

El carcinoma hepatocelular

FÉLIX ALEGRE Y BRUNO SANGRO

Unidad de Hepatología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. España.

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor primario del hígado más frecuente. Su etiología es multifactorial, pero generalmente se desarrolla en el contexto de una enfermedad hepática crónica. España, al igual que otros países de la cuenca mediterránea, presenta una incidencia de CHC intermedia (de entre 5 y 10 casos por 100.000 habitantes/año), que parece haber

aumentado en las últimas décadas, probablemente en relación con la elevada prevalencia de cirrosis y de hepatopatía crónica por los virus de las hepatitis B y C. Con esta prevalencia, el diagnóstico y tratamiento del paciente con CHC conlleva un coste económico notable, que se suma al problema médico para justificar la inversión en medidas de prevención.

Puntos clave

- La mejor manera de reducir la mortalidad por carcinoma hepatocelular y el coste económico que genera el tratamiento de esta enfermedad es evitar su aparición.
- Para ello se debe actuar sobre la población general, reduciendo el riesgo de contraer hepatopatía crónica y cirrosis hepática, y sobre los pacientes que ya han desarrollado enfermedad hepática, reduciendo el riesgo de transformación maligna.
- En España, los aspectos clave de la prevención primaria en la población general son la vacunación frente al virus B, las medidas destinadas a impedir la transmisión parenteral de los virus B y C, la prevención de la hepatopatía alcohólica y la detección precoz de la hemocromatosis familiar.
- Respecto a los individuos en situación especial de riesgo, la única medida preventiva con eficacia probada es el tratamiento exitoso de la hepatitis C crónica.
- Otros tratamientos farmacológicos han mostrado actividad en modelos animales y deben ser ensayados en humanos en ensayos clínicos rigurosos.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo de CHC, causantes también de lesión hepática y cirrosis, son múltiples (tabla 1), actúan de forma sinérgica y favorecen la heterogeneidad clínica y genética característica de esta neoplasia.

Todos los pacientes con enfermedad crónica hepática, independientemente de su etiología, tienen un riesgo aumentado de desarrollar CHC, que resulta en una incidencia anual del tumor del 3-4% para los pacientes con cirrosis y del 1% para los que presentan hepatitis crónica. La asociación de CHC e infección crónica por los virus de las hepatitis B y C se ha demostrado en múltiples estudios poblacionales y de cohortes. Esto no resulta extraño conociendo la capacidad de integración del virus B en el genoma del huésped y la actividad transactivadora de la proteína X¹. Aunque el riesgo de carcinogénesis hepática está elevado ya en los portadores sanos, la incidencia de CHC es más alta en pacientes con HBeAg positivo, y todavía mayor en sujetos con cirrosis, y existe una clara sinergia entre la infección por el virus B y otros factores de riesgo de CHC. Sin embargo, la infección por el virus de la hepatitis C se ha convertido en España en el principal factor de riesgo de CHC. No obstante, al contrario que en la hepatitis B, la aparición de CHC en la hepatitis C se da de forma casi exclusiva en los pacientes con cirrosis y no existe un mecanismo molecular claro para explicar el papel transformador de este virus ARN. La hemocromatosis es una entidad relativamente frecuente en España, y se asocia de forma significativa al desarrollo de CHC, sobre todo en el contexto de cirrosis hepática, como ocurre con el déficit de

alfa-1-antitripsina. Otras enfermedades hepáticas, como la tirosinemia, la porfiria cutánea tarda y enfermedades por depósito, como algunas glucogenosis, se relacionan también con el desarrollo de CHC.

La aflatoxina es una toxina micótica que contamina con frecuencia alimentos como el maíz, la soja y los cacahuetes en países subdesarrollados. Su ingesta en cantidades elevadas con la dieta se asocia a un marcado incremento en la incidencia de CHC. Esta asociación es independiente de la exposición a otros factores de riesgo de CHC y se ha confirmado mediante el estudio de biomarcadores de exposición a aflatoxina. El papel carcinogénico de la aflatoxina queda confirmado por la capacidad de esta toxina para inducir mutaciones puntuales en el gen supresor de tumores p53 tanto en modelos animales como en pacientes². Por otro lado, el tratamiento con anticonceptivos y esteroides anabolizantes³, la toxina microcristina, producida por algas y contaminante habitual de pozos de agua en ciertas áreas subdesarrolladas, y la goma de mascar de nuez de Betel, común en ciertas regiones de Asia, se han asociado también con un mayor riesgo de CHC. Aunque el consumo de alcohol se asocia a un mayor riesgo de hepatopatía crónica y cirrosis^{4,5}, no se ha demostrado un efecto directo del alcohol que predisponga de forma particular al desarrollo de CHC. El hábito tabáquico se ha establecido como factor de riesgo de CHC en algunos estudios⁵, si bien otros no han encontrado esta relación⁶. Muchas otras sustancias derivadas de plantas, contaminantes industriales (vinilo) y agentes sintéticos utilizados en farmacia han demostrado poseer un efecto carcinogénico potencial en animales de laboratorio y en algunos estudios epidemiológicos.

Prevención primaria

Prevención en la población general

En España este capítulo lo componen fundamentalmente la prevención de las hepatitis virales crónicas, la prevención de la hepatopatía alcohólica y la detección precoz de la hemocromatosis familiar. En lo que se refiere a la infección por el virus de la hepatitis debe ser prioritario lograr políticas de salud pública efectivas, establecer medidas de higiene y control de residuos infectados, un sistema de donación adecuado, y unas prácticas de laboratorio y enfermería seguras. La vacunación universal frente al virus de la hepatitis B se ha mostrado también muy eficaz en disminuir la incidencia y mortalidad por CHC en grandes grupos de población^{7,8}.

Prevención en los individuos en situación de riesgo

Deben considerarse individuos en situación especial de riesgo de desarrollar CHC los infectados crónicamente por los virus B y C de la hepatitis, así como todos los pacientes con cirrosis hepática. Sin embargo, salvo en los pacientes con infección viral crónica, aún no se ha demostrado que el tratamiento de la cirrosis (sangrías en el caso de la hemocromatosis, ácido ursodeoxicólico en el caso de la cirrosis biliar primaria o abstención en el de la cirrosis etílica) disminuya las posibilidades de desarrollar CHC. Las posibilidades farmacológicas de prevención están limitadas a las siguientes sustancias (fig. 1):

Interferones

Diversos estudios longitudinales han sugerido que, en la evolución de la hepatitis C crónica, el tratamiento antiviral con interferón podría ayudar a prevenir la aparición de CHC⁹⁻¹². En un metaanálisis con más de 3.100 pacientes, se observó que el riesgo de desarrollar CHC era casi tres veces mayor en los pacientes no tratados que en los tratados que no lograron una respuesta sostenida; y casi cuatro veces mayor en estos últimos que en los tratados que sí alcanzaron una respuesta sostenida¹³. Se ha sugerido que los pacientes con respuesta bioquímica pero no viral también reducen su riesgo de desarrollo de CHC¹⁴, y se están realizando estudios para valorar si el tratamiento prolongado con interferón puede ayudar a prevenir la transformación maligna en los pacientes que no hacen respuesta completa.

La situación respecto al virus B es menos clara debido a que el tratamiento antiviral es menos eficaz en lograr la eliminación del virus y a que en el mecanismo carcinogénico es clave la integración del virus en el genoma celular. De hecho, no existen datos concluyentes que permitan afirmar que el tratamiento con interferón disminuye el riesgo de aparición de CHC^{11,13} y no se dispone de datos con otros antivirales como la lamivudina o el adefovir dipivoxil.

Retinoides

La base teórica para el empleo de retinoides en la prevención del CHC procede de la observación de que estos tumores se encuentran deplecionados de retinoides y de que la disfunción de los receptores nucleares para retinoides favorece el desarrollo de tumores hepáticos. En varios modelos animales, la administración de retinoides impide la transformación maligna. Teniendo en cuenta estos datos, un ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo demostró que el tratamiento oral con ácido retinoico (retinoide acíclico) reduce significativamente la posibilidad de recidiva en pacientes con cirrosis sometidos a resección curativa de un CHC^{15,16}. El mecanis-

Tabla 1. Factores implicados en la etiología del carcinoma hepatocelular

Lesión hepática crónica y cirrosis
Virus de las hepatitis B y C
Enfermedades metabólicas hepáticas
Hemocromatosis
Déficit de alfa-1-antitripsina
Tirosinemia
Porfiria cutánea tarda
Glucogenosis
Alcohol
Tabaco
Toxinas ambientales
Aflatoxina
Microcristina, goma de mascar de nuez de Betel
Anticonceptivos y esteroides anabolizantes

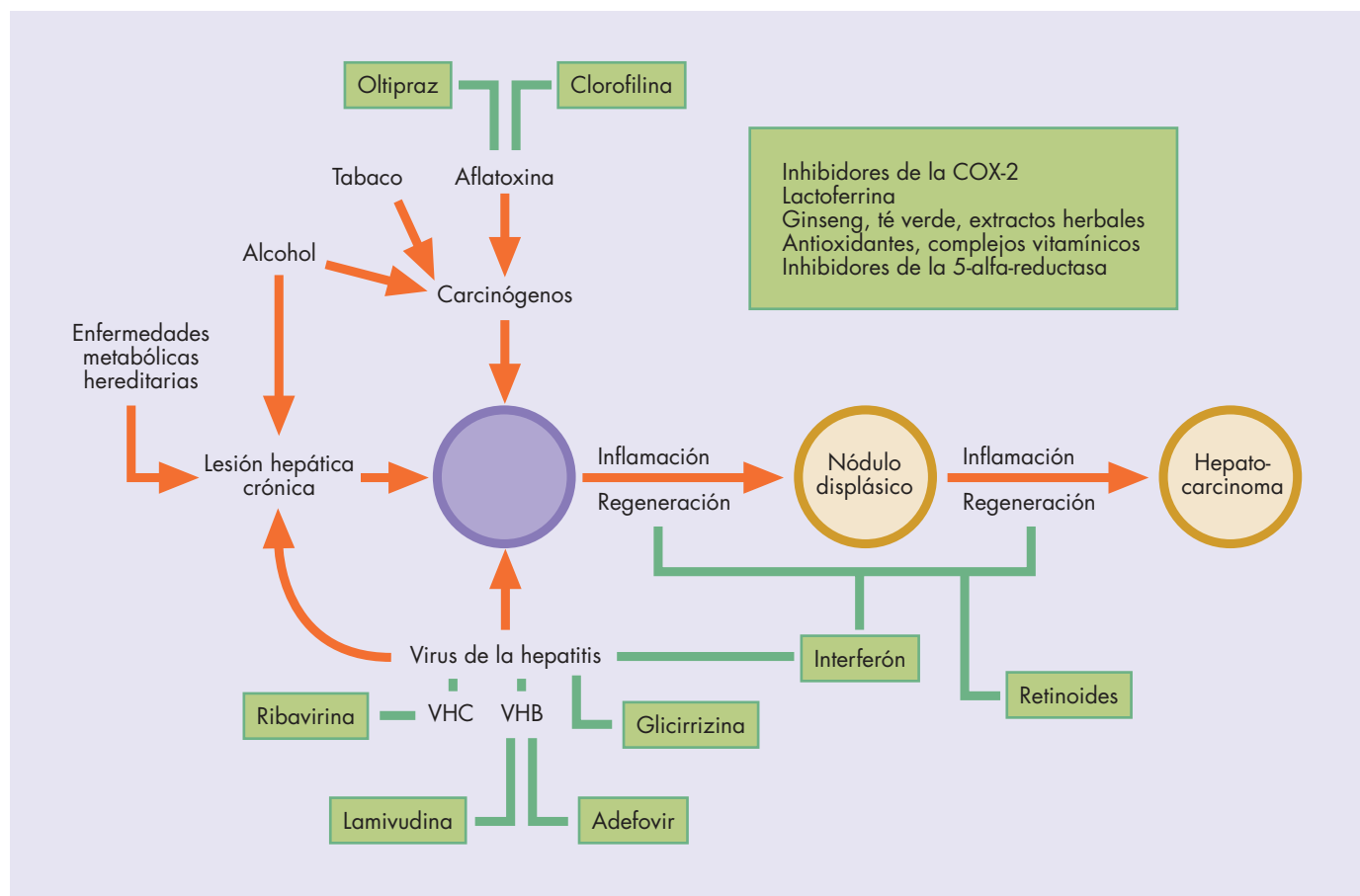


Figura 1. Mecanismo de acción de fármacos utilizados en la prevención del carcinoma hepatocelular.

mo de acción de los retinoides dependería de su capacidad para inducir la diferenciación o la apoptosis de los clones de células premalignas¹⁷.

Glicirrizina

La glicirrizina es un extracto acuoso de raíz de regaliz, que tiene una estructura esteroidea y parece ejercer propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y antioxidativas en el hígado. Se emplea en Japón para el tratamiento de las hepatitis virales resistentes al interferon y un estudio retrospectivo ha sugerido un papel protector frente al desarrollo de CHC^{18,19}.

Otros

Se han propuesto otros tratamientos en individuos en situación riesgo sobre la base de su actividad intrínseca e incluso se han ensayado en modelos animales. Entre ellos, los inhibidores selectivos de la COX-2 (algunos pacientes con CHC sobreexpresan COX-2 e inhibidores de esta enzima inhiben el crecimiento de líneas celulares de hepatoma)²⁰, la lactoferrina bovina (inhibe la carcinogénesis en modelos animales de cáncer de colon, esófago y vesícula, y ha demostrado actividad anti-VHC en pacientes con hepatitis C crónica), la timosina-alfa-1 y otros inmunomoduladores, como la interleucina 12 o

el ginseng. También han demostrado eficacia quimiopreventiva en modelos preclínicos los antioxidantes y complejos vitamínicos A-D-E, los inhibidores de la 5-alfa-reductasa, el té verde y otros extractos de hierbas.

Por otro lado, aun cuando su papel etiológico en Europa es nulo, es bueno saber que se han descrito fármacos que podrían ser útiles en la prevención de los efectos hepatotóxicos de la aflatoxina, cuando no sea posible evitar su ingesta. Entre ellos destacan el oltipraz, que inhibe las vías enzimáticas de activación de esta toxina y estimula su detoxificación, y la clorofilina, que reduce su biodisponibilidad oral²¹.

Prevención secundaria

La prevención secundaria pretende evitar la recidiva de la enfermedad tumoral hepática en sujetos con CHC previo que han sido sometidos a tratamiento curativo²². En muchos casos se trata verdaderamente de aparición de tumores *de novo*, y en este contexto, tanto el tratamiento prolongado con interferón^{23,24} o retinoides^{14,15}, o la inmunoterapia activa con células LAK²⁵ han mostrado ser eficaces en impedir la recidiva en ensayos clínicos controlados.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■ Epidemiología

■ Ensayo clínico controlado

1. Wang Y, Lau SH, Sham JS, Wu MC, Wang T, Guan XY. Characterization of HBV integrants in 14 hepatocellular carcinomas: association of truncated X gene and hepatocellular carcinogenesis. *Oncogene*. 2004;23:142-8.
2. Aguilar F, Hussain SP, Cerutti P. Aflatoxin B1 induces the transversion of G → T in codon 249 of the p53 tumor suppressor gene in human hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:8586-90.
3. Dourakis SP, Tolis G. Sex hormonal preparations and the liver. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1998;3:7-16.
4. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffeta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 2002;155:323-31.
5. Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, Hsieh CC, Lagiou P, Adami HO, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 2000;85:498-502.
6. Mayans MV, Calvet X, Bruix J, Bruguera M, Costa J, Esteve J, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Catalonia, Spain. *Int J Cancer*. 1990;46:378-81.
7. ● Chang MH, Chen CL, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med*. 1997;336:1855-9.
8. Lanier AP, Holck P, Ehram Day G, Key C. Childhood cancer among Alaska Natives. *Pediatrics*. 2003;112:e396.
9. ● Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomized trial of effects of interferon-α on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet*. 1995;346:1051-5.
10. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study of 1148 patients. *J Hepatol*. 1999;30:653-9.
11. Tabor E. Interferon for preventing and treating hepatocellular carcinoma associated with the hepatitis B and C viruses. *Dig Liver Dis*. 2003;35:297-305.
12. Testino G, Ansaldi F, Andorno E, Ravetti GL, Ferro C, De Iaco F, et al. Interferon therapy does not prevent hepatocellular carcinoma in HCV compensated cirrhosis. *Hepatogastroenterology*. 2002;49:1636-8.
13. ●● Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol*. 2001;34:593-602.
14. Hino K, Kitase A, Satoh Y, Fujiwara D, Yamaguchi Y, Korenaga M, et al. Interferon retreatment reduces or delays the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2002;9:370-6.
15. ●● Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 1996;334:1561-7.
16. Muto Y, Moriwaki H, Saito A. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340:1046-7.
17. Obora A, Shiratori Y, Okuno M, Adachi S, Takano Y, Matsushima-Nishiwaki R, et al. Synergistic induction of apoptosis by acyclic retinoid and interferon-β in human hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology*. 2002;36:115-24.
18. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. The long-term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer*. 1997;79:1494-500.
19. Kumada H. Long-term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2002;62 Suppl 1:94-100.
20. Yamamoto H, Kondo M, Nakamori S, Nagano H, Wakasa K, Sugita Y, et al. JTE-522, a cyclooxygenase-2 inhibitor, is an effective chemopreventive agent against rat experimental liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2003;125:556-71.
21. Sudakin DL. Dietary aflatoxin exposure and chemoprevention of cancer: a clinical review. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41:195-204.
22. Sun HC, Tang ZY. Preventive treatments for recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. A literature review of randomized control trials. *World J Gastroenterol*. 2003;9:635-40.
23. ●● Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Yamazaki O, et al. Effects of long-term postoperative interferon-α therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;134:963-7.
24. Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F, et al. Interferon β prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor. A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology*. 2000;32:228-32.
25. ● Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yakamoto J, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356:802-7.