

# LA TRANSMISSIÓ SEXUAL DE VIRUS CARCINÒGENS. NOUS CONCEPTES EN L'ORIGEN DE TUMORS HUMANS

F.X. Bosch

La revista (ciència) dedicà el seu número 4 de novembre de 1980 al càncer. En aquell moment, vàrem voler discutir el que es coneixia de les causes dels tumors humans, donant continuïtat a la contribució que Duran i Reynals havia fet a les pàgines de la primera revista (ciència), l'any 1928. Duran i Reynals va dedicar una part important de la seva vida professional a l'estudi dels "virus filtrables" i de les relacions entre els virus i alguns tipus de tumors. El seu article "El càncer, com avui se'l mira i com se'l vol combatre", reproduït íntegrament a (ciència) l'any 1980, posà clarament de relleu la intuïció dominant en els primers anys de segle sobre la possibilitat que les infeccions víriques estiguessin relacionades amb el càncer. Malauradament, els instruments i la tecnologia de què disposaven en aquella època no els varen permetre d'anar gaire més lluny, i les hipòtesis virals de l'etiologia del càncer varen avançar molt lentament durant un bon nombre d'anys.

## EL MODEL DEL TABAC, I EL CÀNCER DE PULMO AGAFA EL RELLEU

El model de carcinogènesi química proposat per a explicar la relació entre el càncer de pulmó i el consum de cigarretes, va dominar el panorama a partir dels anys 50. L'extraordinari treball de Doll i Hill "Un estudi de l'etiologia del càncer de pulmó", publicat l'any 1952, va donar la mesura del poder d'una enquesta epidemiològica (d'un qüestionari ben fet i ben interpretat), per tal de descobrir les associacions entre una malaltia tan complexa com el càncer de pulmó i els seus factors de risc dominants.



Francesc Duran i Reynals (Barcelona, 1.899 - New Haven (EUA), 1.958).

## NOVAMENT ELS VIRUS A PRIMER PLA

Les tècniques epidemiològiques varen evolucionar molt ràpidament des dels anys 50, en gran manera perquè varen saber incorporar els avenços d'altres branques de la ciència: virologia, immunologia, biologia molecular, estadística. L'anomenada seroepidemiologia estudia la distribució dels marcadors immunològics de resposta a agents antigènics en poblacions ben definides. La que comença a anomenar-se epidemiologia molecular tracta de buscar els marcadors d'exposició a substàncies carcinògenes (virus, productes químics i d'altres), mitjançant l'anàlisi dels components fins

ara inaccessible de les estructures cel·lulars tals com els àcids nucleics. La connexió entre la metodologia epidemiològica i la tecnologia biològica de punta, ha permès d'aconseguir en pocs anys avenços notables en el coneixement científic i, el que és més important, ha obert unes possibilitats d'intervenció sanitària inimaginables tan sols 10 anys enrera.

Un exemple que serveix per a il·lustrar la rapidesa amb què s'han produït aquests canvis, ens el dona, en la pròpia revista (ciència), la revisió del tema feta per Pau Viladiu l'any 1980. En l'article "Cinquanta anys després", l'estimació de la quantitat de tumors humans que podien atribuir-se a infeccions víriques no era encara contemplada com una entitat pròpia. Tan sols sis anys després, es posen en marxa programes de recerca i assaigs de vacunació contra l'hepatitis B, els quals s'espera siguin capaços de prevenir en el futur centenars de milers de casos de càncer primitiu de fetge.

## LA TRANSMISSIÓ DEL VIRUS DE L'HEPATITIS B I EL RISC DEL CÀNCER DE FETGE

(Estrictament parlant, el caràcter de virus carcinogen no pot aplicar-se al virus de l'hepatitis, perquè mai no s'ha aconseguit d'induir transformacions tumorals de caràcter neoplàsic ni en models animals ni in vitro. El virus del papiloma, al contrari, és capaç de provocar lesions pre-neoplàsiques i neoplàsiques en el conill, en bòvids i potser entre els humans).

Al llarg de molts anys, l'hepatitis B va ser anomenada hepatitis sèrica, perquè el contagi evident era el contacte amb sang contaminada, bé per punxions accidentals dels manipuladors, bé per transfusions amb sang infectada. Sobre l'epidemiologia i la transmissibilitat de la infecció, no se'n sabia gaire, ja que els instruments de mesura d'exposició es limitaven a preguntar si la persona havia o no estat en contacte



amb sang o productes derivats, i si la persona havia tingut o no una hepatitis o una icterícia. El canvi qualitatiu es produí quan es va descriure l'antigen de superfície del virus de l'hepatitis B (anomenat inicialment antigen Austràlia), i, poc després, es descrivia també la resta de marcadors serològics d'exposició i d'infecció virals. Amb aquests instruments i en un temps extraordinàriament curt, es va poder demostrar que:

1. Existien portadors sans de l'antigen de superfície, capaços de transmetre la infecció a d'altres persones, i aquesta transmissió podia produir-se sense necessitat d'una transfusió o un accident evident que comportés contacte amb la sang, o amb productes derivats.

2. Aquests portadors podien tenir o no antecedents clínics d'hepatitis aguda o d'icterícia i, per tant, la infecció viral i l'adquisició de l'estat de portador podia ser un fenomen clínicament desapercebut.

3. En els països d'alta prevalença d'hepatitis B, per exemple, nombrosos països de l'Àfrica sub-sahariana i del sud-est asiàtic, el contacte amb el virus es produeix en els primers anys de la vida. Al Senegal, per exemple, a l'edat de 10 anys

pràcticament tots els infants han estat infectats, i una proporció substancial n'ha esdevingut portadora crònica de l'antigen viral (fins a un 20% en determinades comunitats).

4. Les vacunes derivades del sèrum de portadors sans eren eficaces en induir respostes humoralment tant en nadons com entre adults, i aquesta resposta protegia tant del risc de desenvolupar una hepatitis aguda, com d'esdevenir portador de l'antigen de superfície (i, per tant, protegia també del risc de càncer de fetge).

En els mateixos anys, els epidemiòlegs varen aconseguir demostrar que el risc de contraure un càncer primitiu de fetge era com a mínim deu vegades superior entre els portadors crònics de l'antigen viral que entre la població en general. En alguns estudis prospectius, aquest risc s'ha considerat fins a 100 vegades superior entre els portadors crònics. La infecció crònica pel virus de l'hepatitis B, expressada per la persistència en el sèrum de l'antigen de superfície, ha esdevingut el factor de risc més important per al càncer primitiu de fetge i, possiblement, el segon carcinogen humà més important dels coneguts (després del tabac). La proporció de ca-

sos de càncer hepàtic atribuïbles a la infecció per hepatitis B, ha estat estimada en un 95% en els països d'alt risc, entre 10 i 40% en els països de risc intermig (possiblement Espanya es troba en aquest grup), i entre 1 i 5% en els països de baix risc (EEUU i Gran Bretanya, per exemple). Tenint en compte que a escala mundial el nombre estimat de casos de càncer de fetge és de 250.000 per any, i que, d'aquests, 175.000 poden ser causats directa o indirectament per la infecció viral, les possibilitats de prevenció que s'han evidenciat amb la vacuna són, senzillament, extraordinàries. Els problemes ara se situen en el terreny de la producció a baix cost i de la introducció de la vacuna en els programes regulars d'immunització. Els primers assaigs de vacunació s'han iniciat a Taiwan, Gàmbia, i a certes poblacions de la Xina. Caldrà encara esperar alguns anys (entre 30 i 40) abans de poder afirmar amb seguretat que, amb aquesta estratègia, la vacunació massiva dels nou nats serà capaç de prevenir l'aparició d'un nombre substancial de càncers de fetge.

## LA TRASCENDÈNCIA D'AQUESTES DESCOBERTES EN TERMES DE TRANSMISSIÓ SEXUAL

## LA TRANSMISSIÓ ENTRE ESPOSOS O PARTENAIRES: RISC D'HEPATITIS

Entre els individus de risc elevat reconeguts per l'OMS, figuren els esposos o companys sexuals de persones que tenen una hepatitis B. En aquest grup, la prevenció és relativament intuïtiva si ens limitem a la fase aguda o a la fase icterica de l'hepatitis B, però resta el problema de les fases contagioses no icteriques i, el que és més important, el de la fase de por-

tador crònic asimptomàtic. Malauradament, la informació de què hom disposa no és encara prou precisa per a quantificar el risc lligat al sexe del portador, els diferents patrons de marcadors virals o per a mesurar les diferències individuals de susceptibilitat.

## LA TRANSMISSIÓ DE LA MARE AL NOU NAT: RISC DE CÀNCER HEPÀTIC

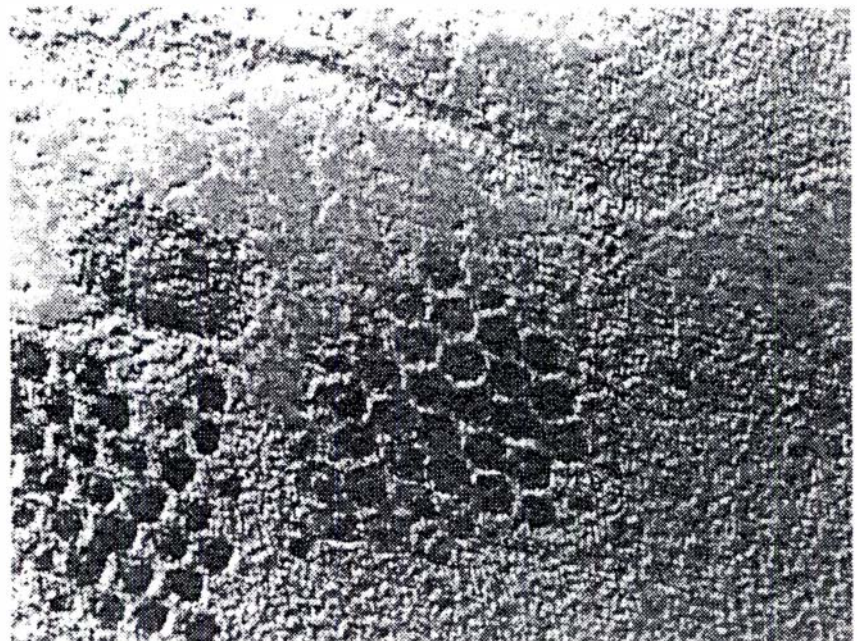
Aquesta és, evidentment, una de les formes de transmissió més importants de l'hepatitis B, particularment si considerem que el caràcter de portador (i, per tant, el risc de càncer de fetge) va lligat a l'edat d'infecció. Mentre que els individus infectats en edat adulta esdevenen portadors en una fracció petita (un 10% aproximadament), un 90% dels infants que s'infecten en el decurs dels primers mesos de la vida contractaran aquest estat de risc. En els països del sud-est asiàtic, sembla demostrat que el 95% dels nou nats de mares portadores de l'antigen de superfície i de l'antigen "e" de l'hepatitis

B, quan arriben a l'edat de 12 mesos, tenen ja algun tipus de marcador, i un 75% dels infants són ja portadors crònics de l'antigen de superfície. En alguns països asiàtics, s'ha estimat que entre un 30 i un 50% de les mares portadores d'antigen de superfície, són també portadores d'antigen "e". La transmissió de mares a fills podria ser, doncs, responsable de la meitat de casos dels portadors que es produeixen en aquells indrets.

En els països africans, la transmissió materno-infantil és probablement responsable d'una fracció relativament més baixa de la prevalença de portadors crònics (entre un 10 i un 20%), i han de ser considerades altres formes de contagi, com, per exemple, la transmissió entre infants, a través de paràsits, etc.

Hom creu que la infecció es produeix en el moment del part, per aspiració de sang infectada, però no es pot deixar de banda el contagi posterior a través d'altres fluids materns en els quals també es pot isolar el virus de l'hepatitis.

D'altra banda, la transmissió durant l'embaràs és un fenomen poc freqüent, ja que el virus no travessa la barrera placentària indemne.



Vaccl immunitari contra el virus de l'hepatitis B, obtingut a l'Institut Pasteur.

## LA TRANSMISSIÓ ENTRE HOMOSEXUALS MASCULINS: AUGMENT DEL RISC

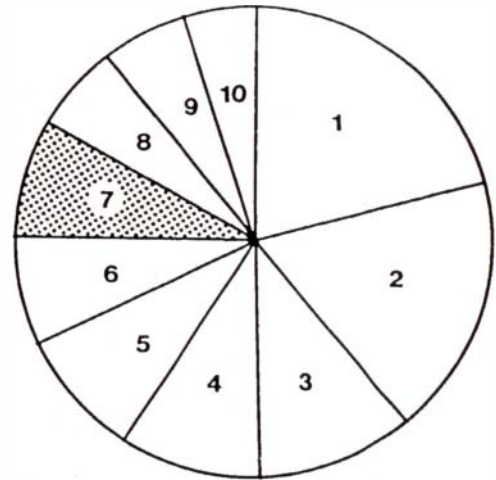
El caràcter de grup de risc dels homosexuals masculins per a malalties virals (Hepatitis B, HTLV, Virus Citomegàlic), ha estat probablement un dels fenòmens que més ha contribuït a revitalitzar l'interès per a estudiar de nou els patrons de comportament sexual com a fenomen d'importància epidemiològica en les diferents comunitats humanes.

Dues són les raons fonamentals en el comportament homosexual que permeten d'entendre la situació d'alt risc: la primera és la freqüència amb què aquestes relacions són promíscues, fins i tot altament promíscues; la segona és la utilització freqüent de la via rectal com a òrgan sexual per a relacions que inclouen penetració completa.

La promiscuitat és un factor de risc aplicable tant als homosexuals com a les persones bisexuals o heterosexuales. No obstant, entre els homosexuals és alta la freqüència de gran promiscuitat, de tal manera que la prevalença de l'antigen de superfície registrada en poblacions homosexuals occidentals oscil·la entre el 5 i el 10%, mentre que les poblacions de control de les mateixes àrees presenten una freqüència sensiblement més baixa (0,1-0,5%). El que és més important és que, d'entre els portadors crònics d'antigen de superfície, els homes homosexuals també tenen una freqüència més elevada (38-75% versus 3-30% entre els portadors no homosexuals). Tal com hem esmentat, l'antigenèmia "e" és un índex d'alta infectivitat.

La utilització de la via rectal com a òrgan sexual comporta un risc elevat de contagi, perquè la mucosa és fràgil i la penetració s'acompanya freqüent-

Figura 2. Distribució dels deu tumors més freqüents a escala mundial entre els homes. El càncer de fetge ocupa el setè lloc. Per a nombroses regions del sud-est asiàtic, la Xina i l'Àfrica sub-sahariana, n'és el tumor més freqüent. (1. pulmó, 2. estómac, 3. còlon i recte, 4. boca i faringe, 5. pròstata, 6. esòfag, 7. fetge, 8. bufeta, 9. sistema limfàtic, 10. leucèmies)



ment de petites ferides i hemorràgies i, per tant, de contacte directe amb sang potencialment contaminada. Aquest fet explicaria que la promiscuitat femenina comporti un risc més baix de contagi. Per exemple, en un estudi de la població de prostitució a Singapoore (121 homes i 239 dones), la prevalença global de l'antigen de superfície era 9,2%, però la distribució per sexes mostrava que entre els homes (tots homosexuals) era del 15%, mentre que entre les dones era del 6,3%. La positivitat per a l'antigen "e" entre els portadors, era de 39% per als homes i de 13,3% per a les dones.

## CATALUNYA ÉS UN PAÍS DE RISC MITJÀ PEL QUE FA AL CÀNCER DE FETGE

Les dades del Registre de Població de Tarragona suggereixen que la incidència del càncer hepàtic a la província (i, per extensió, probablement a Catalunya), és propera a la d'altres regions de la mediterrània i sensiblement més elevada que la dels països del nord d'Europa. Les dades més recents de la mortalitat a Catalunya suggereixen el mateix fenomen. La

prevalença de portadors d'antigen de superfície entre un gran nombre de donants de sang ha estat, en els darrers anys, d'aproximadament un 1%.

Tot i ésser una prevalença intermitja-baixa, és deu vegades superior a la registrada, per exemple, als Estats Units d'Amèrica o a l'Anglaterra. El control de l'hepatitis B i, en una certa proporció, del càncer hepàtic, és un tema sanitari d'amplada i, per tant, de mal resumir. Molts dels seus components són ja rutina en els nostres centres (anàlisi de les sangs per transfusió, control de les mares, vacunació dels nadons de les portadores, etc.). Valdria la pena, però, considerar algunes mesures de cara al futur, com, per exemple, l'estudi de les famílies dels portadors de l'antigen de superfície (identificades per qualsevol altre motiu), la vacunació dels familiars a risc, l'estudi i vacunació del personal sanitari en contacte amb productes derivats de la sang humana, i l'atenció especial als viatgers que han residit en països d'alta endèmia.

Cal esmentar, finalment, que en els països on l'hepatitis B només explica la meitat o menys dels casos d'hepatoma, el tabac, l'alcohol i els contraceptius orals han estat assenyalats com a factors de risc, i, com a tals, caldria contemplar-los en els futurs treballs de recerca, i en els conseqüents programes d'intervenció.

## EL CÀNCER DEL COLL DE LA MATRIU: ERA CONEGUT des de 1743

Era conegut, però no es podia demostrar. L'any 1743, Ramazzini, i un any més tard Rigoni Stern, varen descriure, potser per primera vegada, com el càncer de coll era un tumor que apareixia freqüentment en dones casades, però molt rarament entre les monges. Durant prop de dos-cents anys, s'ha vist molts càncers de coll, i hom ha fet molts treballs epidemiològics per tal d'arribar a definir amb precisió quines eren les dones que estaven a risc. La ciència, com la resta de disciplines, està marcada pel seu temps i, per tant, la definició del grup d'alt risc va anar canviant a mesura que els investigadors es varen atrevir a preguntar amb més detall sobre el comportament sexual, i a mesura que les dones varen ser més lliures en respondre. Per exemple, l'edat d'iniciació sexual va passar d'expressar-se com a "edat al primer matrimoni", "edat del primer fill", "edat al primer embaràs", fins a poder preguntar i poder contestar obertament a la pregunta "edat al seu primer coit complet".

Avui en dia, el grup de dones d'alt risc es defineix per haver començat aviat a tenir relacions sexuals, i per haver tingut múltiples companys sexuals. Altres factors de risc són el tabac i, potser, els anticonceptius orals. En el grup de factors de protecció, hi trobem la utilització de contraceptius de barrera (diafragmes o condons), i l'haver estat tractat amb electrocoagulació de la zona de transició cervical. Aquestes associacions han estat estudiades a bastament per diferents investigadors, en diferents ambients i mitjançant diferents tècniques d'entrevista i de control, de manera que podem gairebé assegurar que cadascuna d'aquestes característiques té una relació específica amb la malaltia. Per

exemple, podem avançar que el risc no va lligat al nombre total de coits d'una dona, sinó al fet que aquests coits s'hagin produït amb un nombre elevat de companys sexuals, etc.

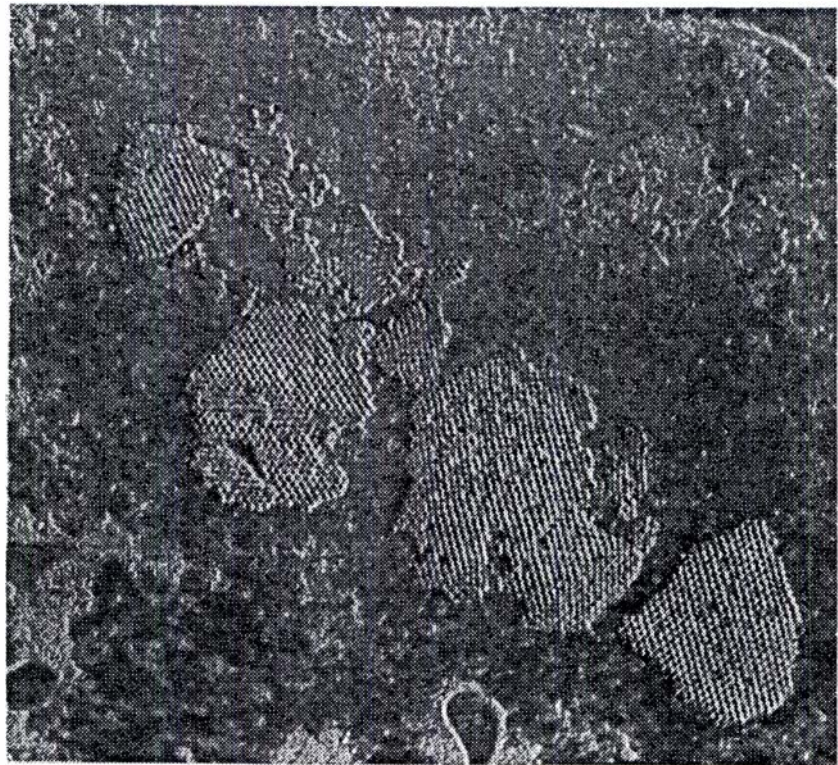
Fins aquí s'havia arribat i aquí s'estava la cosa fins fa escassament sis anys. Llavors el tema va ser revitalitzat des de l'òptica de l'epidemiologia i des de l'òptica de la biologia molecular.

## UNA INFECCIÓ VIRAL, POSSIBLE FACTOR COMÚ EN L'ETIOLOGIA DEL CÀNCER DE COLL DE MATRIU I DEL CÀNCER DE PENIS

Semblava la història de l'ou de Colom. Quedava clar que el comportament sexual de la dona modificava substancialment el seu risc de malaltia, però també quedava clar que una fracció

substancial de dones amb càncer de cèrvix manifestava clarament haver estat monoàndrica... No va ser fins l'any 1981 que es va publicar un treball científic que relacionava la qüestió del comportament sexual masculí amb el tumor femení! (el mateix Doll, que publicà l'estudi del tabac i del càncer de pulmó, figurava entre els autors). En aquesta enquesta, petita i de pressupost migrat, hom suggeria clarament que el risc de malaltia per a la dona que es reconeixia monoàndrica, augmentava progressivament amb el nombre de companyes sexuals que el seu marit o company reconeixia haver tingut al llarg de la seva vida. Aquest risc podia arribar a ser entre 7 i 8 vegades més alt que el de la dona monoàndrica el marit de la qual es definia com a monògam. L'estudi demostrava el mateix efecte per a les dones poliàndriques.

Altres treballs previs i algun fet posterior reforçaven aquesta hipòtesi, indicant, per exemple, que les segones dones d'homes que n'havien perdut la primera a causa d'un càncer de coll, també tenien un risc elevat de patir-lo. A nivell mundial, existeix una correlació (encara que



Papillomavirus en forma de cristalls a l'interior d'una cèl·lula.

feble i poc consistent) entre la incidència de càncer de coll i la incidència de càncer de penis. Era, doncs, possible que el càncer de coll i el càncer de penis tinguessin una causa comuna, i que aquesta fos, probablement, un virus, ja que mai no s'havia pogut demostrar que una bactèria, un fong o un paràsit que habitualment es troben en el tracte genital, fossin capaçes d'induir transformacions tumorals.

D'altra banda, per a explicar el fet que el càncer de cèrvis és un tumor molt més freqüent que el càncer de penis, cal trobar altres factors, d'exposició o de susceptibilitat, que probablement intervenen en el procés que va des de la infecció a la transformació neoplàsica. El següent pas era, doncs, buscar els marcadors de la infecció viral en els tumors, en els teixits no tumorals, en els casos i en els controls, en les dones i en llurs companys. Però, quins marcadors? quins virus?

## LA CLONACIÓ DE L'ÀCID NUCLEIC DEL VIRUS DEL PAPILOMA

Durant molts d'anys, els epidemiòlegs varen intentar d'explorar el paper del virus Herpes 2 i del virus Citomegàlic, coneguts pobladors ocasionals del tracte genital, però la major part dels treballs foren inconclusius o clarament negatius. Hom va avançar molt quan es va aconseguir de clonar l'àcid nucleic dels virus del grup dels papilomas, un virus fins aleshores impossible de cultivar.

Actualment, hom pot disposar a bastament de seqüències virals marcades que permeten d'identificar i de quantificar la presència de fragments virals, integrats en l'àcid nucleic cel·lular o lliures en el citoplasma de cèl·lules humanes. A partir d'aquest moment, es varen multiplicar els treballs de laboratori, tot informant de la presència de determinats subtipus de la família dels papilomes en mostres de tumors de cèrvis, en lesions pre-tumorals, en mostres de càncer de penis i en línies cel·lulars derivades de tumors

càncer de penis i en línies cel·lulars derivades de tumors cervicals. Els mateixos marcadors es troben, també, en mostres de teixits normals (encara que en proporcions diferents), i, fins ara, els resultats són contradictoris. Ara com ara, cap treball epidemiològic, de disseny i dimensions adequades, ha estat conclòs, i, per tant, és prematur d'afirmar el significat real d'aquestes troballes. No obstant això, alguns projectes importants han començat ja a diversos països i no hauríem de triar gaire a saber-ne els resultats.

Si les esperances d'haver identificat un agent causal d'aquests tumors es confirmen, no estarem gaire lluny d'una segona vacuna contra un dels més importants càncers humans. La intuïció de Duran i Reynals i dels seus col·legues pren caràcter de realitat.

## UNA NOTA NECESSÀRIA

Al llarg d'aquest treball, el concepte de promiscuïtat sexual apareix freqüentment esmentat com a factor de risc. Cal, doncs, precisar que el terme "promiscuïtat sexual" no és altra cosa que una mesura de la probabilitat de trobar un company sexual infectat i infeccions per part d'un hoste susceptible. En d'altres paraules, en una població on la prevalença d'individus portadors d'hepatitis B fos zero, la promiscuïtat sexual no comportaria cap risc de contraure una hepatitis, com tampoc no ho comporta per a un hemofílic el fet de rebre múltiples transfusions de sang si podem garantir que la tècnica, els instruments i la pròpia sang, són adequadament vigilats i no estan infectats. Al contrari, la més estricta monogàmia amb un portador/a dels antígens de superfícies i "e", o una única transfusió amb una sang positiva donada a un no-immunitzat, comportaria quasi indefectiblement la transmissió de la malaltia.

Francesc Xavier Bosch

## LECTURES RECOMANADES

CIÈNCIA. NÚMERO 4 NOVEMBRE 1980. ARTICLES DE FRANCESC DURAN I REYNALS, PAU VILADIU I QUEMADA, FRANCESC XAVIER BOSCH I GRUP D'ESTUDIS ONCOLÒGICS DE CATALUNYA I BALEARS.

THE CAUSES OF CANCER. RICHARD DOLL I RICHARD PETO. OXFORD MEDICAL PUBLICATIONS. 1981.

PREVENTION OF LIVER CANCER. ORGANITZACIO MUNDIAL DE LA SALUT. TECHNICAL REPORT SERIES. NUMERO 691. 1981.

VIRAL ETIOLOGY OF CERVICAL CANCER, 21 BAMBURY REPORT. SESSIONS PRIMERA (PP 3-80) I TERCERA (PP 187-260). EDITORS RICHARD PETO I HARALD ZUR HAUSEN. COLD SPRING HARBOR LABORATORY 1986

Francesc Xavier Bosch neix a Barcelona l'any 1947. Estudià medicina a la Universitat de Barcelona i l'especialitat d'Oncologia a l'Hospital de Sant Pau. Estudià epidemiologia a la Universitat de Califòrnia a Los Angeles i a la Universitat Lliure de Brusel·les. Des de fa tres anys treballa a l'Agència Internacional per a la Recerca sobre el Càncer, a Lió, França.