudios metodológicamente más correctos (Lorincz et al) el 15% de las pacientes HPV positivo versus el 5% de las negativas desarrollaron alteraciones citológicas en el frotis de Papanicolau, durante un período medio de seguimiento de 2 años. Sin embargo, la mayoría de estos casos se presentaron en pacientes con historia de infección por HPV.

Entre las que no presentaban este antecedente y eran HPV positivo, tan sólo el 7% desarrollaron anomalías citológicas.

2. PAPILOMAVIRUS EN EL CANCER ANAL

Las neoplasias del ano son tumores poco frecuentes. Se dividen en neoplasias del canal anal y del margen anal. Las primeras son más frecuentes en la mujer, con una incidencia de aproximadamente 0,5 mujeres por 100,000 habitantes y año. Por el contrario, las neoplasias del margen anal son más frecuentes en el varón. Ambas localizaciones tumorales son más habituales en edades avanzadas de la vida, alrededor de la sexta década. Es habitual que la aparición del cáncer sea precedida por la presencia de lesiones premalignas, como la leucoplasia, la enfermedad de Bowen o la enfermedad de Paget. Además, el riesgo está aumentando en pacientes con condilomas, enfermedad de Crohn o que hayan padecido la sífilis.

De especial interés es la detección en los últimos años de un mayor número de casos de cáncer anal entre varones homosexuales o bisexuales. En estos casos, la etiología de este tumor parece ser viral. Los an-

tígenos y el DNA del HPV 16 y, en menor medida, del HPV 18 han sido aislados de estas lesiones. Los datos disponibles indican que la infección por el HPV es el principal factor etiológico en el cáncer anal en estos pacientes, aunque otros factores podrían actuar como adyuvante (Tabla VI). Se ha sugerido que la infección por el virus de la inmunodeficiencia (HIV) podría actuar como facilitador de la carcinogénesis causada por el HPV, a través de la inmunosupresión, con el siguiente fracaso en la detección y eliminación de células antigénicamente modificadas. Esta colaboración entre HIV y HPV podría explicar el mayor riesgo que parecen presentar los pacientes HIV positivos de desarrollar un cáncer anal.

3. PAPILOMAVIRUS EN EL CANCER DE PROSTATA

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más frecuente en el varón. Existen importantes diferencias geográficas y raciales en la incidencia

Tabla VI
COFACTORES ENDOGENOS Y EXOGENOS EN LA CARCINOGENESIS DEL CANCER ANOGENITAL LIGADA AL HPV

| Factor | Mecanismo de acción |
|--|---|
| Endógenos | |
| Actividad genética de HPV | Inducción de inestabilidad cromosómica y de mutaciones. |
| Exógenos | |
| Tabaquismo | Inducción de mutaciones. |
| Infecciones crónicas bacterianas y por protozoos (higiene pobre) | Síntesis de metabolitos mutagénicos, inducción de mitosis. |
| Infección por el VHS y CMV | Inducción de mutaciones. Ampliación del DNA persistente del HPV. |
| Infección por el HIV. | Fallo en la eliminación de células antigénicamente modificadas. |
| Hormonas (progesterona, (estrógenos) | Estimulación de la actividad genética del HPV. - Facilitan la transformación celular. - Facilitan la producción de virus. |

De Hausen zur, H.

de este tumor. Así, en Japón la incidencia es de 5,1-8,8 casos por 100,000 habitantes, mientras en los Estados Unidos es de 41,7-91,2 casos por 100,000 habitantes. De igual forma, existen diferencias en el comportamiento biológico de esta neoplasia, según la localización geográfica. Por ejemplo, en el Japón el cáncer de próstata tiene un curso más agresivo que en los países occidentales.

Recientes estudios moleculares han sugerido que la activación de protooncogenes y la inactivación de genes supresores de tumor podrían tener un papel en la etiología el cáncer de próstata. Así, se ha sugerido que la activación del oncogén K-ras o c-myc podrían ser más frecuentes en muestras de cáncer de próstata que en muestras de tejido prostático normal o con hiperplasia benigna. No obstante, estudios posteriores no han confirmado estos hallazgos iniciales.

Otro factor en la carcinogénesis del cáncer de próstata es la viral. Recientemente se ha comunicado que en el 33% de los cánceres de próstata de una serie canadiense se consiguió identificar el DNA del HPV. Paralelamente, en una serie de 68 carcinomas de próstata estudiados en Japón, se encontró el DNA del HPV en el 41% de los casos y se identificaron mutaciones del oncogén ras en el 24%. Las observaciones experimentales que demuestran la actividad ligadora de las proteínas de los genes virales E6/E7 con las proteínas antioncogén Rb y p53, junto con la evidencia experimental de la transformación maligna mediante la transfección del oncogén v-ras de células inmortalizadas por los genes del HPV E6/E7, refuerzan el papel que la infección por este virus puede desempeñar en la etiología de esta neoplasia.

4. RETROVIRUS Y CÁNCER

La relación entre retrovirus y cáncer es conocida desde que a principios de este siglo se descubrió el virus del sarcoma de Rous. Desde entonces se han ido describiendo varios retrovirus de mamíferos, pero no fue hasta la década de 1970 que se descubrió el primer retrovirus humano. Sin embargo, hace unos años resultaba insospechable pensar en la gran importancia que han adquirido los retrovirus en patología humana (Tabla VII), debido a la emergencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), causado por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y el desarrollo de neoplasias oportunistas asociadas a dicha infección, como son el sarcoma de Kaposi y los linfomas no de Hodgkin. Al lado del HIV, el otro retrovirus implicado de forma clara en la patogénesis de varias neoplasias humanas es el virus linfotrópico humano tipo I, descubierto por Gallo y colaboradores del que pasamos a hablar a continuación.

ces se han ido describiendo varios retrovirus de mamíferos, pero no fue hasta la década de 1970 que se descubrió el primer retrovirus humano. Sin embargo, hace unos años resultaba insospechable pensar en la gran importancia que han adquirido los retrovirus en patología humana (Tabla VII), debido a la emergencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), causado por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y el desarrollo de neoplasias oportunistas asociadas a dicha infección, como son el sarcoma de Kaposi y los linfomas no de Hodgkin. Al lado del HIV, el otro retrovirus implicado de forma clara en la patogénesis de varias neoplasias humanas es el virus linfotrópico humano tipo I, descubierto por Gallo y colaboradores del que pasamos a hablar a continuación.

CÁNCERES ASOCIADOS A HTLV-I

El virus linfotrópico humano tipo I (HTLV-I) es el agente etiológico del síndrome de la leucemia/linfoma de células T del adulto (LTA), entidad

descrita a finales de los años setenta. Es una enfermedad con un curso clínico agresivo, que corresponde morfológicamente a un linfoma no de Hodgkin (LNH) con células con fenotipo de célula T madura. Es frecuente la leucemización, la afectación cutánea, así como la hipercalcemia, a veces coincidente con lesiones osteolíticas. La enfermedad se observa esencialmente en Japón en las islas de Kyushu y Shikoku y en el archipiélago de Ryukyu. Un segundo foco de esta enfermedad se presenta en las islas del Caribe, aunque se observan casos entre inmigrantes de zonas endémicas residentes en Estados Unidos o el Reino Unido. Los estudios epidemiológicos han demostrado que hasta un 50% de todos los LNH en las áreas endémicas mencionadas están asociados al HTLV-I. Recientemente se ha descrito una forma de LTA, de curso menos agresivo ("smoldering").

La asociación entre HTLV-I y LTA tiene una odds ratio de 16,6 similar a la que se observa entre el virus de la hepatitis B (HBV) y el hepatocarcinoma. Los linfocitos infectados por este virus proliferan de forma espontánea

Tabla VII
RETROVIRUS HUMANOS Y CÁNCER

| Enfermedad | Virus | Asociación |
|---|----------|-------------------------------------|
| Leucemia/linfoma de células T del adulto | HTLV-I | Fuerte |
| Leucemia linfocítica crónica de células B | HTLV-I | Ocasional |
| Carcinoma microcítico de pulmón | HTLV-I | Muy rara |
| Carcinoma de cérvix uterino | HTLV-I | Correlación con enfermedad invasiva |
| Leucemia de células peludas | HTLV-II | Ocasional |
| Sarcoma de Kaposi | HIV-1 | Fuerte |
| Linfomas no de Hodgkin | HIV-1 *1 | Fuerte |
| Enfermedad de Hodgkin | HIV-1 | Débil |
| Carcinoma de ano | HIV-1 *2 | Débil |
| Carcinoma de cérvix uterino | HIV-1 *2 | Débil |

*1 Asociación con la translocación myc del VEB.
*2 Colaboración entre el HIV y el papilomavirus humano.

De Blattner W.

"in vitro", en ausencia de otros estimuladores. Esto explica la proliferación mono y policlonal que se observa en pacientes infectados por el virus. Se ha postulado que las repetidas proliferaciones de las células T en el organismo humano, inicialmente reversibles, acabarían por hacerse irreversibles a partir de cierto momento. Como posible mecanismo de leucemogénesis adicional, se ha sugerido la existencia de un sistema autocrino de estimulación que favorecería la expansión monoclonal del linfocito. El HTLV-I también ha sido implicado, aunque de forma muy puntual, con la leucemia linfocítica crónica de células B.

El HTLV-I se ha relacionado también con otras neoplasias no hematológicas. De especial interés es la implicación de este virus en el carcinoma de cérvix uterino, neoplasia en cuya patogénesis están implicados los papilomavirus humanos, tal como se ha explicado con anterioridad en este capítulo. Se ha sugerido que la alteración en la regulación de la inmunidad inducida por el HTLV-I podría facilitar el proceso de transformación maligna de epitelio por parte del HPV, desarrollo del carcinoma por parte del papilomavirus. Un mecanismo de acción similar podría ser el que existe entre el agente causal del sarcoma de Kaposi y el HIV, o entre el HIV y el virus de Epstein—Barr en el desarrollo de los linfomas no de Hodgkin en el SIDA.

Respecto del HTLV-II, el otro miembro de la familia de los HTLV, poco se sabe respecto de su papel en patología humana, aunque por su comportamiento biológico similar al HTLV-I es posible que esté implicado en enfermedades similares a las descritas anteriormente. De momento sólo existen comunicaciones puntuales que lo relacionan con la leucemia de células peludas.

HIV Y CÁNCER

Durante mucho tiempo se supuso que el sistema inmunitario jugaba un papel crucial en evitar el desarrollo del cáncer mediante la eliminación de las células malignas. A lo largo

de los últimos años, estudiando los pacientes inmunodeprimidos por condiciones congénitas o de forma terapéutica, se han ido recogiendo casos de neoplasias oportunistas, en general relacionadas con retrovirus. Con la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, causado por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), ha quedado definitivamente demostrado el papel del sistema inmunitario en el cáncer. Dos son las neoplasias más frecuentemente descritas en los pacientes infectados por el HIV, y las únicas consideradas realmente como oportunistas, el sarcoma de Kaposi, y los linfomas no de Hodgkin (LNH).

SARCOMA DE KAPOSI

Uno de los primeros signos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida fue la detección de un exceso de casos de sarcoma de Kaposi (SK) en la población masculina soltera de la ciudad de Nueva York, hacia la segunda mitad de la década de los años setenta. Hasta esa fecha, el SK era un tumor infrecuente que se observaba esporádicamente en pacientes varones de edad avanzada con ascendentes mediterráneos, y de forma endémica en Africa. En estos casos el sarcoma de Kaposi tiene una evolución menos agresiva, por lo general limitada a una afección cutánea. Por el contrario, en los pacientes infectados por el HIV, presenta un curso más agresivo, afectando no tan sólo a la piel, sino también a las vísceras, superficies mucosas y ganglios linfáticos.

En la mayoría de las ocasiones, los pacientes son HIV positivos, aunque se han comunicado casos de pacientes homosexuales en los que la serología es negativa.

El SK en pacientes infectados por el HIV se observa casi exclusivamente en varones homosexuales activos y bisexuales. En el resto de grupos de riesgo, como adictos a drogas por vía parenteral, hemofílicos, o pacientes contagiados por transfusiones, la frecuencia con la que se diagnostica esta enfermedad es mucho menor (Figura 3). Incluso entre las mujeres HIV positi-

vo que presentan SK, el factor de riesgo más importante es el contacto con un varón bisexual. Se ha supuesto por estos hallazgos epidemiológicos que el agente causal del SK, aún no descubierto, podría ser un virus, probablemente del grupo de los retrovirus, prevalente en la población homosexual y bisexual, cuya acción cancerígena estaría facilitada por la inmunosupresión causada por el HIV. De hecho recientemente se han descubierto partículas retrovirales en células de SK, parecidas morfológicamente a los retrovirus del grupo D.

LINFOMAS NO HODGKIANOS

El segundo grupo de tumores que se observa en los pacientes afectos de SIDA, son los linfomas no hodgkianos (LNH). A diferencia del SK, que puede aparecer en cualquier momento de la infección por el HIV, la presencia de LNH se da especialmente en pacientes severamente inmunodeprimidos (menos de 50 linfocitos CD4 por mm³). Así, el riesgo de que se presente un LNH en un paciente HIV positivo aumenta con el tiempo, mientras que en el caso del SK se mantiene constante.

Puesto que la supervivencia de los pacientes HIV positivos ha aumentado, como consecuencia del tratamiento antirretroviral, se están registrando cada día más casos de LNH, secundariamente a un aumento de una población de pacientes HIV positivos severamente inmunodeprimidos. Este aumento es de tal magnitud que se ha supuesto que en los próximos años hasta un 25% de todos los LNH que se observen se presentarán en pacientes HIV positivos. Histológicamente, los LNH que se presentan en los pacientes HIV positivo son de alto grado de malignidad, indiferenciados, Burkitt-like, o inmunoblásticos prácticamente siempre de células con fenotipo B. Es frecuente en estos pacientes la presentación en el SNC o en otros sitios extranodales, poco habitual en pacientes no HIV. Existe un fuerte vínculo con el EVB, con la característica translocación del gran c-myc en el 50% de los casos o

más, lo que sugiere que la infección por el EVB juega un papel crucial en el desarrollo de linfomas en pacientes HIV, aunque la patogénesis exacta de este proceso está aún por descubrir.

Se ha sugerido que otros tumores, como la enfermedad de Hodgkin, y el hepatocarcinoma, son también más frecuentes en pacientes infectados por el HIV, aunque el seguimiento a largo plazo no ha confirmado un aumento significativo del riesgo. Sin embargo, los últimos datos publicados han confirmado un aumento de la incidencia de carcinoma anorrectal en la población de carcinoma anorrectal en la población homosexual HIV positiva. Se ha sugerido una interacción entre el HIV y los papilomavirus, virus que sabe que están implicados en la patogénesis del cáncer anorrectal; de esta manera, la inmunosupresión secundaria a la infección por el HIV facilitaría el proceso de carcinogénesis causado por el papilomavirus.

5. VIRUS DE LA HEPATITIS B Y HEPATOCARCINOMA

CONSIDERACIONES EPIDEMIOLÓGICAS

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) supone un problema de salud a escala mundial. Se calcula que existen alrededor de 300 millones de portadores crónicos del VHB. En su conjunto, la cirrosis hepática posthepatítica y el hepatocarcinoma, las dos complicaciones más temibles de la infección por el VHB, son responsables de la muerte de alrededor de 1 millón de personas en todo el mundo cada año.

Es bien conocido que existe un riesgo importante de desarrollar un hepatocarcinoma en las personas infectadas por VHB. En esta población, el riesgo de presentar este tumor es unas 200 veces superior que en la población no infectada. De hecho, se ha calculado que la probabilidad acumulada a lo largo de la vida de que un paciente portador del VHB desarrolle un hepatocarcinoma es del 50%. Esta probabilidad es

mayor en las personas que han adquirido la infección en edad precoz que en las infectadas en edades más avanzadas. Otros factores exógenos como la ingesta de aflatoxina, el alcohol y el tabaquismo, influyen en el riesgo individual de desarrollar un hepatocarcinoma (HC) y pueden explicar la distribución no uniforme de la prevalencia de HC en regiones donde, por el contrario, la prevalencia de infección por el VHB sí que lo es. De hecho, parece improbable que el VHB sea el responsable, por sí solo, de la mayoría de casos de HC; así se deduce del hecho de que en los países industrializados no se detectan marcadores del VHB en un 68% de los casos de HC (porcentaje que en los países en vías de desarrollo cae a un 11%), lo que sugiere fuertemente que otros factores, de forma aislada, o conjuntamente con el VHB, son causa también de HC.

Las manifestaciones clínicas de la infección por el VHB y el riesgo de convertirse en un portador crónico son bastante variables, y dependen de la edad en que se produce la infección. Así, en países endémicos, como en China, sudeste asiático y en el África subsahariana, la infección suele contraerse de forma vertical de madre a hijo durante el período perinatal o de forma horizontal, entre niños de menos de 5 años de edad. Por lo general, la infección es asintomática.

En estas zonas del mundo la probabilidad de convertirse en un portador crónico es elevada; de hecho, en estos países la prevalencia de HBsAg, marcador de infección crónica, es del 5 al 15%. Por el contrario, en las zonas no endémicas (América del Norte, Europa Occidental, Australia, zonas templadas de América del Sur) la infección es más sintomática (hepatitis aguda, incluso fulminante), y suele contraerse de forma horizontal en personas pertenecientes a diversos grupos de riesgo, como receptores de productos sanguíneos contaminados, usuarios de drogas por vía parenteral, mediante contactos sexuales, e individuos retrasados mentales ingresados en instituciones. Paralelamente, el riesgo de convertirse en un portador crónico del VHB es menor (menos del 5% de los adultos infecta-

dos por primera vez por el virus), con una prevalencia de HBsAg en la población de menos del 1%.

MECANISMOS DE ONCOGENICIDAD

En contraste con la fuerte evidencia epidemiológica que relaciona VHB y hepatocarcinoma, poco se sabe sobre el verdadero papel que este virus tiene en la patogenia de este tumor. Recientes estudios sobre hepatocarcinomas desarrollados en otras especies en relación con otros hepadnavirus distintos al VHB han permitido descubrir algunas alteraciones genéticas que podrían explicar la transformación maligna del hepatocito infectado. Estos estudios han puesto de manifiesto la importancia que puede tener la activación de diversos oncogenes, especialmente el oncogén *myc*, en los hepatocarcinomas de roedores. En el caso del virus de la hepatitis de la marmota americana, que causa una hepatitis crónica con alto riesgo de degeneración maligna, el mecanismo de oncogenicidad probablemente guarde relación con la mutación, a través de la inserción del DNA viral, del gen *myc*. Por el contrario, raramente se observan integraciones del DNA viral en los hepatocarcinomas causados por el virus de la hepatitis de la ardilla, con capacidad también de causar HC; en este animal es mucho más frecuente la presentación de amplificaciones del oncogén *c-myc*.

En el caso del VHB, se han detectado secuencias del DNA viral en células de hepatocarcinomas humanas hasta en 80% de los casos. La integración de genoma viral tiene lugar en fases tempranas de la infección y se ha observado también en la hepatitis crónica. Los mecanismos a través de los cuales el DNA viral invade el genoma humano no están plenamente elucidados. El DNA viral insertado suele estar fragmentado o reorganizado, observándose delecciones, inversiones y mutaciones puntiformes; sólo excepcionalmente se observa insertado el genoma completo del virus. Un hallazgo también casi constante es la ausencia de replicación vírica en las células tumora-

les, a diferencia de lo que sucede en los hepatocitos infectados de forma crónica. La ausencia de sitios específicos de recombinación del DNA viral sugiere fuertemente que la integración del VHB en el genoma humano no sucede a través de un mecanismo específico como el caso de los retrovirus. De hecho, se ha sugerido que la integración del DNA viral tiene lugar por la imposibilidad de la replicación del VHB en las células tumorales. Sin embargo, aún está por aclarar si la no permisividad de las células tumorales del hepatocarcinoma para la replicación viral precede a la transformación maligna de las células o no es más que una consecuencia de dicha transformación.

Un mecanismo de acción adicional, como se ha sugerido recientemente, podría ser la alteración en la ex-

presión del gen X del VHB, gen que en condiciones normales codifica una proteína (la proteína X) que actúa como activador de la transcripción. Como consecuencia de la inserción del DNA viral en el genoma humano se producen con cierta frecuencia deleciones de varios residuos del fragmento carboxilo terminal de esta proteína, lo que causa una alteración de su actividad transactivadora; este fenómeno podría en último término causar la transformación maligna del hepatocito infectado. En favor de esta hipótesis están algunas observaciones realizadas en otras especies; así, la incapacidad para causar HC del virus de la hepatitis del pato podría guardar relación con que este virus no posee el gen X; por el contrario, los virus de la hepatitis de la marmota americana, y de la ardilla de tierra, que sí

expresan este gen, poseen capacidad de causar hepatocarcinoma.

En el momento actual aún está por aclarar el verdadero papel que el VHB desempeña en la patogénesis del hepatocarcinoma humano, proceso que muy probablemente sea multifactorial. El riesgo para desarrollar hepatocarcinoma probablemente guarde relación con un largo período de tiempo de necrosis hepática y de regeneración celular, a lo que se sumaría la acción prolongada de productos tóxicos de los genes virales, factores de crecimiento y receptores celulares. La activación de oncogenes, o la inactivación de antioncogenes, podrían tener un papel adicional. En cualquier caso, la integración del DNA viral en el genoma humano parece ser una condición necesaria, aunque no siempre suficiente. 

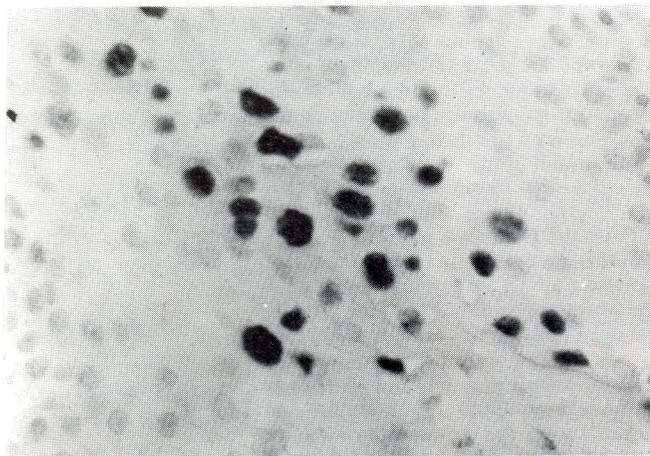


FIGURA 2. Carcinoma de cuello uterino, en el que mediante hibridación in situ se demuestra la positividad de múltiples núcleos para HPV 16/18.

Prevalencia del Sarcoma de Kaposi

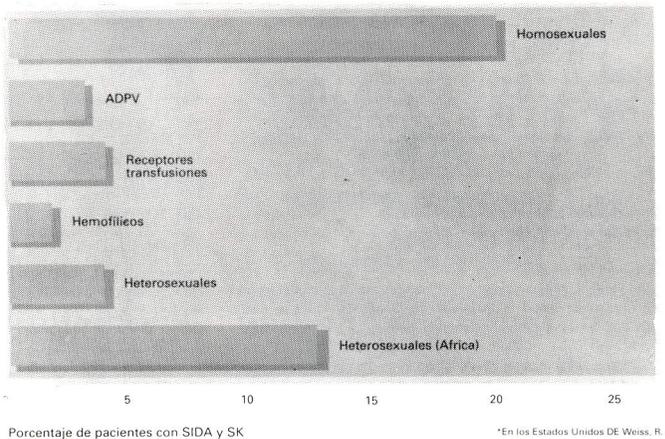


FIGURA 3. Prevalencia del sarcoma de Kaposi en los Estados Unidos, en pacientes infectados por el HIV, según el mecanismo de contagio. De Weiss R.

Referencias

- Crum C. (1993). Papillomaviruses and cervical neoplasia. En *Cancer Medicine*. Vol. 1. Sección III: Cancer Etiology. Philadelphia.
- Blattner W. (1991). Human retroviruses and malignancy. En *Origins of Human Cancer: A comprehensive Review*.
- Fraumeni J. (1991). Epidemiology of cancer. En *Origins of Human Cancer: A Comprehensive Review*.
- Willet W. (1991). Diet and human cancer. En *Origins of Human Cancer; A Comprehensive Review*.
- Buendía M.A. (1992). Mammalian hepatitis B viruses and primary liver cancer. *Seminars in Cancer Biology*, 3:309-320.
- Ganem D. (1991). Replication cycle of hepatitis B viruses; implications for viral persistence and oncogenesis. En *Origins of Human Cancer; A Comprehensive Review*.
- Weiss R. (1992). Retroviruses and human cancer, en *Viruses and Human Cancer. Seminars in Cancer Biology*, 3:312-328.
- Gissmann, L. (1992). Human papillomaviruses and genital cancer in Viruses and Human Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, 3:253-261.
- Rickinson A.B. (1992). Introduction en *Viruses and Human Cancer, Seminars in Cancer Biology*, 3:249.
- Li F. et al. (1993). Cancer Epidemiology, en *Cancer Medicine*. Vol. 1. Sección IV. Lea and Febiger. Philadelphia.
- Doll R. et al. (1981). The causes of cancer. Londres. *Oxford University Press*.
- Blot W.J. et al. (1986). Passive smoking and lung cancer. *J. Natl Cancer Inst.* 77:993, 1986.
- Biggar R.J. (1990). Cancer in acquired immunodeficiency syndrome: An epidemiological assessment. *Semin Oncol* 17:251.
- Anwar K. et al. (1992). Presence of ras oncogene mutations and human papillomavirus DNA in human prostate carcinomas. *Cancer Research* 54:5991-5996.
- Zur Hausen H. (1991). Papillomavirus/host cell interactions in the pathogenesis of anogenital cancer. *Origins of Human Cancer: A Comprehensive Review*.