

**Epidemiología, epigenética y clínica de las enfermedades oncológicas**

**Epidemiology, epigenetics and clinical of cancer diseases.**

PhD. Lizette Elena Leiva-Suero\*, Dra. Esp. Elena Hernández Navarro\*\*, Dra. Esp. Sandra Elizabeth Villacís-Valencia\*\*\*, Dr. Esp. Josué Acosta-Acosta\*\*\*\*, MSc. Dra. Silvia Càceres Correa\*\*\*\*\*, Mg. Ricardo Xavier Proaño Alulema\*\*\*\*\*, Dr. Esp. Lenier Pablo León Baryolo\*\*\*\*\*, Md. Mg. Gabriela Salgado\*\*\*\*\*

\* PhD. Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de Medicina Interna. Doctora en Medicina. Profesora Titular de Fisiología. Carrera de Medicina. Universidad Técnica de Ambato. GRUPO DE INVESTIGACIÓN ACADEMICA Y CIENTIFICA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS CON PROYECCION SOCIAL

K'USKIYKUY YACHAY SUNTUR

\*\* PhD. Doctora en Ciencias Pedagógicas. Especialista de Embriología. Doctora en Medicina. Profesora de Embriología. Carrera de Medicina. Universidad Técnica de Ambato. GRUPO DE INVESTIGACIÓN ACADEMICA Y CIENTIFICA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS CON PROYECCION SOCIAL

K'USKIYKUY YACHAY SUNTUR

\*\*\* Especialista de Medicina Interna. Profesor Titular Agregado III de Agentes Biológicos. Universidad Técnica de Ambato, Carrera de Medicina. GRUPO DE INVESTIGACIÓN ACADEMICA Y CIENTIFICA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS CON PROYECCION SOCIAL K'USKIYKUY YACHAY SUNTUR

\*\*\*\* Especialista en Inmunología. Profesor Titular Agregado III de Inmunología. Universidad Técnica de Ambato, Carrera de Medicina. GRUPO DE INVESTIGACIÓN ACADEMICA Y CIENTIFICA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS CON PROYECCION SOCIAL K'USKIYKUY YACHAY SUNTUR

\*\*\*\*\* Magíster en Pedagogía en Ciencias de La Salud. Doctora en Odontología. Universidad Técnica de Ambato

\*\*\*\*\* Ingeniero en Sistemas. Magíster en Interconectividad de Redes. Docente de Informática y NTACs. Universidad Técnica de Ambato. Carrera de Medicina. GRUPO DE INVESTIGACIÓN ACADEMICA Y CIENTIFICA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS CON PROYECCION SOCIAL K'USKIYKUY YACHAY SUNTUR

\*\*\*\*\* Especialista en Medicina Interna. Doctor en Medicina. Profesora de Medicina Basada en Evidencias. Carrera de Medicina. Universidad Técnica de Ambato. GRUPO DE INVESTIGACIÓN ACADEMICA Y CIENTIFICA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS CON PROYECCION SOCIAL K'USKIYKUY YACHAY SUNTUR

\*\*\*\*\* Médico Especialista. Profesora de Medicina Comunitaria. Carrera de Medicina. Universidad Técnica de Ambato

[le.leiva@uta.edu.ec](mailto:le.leiva@uta.edu.ec)

**Resumen.**

Introducción: Cada año se diagnostican 14 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo y 8 millones de pacientes mueren por esta causa. Ecuador no escapa a esta problemática. Abordar los aspectos epidemiológicos, epigenéticos y clínicos de las enfermedades oncológicas de mayor prevalencia, con vistas a garantizar un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno, con el empleo de las más novedosas técnicas, es siempre bienvenido. Se efectuará una revisión actualizada de la literatura sobre estos temas con vistas a profundizar en los profesionales los conocimientos habilidades y destrezas en el manejo integral del paciente oncológico, con enfoque de riesgo, lo cual permitirá mejorar los indicadores de salud.

Objetivo: Evaluar de manera crítica la literatura científica reciente, sobre los aspectos epidemiológicos, epigenéticos y clínicos de las enfermedades oncológicas con enfoque de riesgo con vistas a garantizar un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno, lo cual repercutirá favorablemente en los indicadores de salud de la población.

**Material y métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica publicada en el periodo 2000-2017, realizándose una triangulación, sobre los aspectos epidemiológicos, epigenéticos y clínicos de las enfermedades oncológicas con enfoque de riesgo, con vistas a garantizar un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno, lo cual repercutirá favorablemente en los indicadores de salud de la población. Se utilizaron métodos estadísticos descriptivos y el método histórico lógico permitió determinar la secuencia cronológica de los diferentes fundamentos que intervienen en la prevención, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de estas enfermedades con un enfoque inter y transdisciplinario.

**Resultados:** Los referentes teóricos analizados permitieron determinar los aspectos más relevantes de la epidemiología del cáncer a nivel mundial y en Ecuador, determinar qué factores epigenéticos influyen su génesis, describir las manifestaciones clínicas de las enfermedades oncológicas más prevalentes, haciendo énfasis en novedosos métodos diagnósticos y terapéuticos, que repercuten favorablemente en el pronóstico, todo lo cual contribuirá a elevar las competencias de los profesionales en estos temas y mejorar los indicadores de salud.

**Conclusiones:** El enfoque inter y transdisciplinario de los aspectos epidemiológicos, epigenéticos y clínicos de las enfermedades oncológicas que muestran mayor prevalencia, con enfoque de riesgo, permite elevar las competencias de los profesionales médicos, todo lo cual contribuirá a un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, que incida favorablemente en los indicadores de salud, disminuyendo la morbi mortalidad por estas patologías.

**Palabras clave:** Epidemiología, Epigenómica, Oncología Médica

#### **Abstract.**

**Introduction:** Every year were diagnosed 14 million of new cancer cases and 8 million died. Ecuador is inside the problem. The epidemiological, epigenetics and clinical aspects of the oncological illness more prevalent in order to obtain rapid diagnosis and treatment with employed new technics. We will analyze this topic in order to increase the competence of medical professional in the management of this patients and improve the health indicators.

**Objectives:** To evaluate the scientific literature about epidemiological, epigenetics and clinical aspect of oncological illness with risk prediction in order to obtain rapid diagnosis and treatment to improve health indicators in population.

**Material and methods:** We realized a systematic review of scientific literature during 2000 to 2017 year, with triangulation about epidemiological, epigenetics and clinical aspects of oncological diseases with risk approximation in order to obtain a rapid diagnosis and treatment and to improve the health indicators in our population. We used descriptive statistical methods.

**Results:** The theoreticals referents used permit obtain more relevants results in epidemiology, epigenetics and clinical manifestations of oncological diseases, with particular analysis of the most important diagnostic and treatment methods that will improve the prognosis, the medical competences and health indicators.

**Conclusions:** Was evidenced that inter and trans disciplinary methods to aboard epidemiological, epigenetics and clinical aspects of oncological illness more prevalent will elevate the competences of medical professionals and contribute to rapid diagnosis and treatment that will improve health indicators and to diminish morbidity and mortality of oncological diseases.

**Keywords:** Epidemiology, Epigenomics, Medical Oncology

Recibido: 1-7-2019

Revisado: 7-8-2019

Aceptado: 8-8-2019

#### **Introducción.**

El impacto de las sociedades contemporáneas, la modificación en estilos de vida de los sujetos y la alteración del ecosistema implicó la modificación de las manifestaciones clínicas en las

enfermedades oncológicas, las cuales se interrelacionan cada vez más con procesos epigenéticos, epidemiológicos, inmunológicos e infecciosos. Estas visiones integradoras de procesos tan complejos como la oncogénesis, permiten enfocar el análisis desde tres

fundamentos: el primero, relacionado con la genética; el segundo, referente a los mecanismos de producción de estas alteraciones y el tercero, atribuible a las alteraciones de los mecanismos intracelulares. La epigenética va en dirección ascendente en cuanto a la génesis de estos procesos (1-5).

Cada año se diagnostican 14 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo y 8 millones de pacientes mueren por esta causa<sup>1-3</sup>. Ecuador no escapa a esta problemática. Abordar los aspectos epidemiológicos, epigenéticos y clínicos de las enfermedades oncológicas de mayor prevalencia, con vistas a garantizar un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno, con el empleo de las más novedosas técnicas, es siempre bienvenido. En el presente simposio se efectuará una revisión actualizada de la literatura sobre estos temas con vistas a profundizar en los profesionales los conocimientos habilidades y destrezas en el manejo integral del paciente oncológico, con enfoque de riesgo, lo cual permitirá mejorar los indicadores de salud (1-6).

El cáncer es uno de los problemas sanitarios más relevantes en la actualidad debido a su creciente incidencia y a su carácter como enfermedad crónica, por ello es necesario evaluar el proceso asistencial y el desarrollo de estrategias para cubrir las necesidades y expectativas de los pacientes con enfermedades oncológicas. Su incidencia mundial aumentará un 75% en 2030 según la OMS (1-3). La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC en inglés), dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), prevé que la incidencia de las enfermedades oncológicas en la población mundial aumente un 75% en el año 2030<sup>1-6</sup>. El mayor incremento se espera en los países en vías de desarrollo, donde es superior al 90%.

La salud, la educación y la riqueza de la población son los tres parámetros del indicador social del Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD)<sup>1-7</sup>. Sus resultados se clasifican en cuatro categorías: muy alto, alto, medio y bajo. El primer nivel incluye los países desarrollados y los otros tres, el resto. La información para calcular una estimación procede de GLOBOCAN, una base de datos de pacientes con cáncer de 184 países de todo el mundo durante el año 2008. Los países más ricos tuvieron

un 40% de la incidencia global y los más pobres un 15% (1-7).

En los países con el nivel más bajo, sobre todo los situados en África subsahariana, crecen las enfermedades oncológicas relacionadas con las infecciones. Especialmente, el cáncer de útero, de hígado, de estómago y de sarcoma de Kaposi, relacionado con el endotelio linfático (1-9).

Los países con mayor nivel como Australia, Reino Unido, Rusia y Brasil aumentan los casos de cáncer asociados al estilo de vida y hábitos poco saludables. El cáncer de pulmón crece por el tabaquismo y el de mama, próstata y colorrectal por conductas sexuales de riesgo, obesidad y dieta inadecuada (1-9).

En las denominadas regiones en transición, la incidencia de algunas enfermedades oncológicas, como el cáncer de útero y de estómago, disminuye. Pero la occidentalización del estilo de vida en estos países aumenta sustancialmente otro tipo de carcinomas, como el cáncer de mama, próstata y colorrectal (1-9).

Independientemente del índice de desarrollo humano (IDH) y de la región mundial, la incidencia del cáncer de próstata y de mama aumenta. En cambio, los casos de cáncer de estómago y de útero decrecen, aunque hay excepciones en el último (7-9).

### **Objetivo**

Evaluar de manera crítica la literatura científica reciente, sobre los aspectos epidemiológicos, epigenéticos y clínicos de las enfermedades oncológicas con enfoque de riesgo con vistas a garantizar un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno, lo cual repercutirá favorablemente en los indicadores de salud de la población.

### **Material y métodos**

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica publicada en el periodo 2000-2017, realizándose una triangulación, sobre los aspectos epidemiológicos, epigenéticos y clínicos de las enfermedades oncológicas con enfoque de riesgo, con vistas a garantizar un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno, lo cual repercutirá favorablemente en los indicadores de salud de la población. Se utilizaron métodos estadísticos descriptivos y el método histórico lógico permitió determinar la secuencia cronológica de los diferentes fundamentos que intervienen en la

prevención, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de estas enfermedades con un enfoque inter y transdisciplinario.

### Resultados y discusión

Los referentes teóricos analizados permitieron determinar los aspectos más relevantes de la epidemiología del cáncer a nivel mundial y en Ecuador, determinar qué factores epigenéticos influyen su génesis, describir las manifestaciones clínicas de las enfermedades oncológicas más prevalentes, haciendo énfasis en novedosos métodos diagnósticos y terapéuticos, que repercuten favorablemente en el pronóstico, todo lo cual contribuirá a elevar las competencias de los profesionales en estos temas y mejorar los indicadores de salud.

Los cánceres son enfermedades producidas por influencias combinadas de factores genéticos, biológicos (como edad y sexo), exposiciones ambientales (como el asbesto, las aflatoxinas, la luz ultravioleta o el arsénico), infecciones crónicas (virus de la hepatitis B y C, virus del papiloma y *Helicobacter pylori*) y estilos de vida no saludables (dieta inadecuada, sedentarismo, consumo de tabaco y alcohol). En este sentido, el envejecimiento de la población es un importante factor para comprender el aumento del cáncer. Asociado a la transición demográfica, se ha producido un aumento progresivo de patologías no transmisibles, que actualmente representan el 82% de la carga de enfermedad en nuestro país (medida en AVISAi); el cáncer es la primera causa de carga de enfermedad en muchos países del mundo, por encima de las enfermedades cardiovasculares (1-9,13-4).

#### Epigenética y cáncer

En la etiología del cáncer participan múltiples factores, tanto ambientales como genéticos. Los mecanismos moleculares de control de la expresión genética han ganado terreno en la búsqueda por explicar las causas de la enfermedad. Ahora se sabe que las alteraciones epigenéticas contribuyen a la patogénesis del cáncer. Los estudios más recientes han identificado patrones moleculares que predisponen o desencadenan los tumores (10-3).

Aunque el cáncer es una enfermedad en la que predominan anomalías genéticas, los estudios moleculares han demostrado que alteraciones epigenéticas comparten un papel protagónico en

su desarrollo. La epigenética abarca una serie de alteraciones heredables en la expresión génica que no están causadas directamente por la alteración en la secuencia nucleotídica del ADN, como son las alteraciones de la estructura de la cromatina mediada por metilación de los residuos de citosina en los dinucleótidos CpG, la modificación de histonas mediante acetilación o metilación y los cambios en la estructuración jerárquica de la cromatina de orden mayor. Se ha observado que una metilación anormal en sitios de transcripción génica puede dar como resultado un silenciamiento epigenético de los genes cuya función sería, en circunstancias normales, protegernos contra la formación de tumores o reparar el ADN. En esta revisión veremos el resultado de las investigaciones más recientes *in vitro* e *in vivo* en terapia epigenética y sus aplicaciones en oncología (10-15).

Durante el desarrollo de organismos multicelulares, un único huevo fertilizado da origen a miles de subtipos celulares, que se reúnen y se diferencian en tejidos. Como todas las células del organismo tienen virtualmente el mismo genoma, existe un patrón de lectura discriminativo que dicta quién se convierte en neuronas, piel o músculo. El programa de expresión genética debe mantenerse, a lo largo de las generaciones celulares subsiguientes, a través de la división celular. Las investigaciones de los últimos años han dejado claro que el control de la compactación del ADN genómico para formar la cromatina es fundamental para mantener un gen en un estado de expresión “encendido” o “apagado”. (7) La compactación permite que el genoma completo de un individuo, de una longitud aproximada de 2 metros, alcance los 10 µm de diámetro de un núcleo celular normal. De esta forma 147 pares de bases envuelven un octámero de histonas 1.7 veces dando origen a una estructura conocida como nucleosoma. Los nucleosomas que se encuentra conectados a través de 20 a 60 pares de bases forman una configuración similar a las cuentas de un rosario, una estructura conocida como la fibra de 30nm. Esta estructura puede compactarse aún más, formando la fibra de 10 nm. A pesar de que no se conoce con exactitud cómo se realizan estos procesos, existen en la actualidad algunas claves sobre cómo se da esta compactación. El resultado, sin embargo, es una disminución en el espacio

físico tridimensional del ADN, haciendo imposible que los factores de transcripción reconozcan zonas promotoras para que así los genes contenidos se puedan expresar. Dos grupos de proteínas, el grupo Polycomb (PcG) de genes represores y el grupo trithorax (trxG) de genes activadores se encargan de modular la estructura de la cromatina (10-13).

A su vez, diversos factores que determinan la interacción histona-histona o histona-ADN, como los patrones de metilación o acetilación, trabajan en conjunto regulando los patrones de expresión génica claves durante el desarrollo y la diferenciación celular y por lo tanto juegan un papel determinante en la génesis de los tumores (10-15).

Entre estos factores epigenéticos se destacan (10,18-24).

- Metilación del ADN y el Silenciamiento Génico
- Patrón de transcripción genético aberrante
- Reversibilidad de la metilación aberrante del ADN
- El código de histonas y los patrones de acetilación y metilación
- El rol de la acetilación en la fisiología celular y su relación con el cáncer
- Los inhibidores de las deacetilasas de histonas

Epidemiología y clínica oncológica de las enfermedades prevalentes. Estrategias de diagnóstico precoz y tratamiento oportuno.

El cáncer implica una transformación de células normales en células tumorales, en un proceso de varias etapas que suele consistir en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno (1-5,13-4). Estas alteraciones son el resultado de la interacción entre los factores genéticos del paciente y tres categorías de agentes externos, a saber:

- Carcinógenos físicos, como las radiaciones ultravioletas e ionizantes;
- Carcinógenos químicos, como el amianto, los componentes del humo de tabaco, las aflatoxinas (contaminantes de los alimentos) y el arsénico (contaminante del agua de bebida), y
- Carcinógenos biológicos, como determinados virus, bacterias y parásitos.

La OMS estableció una clasificación de los agentes cancerígenos a través de un órgano

especializado, el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer.

El envejecimiento es otro factor fundamental en la aparición del cáncer. La incidencia de esta enfermedad aumenta muchísimo con la edad. La acumulación general de factores de riesgo se combina con la pérdida de eficacia de los mecanismos de reparación celular que suele ocurrir con la edad (1-16).

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. La incidencia de la enfermedad se estima en 14 millones de casos anuales y se espera se duplique en 2030 (27 millones) (1-5,13-4). Por tanto, la epidemia del siglo XXI experimenta un aumento continuo y progresivo tanto en incidencia (nuevos casos) como en mortalidad. Entre los tumores más frecuentes fueron el cáncer de próstata seguido de pulmón en hombres y el de mama seguido de colorectal e mujeres; el colorectal fue el más frecuente en ambos sexos. La mortalidad media del cáncer se sitúa en torno al 50%. Se prevé que el número de nuevos casos aumente aproximadamente en un 70% en los próximos 20 años (13-4).

El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo. En 2015 se atribuyeron a esta enfermedad 8,8 millones de defunciones (1-5,13-4). Los cinco tipos de cáncer que causan un mayor número de fallecimientos son los siguientes:

- Pulmonar (1,69 millones de defunciones)
- Hepático (788 000 defunciones)
- Colorrectal (774 000 defunciones)
- Gástrico (754 000 defunciones)
- Mamario (571 000 defunciones)

Cerca del 70% de las muertes por cáncer se registran en países de ingresos medios y bajos. Alrededor de un tercio de las muertes por cáncer se debe a los cinco principales factores de riesgo conductuales y dietéticos: índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol (1-5,24-8).

El tabaquismo es el principal factor de riesgo y ocasiona aproximadamente el 22% de las muertes por cáncer (1-5,13-4,28).

Las infecciones oncogénicas, entre ellas las causadas por virus de las hepatitis o por papilomavirus humanos, ocasionan el 25% de los casos de cáncer en los países de ingresos medios y bajos (1-5,33-45).

La detección de cáncer en una fase avanzada y la falta de diagnóstico y tratamiento son problemas frecuentes. En 2015, solo el 35% de los países de ingresos bajos informaron de que la sanidad pública contaba con servicios de patología para atender a la población en general. Más del 90% de los países de ingresos altos ofrecen tratamiento a los enfermos oncológicos, mientras que en los países de ingresos bajos este porcentaje es inferior al 30% (1-5,13-428-33).

El impacto económico del cáncer es sustancial y va en aumento. Según las estimaciones, el costo total atribuible a la enfermedad en 2010 ascendió a US\$ 1,16 billones (1-5).

Solo uno de cada cinco países de ingresos medianos o bajos dispone de los datos necesarios para impulsar políticas de lucha contra la enfermedad (1-5,13-14).

Otro aspecto importante para considerar son los factores de riesgo asociados a la enfermedad, los cuales tradicionalmente se dividen en tres grupos (28,31):

- **FACTORES NO MODIFICABLES O ENDÓGENOS:** Son los factores biológicos y genéticos; Estos factores se escapan del ámbito de la Prevención Primaria ya que no son modificables. Nos referimos a la Edad, el Sexo, La Herencia familiar, Los Síndromes genéticos y a la existencia de Enfermedades predisponentes o preneoplásicas.

- **FACTORES MODIFICABLES O EXÓGENOS:** Son los aspectos más importantes en Prevención Primaria. Los más importantes son el Tabaquismo, el consumo de alcohol, la obesidad, el sedentarismo, la alimentación, la exposición solar, la exposición a carcinógenos profesional o ambiental y determinadas infecciones.

- **OTROS FACTORES:** Estos factores son específicos de determinados colectivos y solo parcialmente modificables. Los más importantes son los factores hormonales y reproductivos de la mujer; edad de la primera regla (menarquia) de la menopausia, del primer hijo, lactancia, tratamientos hormonales, etc. También incluye este apartado los Factores Socioeconómicos; son factores poco modificables desde un punto de vista clínico, aunque fundamentales en planificación de políticas sociales y sanitarias. La incidencia del cáncer es mayor en los países

industrializados pero la mortalidad es mayor en países emergentes.

El tabaquismo es el factor de riesgo de cáncer más importante y ocasiona aproximadamente el 22% de las muertes por cáncer a nivel mundial. El consumo de tabaco, alcohol, la inadecuada alimentación e inactividad física son los principales factores de riesgo de cáncer en el mundo, y lo son también para otras enfermedades no transmisibles.

Algunas infecciones crónicas particularmente frecuentes en los países de ingresos medios y bajos son también factores de riesgo de contraer un cáncer. Cerca del 15% de los casos de cáncer diagnosticados se atribuyen a infecciones, especialmente las causadas por *Helicobacter pylori*, los papilomavirus humanos, los virus de la hepatitis B y de la hepatitis C y el virus de Epstein-Barr<sup>3</sup>. Los virus de la hepatitis B y de la hepatitis C y algunos tipos de papilomavirus humanos aumentan el riesgo de contraer cáncer de hígado y cáncer de cuello uterino, respectivamente. Asimismo, la infección por el VIH aumenta considerablemente el riesgo de contraer determinados tipos de cáncer, como el cervicouterino (28-45).

Entre el 30 y el 50% de los cánceres se pueden evitar (1-5,13-4). Para ello, es necesario reducir los factores de riesgo y aplicar estrategias preventivas con base científica. La prevención abarca también la detección precoz de la enfermedad y el tratamiento de los pacientes. Si se detectan a tiempo y se tratan adecuadamente, las posibilidades de recuperación para muchos tipos de cáncer son excelentes.

La modificación o la prevención de los principales factores de riesgo pueden reducir de forma significativa la carga de cáncer. Estos factores de riesgo incluyen:

- El consumo de tabaco (cigarrillos y tabaco sin humo);
- El exceso de peso o la obesidad;
- La mala alimentación en la que se ingieren cantidades insuficientes de frutas y hortalizas;
- La inactividad física;
- El consumo de bebidas alcohólicas;
- Las infecciones genitales por papilomavirus humanos;

- Las infecciones por los virus de las hepatitis u otras infecciones oncogénicas;
- Las radiaciones ionizantes y ultravioleta;
- La contaminación del aire de las ciudades;
- El humo generado en los hogares por la quema de combustibles sólidos.

Algunas medidas que se pueden adoptar con la intención de prevenir el cáncer son:

- Evitar en lo posible los factores de riesgo recién mencionados;
- Vacunarse contra los papilomavirus humanos y contra el virus de la hepatitis b;
- Controlar los riesgos profesionales;
- Reducir la exposición a la radiación ultravioleta;
- Reducir la exposición a la radiación ionizante (por motivos profesionales o durante la realización de pruebas de diagnóstico por la imagen).

La vacunación contra los papilomavirus humanos y contra el virus de la hepatitis B podría prevenir 1 millón de casos de cáncer cada año.

La mortalidad por cáncer se puede reducir si los casos se detectan y se tratan a tiempo. Si el cáncer se diagnostica tempranamente, es más probable que el tratamiento sea eficaz. La probabilidad de supervivencia aumenta, la morbilidad se reduce y el tratamiento es más barato. El diagnóstico y tratamiento precoces comportan mejoras notables en la vida de los pacientes.

El diagnóstico temprano abarca tres pasos sucesivos, que se deben integrar y llevar a cabo oportunamente:

- Conciencia del posible problema de salud y acceso a la atención médica;
- Evaluación clínica, diagnóstico y estadificación;
- Acceso al tratamiento.

El diagnóstico temprano es útil en todas las situaciones para la mayoría de los tipos de cáncer. Cuando la enfermedad se diagnostica en una fase avanzada, no siempre es posible administrar un tratamiento curativo. No obstante, es posible elaborar programas que permitan reducir los retrasos u obstáculos que impiden proporcionar los servicios de diagnóstico y tratamiento adecuados.

El diagnóstico correcto del cáncer es esencial para poder prescribir un tratamiento adecuado y eficaz, cada tipo de cáncer requiere un protocolo específico que puede abarcar una o más modalidades, tales como la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia, entre otros. El primer paso es determinar los objetivos del tratamiento o los cuidados paliativos según corresponda. Los servicios médicos ofrecidos deben ser integrados y centrados en las personas. El objetivo principal es curar el cáncer o prolongar en lo posible la vida del paciente con calidad, lo cual incluye la oferta de cuidados paliativos y apoyo psicosocial.

Algunos de los tipos de cáncer más frecuentes, como el de mama, el cervicouterino, el bucal o el colorrectal, tienen tasas de curación elevadas cuando se detectan tempranamente y se tratan de acuerdo con prácticas correctas. Las tasas de curación de otros tipos de cáncer, como las leucemias y los linfomas infantiles o los seminomas, también son elevadas si se tratan adecuadamente, aún si las células cancerosas se han diseminado a otras partes del organismo.

A partir del 2013, la OMS puso en marcha el Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020, cuyo objetivo es reducir en un 25% la mortalidad prematura causada por el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y las enfermedades respiratorias crónicas de aquí a 2025 (47).

Inmunología y cáncer:

El papel que desempeña el sistema inmune en el control de tumores fue propuesto inicialmente por Thomas y Bumet en 1957, con la teoría de la "vigilancia inmunológica". Esta teoría postula que, dentro de un organismo, continuamente se están generando células malignas, pero que éstas son identificadas y destruidas rápida mente por el sistema inmune. La vigilancia inmunológica ha sido comprobada en varios modelos experimentales, ejemplificados por crecimiento exitoso de xenotransplantes (incluyendo tumores humanos) en ratones desnudos y por el incremento en la aparición de tumores en animales timectomizados y en humanos que presentan inmunosupresión (22-6,48).

A pesar de la inmunovigilancia (48), las células tumorales comúnmente presentan mecanismos de evasión a la respuesta inmune, que permiten su crecimiento eficiente. Algunos de los mecanismos hasta ahora identificados son:

- a) escasa inmunogenicidad de los antígenos tumorales;
- b) mayor crecimiento tumoral que supera la velocidad de la respuesta inmune;
- c) ausencia o enmascaramiento de los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) clase I;
- d) activación de una respuesta inflamatoria local que impide el reclutamiento de las células efectoras contra el tumor;
- e) secreción de factores que inhiben la activación de la respuesta inmune.

La acción coordinada de todos los elementos del sistema inmune permite que se desarrolle una respuesta eficaz contra la célula tumoral. Sin embargo, los tumores presentan diversos mecanismos de evasión que permiten el desarrollo del mismo. Es preciso analizar los eventos celulares y moleculares que participan en la regulación de la respuesta inmune contra tumores. Identificar la interacción de distintas moléculas como las del complejo mayor de histocompatibilidad, receptor de antígenos de linfocitos T, moléculas de adhesión, antígenos tumorales y citocinas, así como lo más reciente sobre los mecanismos de escape tumoral e inmunoterapia (22-6,48).

Las células malignas derivan de tejidos normales que han sufrido transformaciones que conllevan a la célula a una proliferación incontrolada asociada a cambios en el metabolismo y la diferenciación celular, dichas células transformadas invaden tejidos vecinos y con frecuencia colonizan sitios distantes al tejido de origen, fenómeno conocido por metástasis.

Para que se produzca una respuesta inmune celular eficiente contra tumores, se requiere que (48):

- a) los determinantes antigénicos sean expresados por las células tumorales;
- b) los antígenos sean eficientemente presentados por las moléculas del CPH;
- c) el reconocimiento a estos antígenos estimule la respuesta de los linfocitos T (CD4+ y CD8+), linfocitos B y macrófagos;
- d) las células efectoras sean capaces de llegar al sitio de localización del tumor y causar la destrucción de este.

Continuamente se generan en el organismo células con transformaciones potencialmente malignas, que debido a un proceso denominado

inmunovigilancia, son eliminadas sin llegar a evolucionar como tumores establecidos. Una evidencia clínica de este fenómeno es la alta frecuencia de tumores malignos que se desarrollan en personas inmunodeficientes. Otras evidencias clínicas y experimentales demuestran la función del sistema inmune en la defensa contra los tumores malignos (22-31).

Muchos tumores contienen infiltrados linfoides y esto representa un factor de buen pronóstico.

Hay tumores que aparecen durante el período neonatal y en edades avanzadas de la vida cuando el sistema inmune funciona con menos efectividad. Es más elevada la incidencia de tumores malignos en pacientes inmunodeprimidos (48).

Por otro lado, ocurren regresiones espontáneas en pacientes con tumores malignos comprobados histológicamente.

La posibilidad de una recaída tardía (incluso luego de 20 años de haber recibido el primer tratamiento), indica que hasta aquel momento las defensas del huésped han sido capaces de inhibir el crecimiento de dicho proceso neoplásico (48).

Por otro lado, se ha observado regresiones de metástasis tras la resección quirúrgica de la masa tumoral primaria.

La larga duración y las curaciones espontáneas ocasionales en los carcinomas in situ están relacionados con los mecanismos de defensa inmunitaria.

Algunas evidencias experimentales, también lo sugieren, el suero de ratones que se han recuperado de tumores inhibe el crecimiento del mismo tumor en otros ratones (48).

Por lo anterior, no existen dudas de la importancia del sistema inmune en la defensa antitumoral.

Las células malignas sufren cambios en la expresión de las moléculas que se ubican en la membrana celular, los cuales determinan una pérdida en la tolerancia inmunológica, lo que propicia que se induzcan respuestas inmunológicas contra ellas. Para que se desarrollen esta respuesta inmune las células tumorales deben contener moléculas que sean reconocidas como extrañas. Estas moléculas son los denominados antígenos tumorales y que aparecen como una consecuencia de la transformación maligna. Aunque estas transformaciones pueden ser identificadas tanto en

el interior como en la superficie de las células malignas (22-31,48).

En la célula tumoral puede ocurrir la pérdida de determinados antígenos presentes en células normales como ocurre con tumores que pierden los antígenos A, B y H. De igual modo puede haber cambios en la estructura de elementos normales como los antígenos de histocompatibilidad. Los cambios en la expresión antigénica de la célula cancerosa también pueden comprender la aparición de nuevos antígenos que no son característicos del tejido normal (48).

Tanto los virus ADN como RNA están implicados en el desarrollo de tumores. Los tumores inducidos por oncovirus, usualmente contienen genomas provirales integrados en su genoma celular y con frecuencia expresan proteínas codificadas por el genoma viral. Dichas proteínas son sintetizadas endógenamente y son procesadas y acopladas al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) de Clase I, en la superficie de la célula tumoral. Las células tumorales que expresan antígenos virales pueden estimular respuestas inmunes mediadas por linfocitos T38-45,48. Los virus ADN están involucrados en el desarrollo de varios tumores tales como el virus de Epstein Barr (VEB) asociado con linfomas de células B, linfomas de Hodgkin y carcinoma nasofaríngeo. El papilomavirus humano (PVH) está asociado con muchos carcinomas cervicales humanos. La función del sistema inmune en la protección contra tumores inducidos por virus ADN se evidencia por la alta frecuencia de estos tumores en individuos inmunosuprimidos. En humanos, los linfomas asociados con EBV y cáncer de piel asociados a PVH se producen con mayor frecuencia en individuos inmunosuprimidos, en los enfermos de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) o en pacientes que reciben drogas inmunosupresoras. La competencia inmunológica es una garantía para la vigilancia inmunológica por su capacidad para reconocer y eliminar células viralmente infectadas (23-5,30-3,48).

Existen antígenos compartidos por varios tipos tumorales que derivan de un mismo tejido y muchos de ellos son encontrados en células normales, por este motivo las respuestas inmunológicas que pudieran desarrollarse son muy débiles y no protectivas. Sin embargo, con

finos diagnósticos son ampliamente utilizados para pesquisajes en la población, establecimiento de diagnóstico positivo, diagnóstico diferencial, evaluación tumoral, diagnóstico de recaídas y evaluar respuestas terapéuticas. Los antígenos oncofetales son proteínas que se expresan normalmente durante el desarrollo fetal para luego desaparecer o se producen en muy baja cantidad en el tejido diferenciado. Por estar presentes durante el desarrollo de los fenómenos de tolerancia inmunológica, normalmente no son inmunogénicos (23-5,48).

Dos de los antígenos oncofetales más ampliamente utilizadas en el diagnóstico son: la alfafetoproteína (AFP) y el antígeno carcinoembrionario (ACE). El primero se eleva en pacientes con carcinoma hepatocelular, tumores germinales, gástricos y pancreáticos y en enfermedades no neoplásicas como cirrosis hepática y defectos del cierre del tubo neural. El segundo se expresa en el intestino, en el páncreas y en el hígado en los primeros 6 meses de la vida intrauterina. En el adulto se expresa en muy bajas concentraciones en la mucosa del colon y la mama, pero sus cifras pueden elevarse significativamente en tumores del tubo digestivo, y de mama, donde participa en fenómenos de interacción de las células tumorales con otras células y con la matriz extracelular. Otros antígenos oncofetales de interés son: el CA15-3 liberados por tumores de mama, Ca 19-9 de tumores de ovario y CA 125 de tumores de colon (23-5,30-3,48).

#### Agentes biológicos y cáncer

Este aspecto debe evaluarse desde dos perspectivas: los agentes biológicos que guardan relación etiológica con diferentes tipos de cáncer y los agentes biológicos como terapéutica del cáncer.

Se ha comprobado que ciertos virus pueden ayudar a causar algunos tipos de cáncer<sup>34-45</sup>. Esto no significa que estos cánceres pueden ser contraídos como una infección, sino que en algunas situaciones, el virus puede provocar alteraciones genéticas en las células, lo que las hacen más propensas a convertirse en cancerosas. Está demostrado que algunos virus son condición necesaria para que se desarrolle el cáncer. Tal es el caso del Virus del Papiloma Humano, de transmisión sexual y de altísima prevalencia (es decir lo tiene una alta proporción de la población

mundial, hombres y mujeres), factor necesario en la génesis del cáncer de cuello uterino. Otros virus, como el de la Hepatitis B, son agentes causales del cáncer de hígado. El virus Epstein Barr es agente etiológico de la mononucleosis infecciosa y el Linfoma de Burkitt. El virus HTLV1, causante de leucemia. Destacamos una gran proporción de los cánceres diagnosticados en los países en vía de desarrollo están relacionados con infecciones virales. Esta frecuencia de ocurrencia es menor en las naciones más avanzadas, lo que sugiere que el control de las infecciones tiene un gran impacto en la prevención del cáncer (34-48).

La única bacteria a la que se le ha encontrado hasta ahora una relación con el cáncer es el *Helicobacter pylori*, que puede dar origen a cáncer gástrico en parte por causar úlceras gástricas<sup>43</sup>.

El *Schistosoma haematobium* que, además de dar origen a un tipo de bilharzia frecuente en Egipto, se ha asociado con el desarrollo de cáncer de vejiga (49).

Por otro lado, se ha descubierto la integración de nuevos tipos de agentes biológicos en el tratamiento del cáncer, por ejemplo, el de mama. Estos compuestos se pueden llamar modificadores biológicos, porque cambiarán en algo el comportamiento de la célula tumoral. Pueden retardar su crecimiento o pueden, a veces, traerla nuevamente a un estado diferenciado, lo que aún no ha sido demostrado en el cáncer de mama, pero sí en algunos tipos de liposarcoma. Estos agentes tienen la característica de ser dirigidos a algún tipo de mecanismo determinado, aunque también pueden actuar de manera inesperada, lo que complica su desarrollo clínico (25-30).

Todos estos agentes se diseñaron para una población limitada de expresadores o de sobreexpresadores de algún mecanismo determinado. El STI571, por ejemplo, tiene un mecanismo muy particular expresado en algunos tipos de células, las que pertenecen a diferentes líneas, como la leucemia mieloide crónica y los tumores intestinales.

El trastuzumab o Herceptin, el receptor HER-2, erbB2 o neu, como se le puede llamar, es un dímero, un receptor transmembrana, que va desde el interior de la célula hasta la parte externa, tiene un sitio de unión externo para un factor de crecimiento que está aún en debate. La parte interna tiene actividad de tirosina quinasa, contra

la cual se están desarrollando algunos compuestos nuevos, que podrían terminar por reemplazar los anticuerpos que se unen a la célula. Prevemos que estos agentes prevalecerán sobre los anticuerpos, pues estos últimos son moléculas grandes y a veces no pueden alcanzar algunas zonas, a las que sí pueden llegar moléculas más pequeñas. Luego están los mecanismos complejos, en una cascada que interactuará con la señal de activación génica de división celular, la que se interrumpirá. De hecho, el receptor HER forma parte de una familia de receptores, incluyendo el HER-2. En la misma familia están HER-3, HER-4 y el receptor EGF, que responde a diferentes tipos de compuestos y nombres (50-1).

En cuanto a los receptores de tipo EGF, se piensa que a través mecanismo de transducción van a bloquear la proliferación celular o modificar las señales de apoptosis<sup>52</sup>. En algunos casos, esto lleva a la angiogénesis, que afecta las propiedades metastásicas de las células tumorales. Es un mecanismo muy complicado (53).

El trastuzumab (Herceptin), está diseñado para aquellas pacientes que sobreexpresan el receptor y debe ser un receptor que sea capaz de transducir la señal. En algunos tipos de tumores, el receptor podría sobreexpresarse, pero no transducir la señal. Hay quienes creen que los estudios que se están realizando en algunos tipos de tumores fracasarían, porque habría indicios de que estos receptores no son activos (50-1).

Para los receptores tipo EGF, se puede intentar una terapia de anticuerpos o con compuestos que van directamente a las tirosinas kinasas propias; se sabe que el trastuzumab funciona en este contexto (52-3).

El IMCC225 se ha desarrollado con grandes expectativas en el cáncer de colon y se esperan resultados muy positivos<sup>54</sup>. Muchos confían en este agente, pero no es el único; y su uso es complicado, como lo es el del trastuzumab.

Uno de los inhibidores directos, cuyos datos iniciales se referían a cáncer de pulmón, es Iressa (ZD-1839), elaborado por Astra-Zeneca (55). Recién ahora se está evaluando su papel en el cáncer de mama (56). También está el OSI-358774, ambos agentes son inhibidores reversibles, luego hay inhibidores irreversibles, los que también muestran alguna actividad en los estudios iniciales (55-7).

Otro mecanismo actúa sobre la farnesyltransferasa y para eso hay muchos inhibidores, algunos de ellos muy prometedores, como el R115777, que es un compuesto de Ortho-Biotech que tiene la ventaja de ser biodisponible por vía oral y al parecer promete<sup>58</sup>, pero aún no se puede asegurar. Algunos de estos compuestos se han probado en células de cáncer de mama, como MCF7, que es un modelo clásico de cáncer de mama y existe en toda clase de variaciones (59).

Estos compuestos funcionan en relación con farnesyltransferasas y con ras, pero también sirven en algunas células que no tienen mutación de ras. Lo que es muy interesante es el sinergismo entre los taxanos y estos compuestos<sup>60</sup>, ya hay un estudio de fase 1 de la combinación de Herceptin con R115777.

Aproximación clínico - epidemiológica en el cáncer bucal.

El cáncer oral es un problema que está aumentando en todo el mundo. Es más común en pacientes de 50 años en adelante y en muchos países es más frecuente en hombres que en mujeres, esto se debe a hábitos de riesgo o exposición al sol como parte de algunas profesiones, se observa en la actualidad una tendencia al incremento de la mortalidad absoluta causada por este tipo de patología (61).

Las causas de las lesiones premalignas y malignas en la cavidad bucal son multifactoriales. El término precáncer se refiere a aquellas presentaciones clínicas que pueden tener un potencial maligno para transformarse en cáncer. La localización oral tiene diversos aspectos clínicos que se engloban en los llamados trastornos potencialmente malignos, antiguamente conocidos como lesiones precancerosas o condiciones precancerosas, que pueden incrementar el riesgo de padecer cáncer oral.

Las lesiones premalignas que normalmente preceden al cáncer oral son la eritroplasia y la leucoplasia. Según la OMS, la leucoplasia es "una mancha o placa blanca que no puede caracterizarse como otra entidad clínica ni patológica". Aparece después de los 40 años en adelante y está relacionada con el tabaco, alcohol o VPH y también puede ser idiopática. Su localización varía según la localización geográfica o hábito de fumar; en países desarrollados el 90% de las lesiones aparecen en mucosa vestibular, comisuras, lengua o suelo de boca, mientras que,

en países como India, donde el hábito de fumar es distinto o se usa la nuez de betel, el 70% de las lesiones aparecen en paladar o mucosa labial inferior. La lesión precancerosa de eritroplasia se presenta con mayor frecuencia, en varones de mayor edad. Clínicamente, aparece como una mácula roja o en forma de placa aterciopelada. Histológicamente, se observan rasgos de que es carcinoma in situ y hasta un 85% más de displasias severas que en la leucoplasia, a pesar de que esta última es más frecuente, puede transformarse en maligna en un 3-33% en diez años. (62- 3)

Los agentes tóxicos que intervienen en la etiopatogenia del cáncer se consideran dentro de los factores de riesgo y son la base del trabajo preventivo desde dos fundamentos, el primero la prevención en área comunitaria y el segundo el pesquizaje de los posibles casos.

Los factores predisponentes y las causas exógenas como el alcohol, tabaco, el aumento de edad, químicos en dieta, prótesis mal ajustadas, mala higiene oral, fármacos como el dietilestilbestrol o exposiciones a energías que producen daño directo a los genes como los rayos X, exposición a toxinas virus de ADN (hepatitis B y C), Epstein-Barr o VPH (genotipos 16 y 18), se engloban también dentro de la etiología la herencia, malnutrición, factores de riesgo profesional en las industrias, textil, minera, madera y otras. (64)

El tumor maligno más frecuente que se presenta en un 90% en la cavidad oral de 90% es el carcinoma oral de células escamosas. Clínicamente se presenta, como una lesión blanca (leucoplasia), lesión roja (eritroplasia) o una mezcla de lesión roja y blanca que con el tiempo puede producir la ulceración de la superficie mucosa.

Su evolución puede ser de crecimiento de tipo exofítico o endofítico caracterizado por una superficie ulcerada. La localización más frecuente del tumor es borde el lateral y la superficie ventral de la lengua y suelo de boca.

El único método eficaz contra el cáncer oral es la prevención, por parte del paciente, evitando los factores de riesgo pertinentes o incluso de identificarse cualquier lesión sospechosa que le pueda aparecer en boca o labio y un diagnóstico precoz de la enfermedad, por parte del odontólogo o el médico de Atención Primaria. Una correcta

Historia Clínica junto con una exploración exhaustiva extraoral e intraoral, teniendo especial cuidado en las zonas más frecuentes de aparición de lesiones cancerosas o lesiones premalignas, la aplicación de pruebas complementarias como screening o biopsiando toda aquella lesión que persista más de dos o tres semanas en boca para descartar la posibilidad que sea un cáncer. (64-5).

### Conclusiones

-Los referentes teóricos analizados permitieron destacar los fundamentos de la oncogénesis desde una perspectiva epigenética y epidemiológica.

-Los mecanismos celulares mantienen el sistema inmune en equilibrio, controlando la respuesta inmune, cuya supresión activa la oncogénesis.

-La sistematización teórica abordada sobre los agentes infecciosos y su relación con las neoplasias evidencian el significado etiológico que tienen las mismas, y desde el punto de vista funcional en la modificación de los mecanismos intracelulares y morfogenéticos de la oncogénesis. Además se describe los nuevos usos terapéuticos de agentes biológicos en el tratamiento del cáncer.

### Referencias bibliográficas

1. Bray, F.; Jemal, A.; Grey, N.; Ferlay, J.; Forman, D. "Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study". *The Lancet*
2. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct; 388 (10053):1659-1724.
3. 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. *Lancet Glob Health*. 2016 Sep;4(9): e609-16. doi: 10.1016/S2214-109X (16)30143-7.
4. Stewart BW, Wild CP, editors. *World cancer report 2014*
5. Siegel, RL, Miller, KD, clinicians, A Jemal. *A cancer journal for. Cancer statistics*, 2016. Wiley Online Library. 2016;
6. Stewart, B, Health, CP Wild -. *World cancer report 2014*. 2017;
7. de las Naciones Unidas para el Desarrollo. *Informe sobre Desarrollo Humano 2011. Sostenibilidad y equidad: un futuro mejor para todos*. Development Incorporated Nueva 2011;
8. Greenstein, JP. *Biochemistry of cancer*. books.google.com; 2016;
9. Miller, KD, Siegel, RL, journal, CC Lin, CA: *A cancer, Cancer treatment and survivorship statistics*, 2016. Wiley Online Library. 2016;
10. Torre, LA, Siegel, RL, Ward, EM, and, A Jemal - *Cancer Epidemiology, Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update*. AACR. 2016;
11. Nature, Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative -. *Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer*. nature.com. 2016;
12. Webb, P, Bain, C, Page, A. *Essential epidemiology: an introduction for students and health professionals*. books.google.com; 2016;
13. Ryerson, AB, Ehemann, CR, Altekruse, SF, Cancer, JW Ward. *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer*. Wiley Online Library. 2016;
14. Howlader, N, Noone, AM, Krapcho, M, Miller, D, cancer, K Bishop. <http://seer.cancer.gov>, .... SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2016;
15. Torre, LA, Siegel, RL, Ward, EM, and, A Jemal - *Cancer Epidemiology, Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update*. AACR. 2016;

16. Nature, Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative -. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. nature.com. 2016;
17. Pavlova, NN, metabolism, CB Thompson - Cell. The emerging hallmarks of cancer metabolism. Elsevier. 2016;
18. Martinez-Outschoorn, UE, Clinical, M Peiris-Pagés. Nature reviews, Cancer metabolism: a therapeutic perspective. nature.com. 2017;
19. Wouters, BJ, Blood, R Delwel -. Epigenetics and approaches to targeted epigenetic therapy in acute myeloid leukemia. Am Soc Hematology. 2016;
20. Pal, S, advances, JK Tyler - Science. Epigenetics and aging. advances.sciencemag.org. 2016;
21. Pal, S, advances, JK Tyler - Science. Epigenetics and aging. advances.sciencemag.org. 2016;
22. Chen, HF, BioMedicine, KJ Wu -. Epigenetics, TET proteins, and hypoxia in epithelial-mesenchymal transition and tumorigenesis. ncbi.nlm.nih.gov. 2016;
23. Henikoff, S, Biology, JM Greally - Current. Epigenetics, cellular memory and gene regulation. Elsevier. 2016;
24. Pavlova, NN, metabolism, CB Thompson - Cell. The emerging hallmarks of cancer metabolism. Elsevier. 2016;
25. Schumacher, TN, Science, RD Schreiber -. Neoantigens in cancer immunotherapy. science.sciencemag.org. 2015;
26. Topalian, SL, Drake, CG, cell, DM Pardoll - Cancer. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. Elsevier. 2015;
27. Sharma, P, Cell, JP Allison -. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. Elsevier. 2015;
28. Smyth, MJ, Ngiow, SF, Ribas, A, Clinical, MWL Teng - Nature reviews, Combination cancer immunotherapies tailored to the tumour microenvironment. nature.com. 2015;
29. Doll, R. The Prevention of Cancer: Pointers from Epidemiology. books.google.com; 2017;
30. Antonia, S, Goldberg, SB, Balmanoukian, A, Lancet, JE Chaff - The, Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. Elsevier. 2016;
31. Pavlova, NN, metabolism, CB Thompson - Cell. The emerging hallmarks of cancer metabolism. Elsevier. 2016;
32. Hall, JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book. books.google.com; 2015;
33. Siegel, RL, Miller, KD, clinicians, A Jemal: a cancer journal for. Cancer statistics, 2015. Wiley Online Library. 2015;
34. Heim, S. Cancer cytogenetics: chromosomal and molecular genetic aberrations of tumor cells. books.google.com; 2015;
35. Murray, CJL, Barber, RM, Foreman, KJ, Lancet, AA Ozgoren. The. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013 . Elsevier. 2015;
36. Terrault, NA, Bzowej, NH, Chang, KM, Hwang, JP. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Wiley Online Library. 2016;
37. Seeger, C, Virology, WS Mason -. Molecular biology of hepatitis B virus infection. Elsevier. 2015;
38. Papatheodoridis, GV, Chan, HLY, of, BE Hansen. Journal, Risk of hepatocellular carcinoma

- in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. Elsevier. 2015;
39. Tomasetti, C, Science, B Vogelstein -. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *science.sciencemag.org*. 2015;
40. Huh, WK, Ault, KA, Chelmow, D, Davey, DD, Goulart, RA, Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. Elsevier; 2015;
41. Narimatsu, R, Clinical, BK Patterson - American Journal of High-throughput cervical cancer screening using intracellular human papillomavirus E6 and E7 mRNA quantification by flow cytometry. *academic.oup.com*. 2015;
42. Sreedevi, A, Javed, R, women's, A Dinesh - International journal of, Epidemiology of cervical cancer with special focus on India. *ncbi.nlm.nih.gov*. 2015;
43. Moubayed, P, of, H Mwakyoma. American journal, High frequency of human papillomavirus 6/11, 16, and 18 infections in precancerous lesions and squamous cell carcinoma of the conjunctiva in subtropical Tanzania. *academic.oup.com*. 2015;
44. Rugge, M, Fassan, M, Cancer, DY Graham - Gastric. Epidemiology of gastric cancer. Springer. 2015;
45. Balandraud, N, Spine, J Roudier - Joint Bone. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. Elsevier. 2017;
46. Tsao, SW, Tsang, CM, To, KF, pathology, KW Lo - The Journal of. The role of Epstein-Barr virus in epithelial malignancies. Wiley Online Library. 2015;
47. Geneva, World Health Organization (WHO) - Proyecto revisado y actualizado. Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020. 2013;
48. Lodish, H. Biología celular y molecular. *books.google.com*; 2015;
49. Kirkali, Z, Chan, T, Manoharan, M, Algaba, F, Urology, C Busch-. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. Elsevier. 2005;
50. Lucas, J, Graziani, E, Maderna, A, cancer, CJ O'Donnell- Molecular, Tumor cells chronically treated with a trastuzumab-maytansinoid antibody-drug conjugate develop varied resistance mechanisms but respond to alternate treatments. AACR. 2015;
51. Lancet, Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team - The. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Elsevier. 2017;
52. Hata, AN, Niederst, MJ, medicine, HL Archibald. Nature. Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition. *nature.com*. 2016;
53. B, X Guan - Acta Pharmaceutica Sinica. Cancer metastases: challenges and opportunities. Elsevier. 2015;
54. Toporkiewicz, M, Meissner, J, journal, L Matuszewicz- International, Toward a magic or imaginary bullet? Ligands for drug targeting to cancer cells: principles, hopes, and challenges. *ncbi.nlm.nih.gov*. 2015;
55. Ciardiello, F, Caputo, R, Bianco, R, Cancer, V Damiano- Clinical, Antitumor effect and potentiation of cytotoxic drugs activity in human cancer cells by ZD-1839 (Iressa), an epidermal growth factor receptor-selective tyrosine kinase .... AACR. 2000;
56. Baselga, J, Albanell, J, Ruiz, A, Clinical, A Lluch- Journal of, Phase II and tumor pharmacodynamic study of gefitinib in patients with advanced breast cancer. *ascopubs.org*. 2005;

57. E Díaz-Rubio - Anales de la Real Academia, Nuevas dianas terapéuticas en cáncer: fármacos frente a los receptores de tirosina quinasa. contenidos.institutoroche.es. 2007; epithelium in a sample from Alava Province. ncbi.nlm.nih.gov; 2013.
58. Kurzrock, R, Albitar, M, Cortes, JE, clinical, EH Estey. Journal of, Phase II study of R115777, a farnesyl transferase inhibitor, in myelodysplastic syndrome. ascpubs.org. 2004;
59. Engelmann, K, Shen, H, research, OJ Finn - Cancer. MCF7 side population cells with characteristics of cancer stem/progenitor cells express the tumor antigen MUC1. AACR. 2008;
60. Nahta, R, Research, FJ Esteva - Clinical Cancer. HER-2-targeted therapy. AACR. 2003;
61. Díez-Pérez R, Campo-Trapero J, Cano Sánchez J, López-Durán M, González Moles MA, Bascones-Ilundain J, et al. Methylation in oral cancer and precancerous lesions (Review). Oncol Rep 2011; 25:1203-9.
62. Mateo-Sidrón Antón M.C., Somacarrera Pérez M.L. Cáncer oral: genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. revisión de la literatura. Av Odontoestomatol [Internet]. 2015 Ago [citado 2017 Oct 26]; 31(4): 247-259. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-12852015000400002&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852015000400002&lng=es).
63. Miguel Cruz Pedro Antonio, Niño Peña Aluett, Batista Marrero Kelia, Miguel-Soca Pedro Enrique. Factores de riesgo de cáncer bucal. Rev cubana Estomatol [Internet]. 2016 Sep [citado 2017 Oct 25]; 53(3): 128-145. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75072016000300006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072016000300006&lng=es).
64. Ribeiro IL, Medeiros JJ, Rodrigues LV, Valença AM, Lima Neto E de A. Factors associated with lip and oral cavity cancer. Rev Bras Epidemiol [revista en Internet]. 2015 [citado 20 agosto 2015];18(3):618-29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201500030008>
65. Bascones-Martínez, A. Evaluation of p53, Caspase-3, Bcl-2, and Ki-67 markers in oral squamous cell carcinoma and premalignant