
Cáncer de hígado y virus de las hepatitis B y C

Liver cancer and hepatitis B and C virus

Moisés Idrovo Hugo *

Sofía Falconí Pólit **

María del Carmen Muirragui Cedeño ***

Ignacio Jaramillo Espinel ****

Resumen

Uno de los tumores hepáticos más frecuentes, y de mayor malignidad es el carcinoma hepatocelular (CHC), el mismo que se encuentra estrechamente relacionado con el virus de la hepatitis B y C.

Según estudios realizados, se ha demostrado que hay mayor incidencia de CHC en los portadores crónicos del HBsAg, aunque el mecanismo por el cual el virus de la hepatitis B puede desarrollar el CHC no está totalmente esclarecido; no obstante existe una relación directa con los procesos necroinflamatorios crónicos que el virus puede inducir.

Es importante señalar también la incidencia del CHC por VHC ya que según estudios realizados utilizando sistemas ELISA, se demostró la presencia y replicación del virus en tejido hepático tumoral, confirmando de esta forma la asociación causal entre la infección por el VHC y CHC.

En ensayos realizados en Taiwan e Italia, se observó que en pacientes en los que se detectaron simultáneamente ambos marcadores virales (HBsAg y el antiVHC), el riesgo de desarrollar CHC fue mayor, en comparación a aquellos que presentaron en forma aislada, la infección por uno de los 2 virus.

Los mecanismos por los cuales la presencia de los virus de las hepatitis B y C promueven el desarrollo del CHC, no está esclarecido totalmente; pero en la revisión de la literatura se plantean hipótesis importantes en cuanto al efecto oncogénico directo que pueden tener, así como los mecanismos indirectos que actúan por un incremento en la tasa de recambio de hepatocitos o por la producción de radicales libres.

Estas son las razones por las cuales la Agencia Internacional para la investigación sobre el cáncer de la OMS se ha pronunciado sobre considerarlos, en especial al VHC, como agente carcinógeno en humanos.

Palabras clave: Carcinoma hepatocelular. Virus de la Hepatitis B. Virus de la Hepatitis C.

Summary

One of the most common liver tumors, and of greatest malignancy, is the hepatocellular carcinoma (HCC), which is closely linked to Hepatitis B and C viruses.

According to some studies, it has been demonstrated that the incidence of HC is highest among chronic carriers of HBsAg, although the mechanism by which the virus can lead to HCC is not well identified, thus there is a direct relationship among the chronic necroinflammatory processes that this virus can induce.

It is also important to mention the incidence of HCC due to HCV, because there is studies in which the presence and replication of the virus in a normal liver tissue has been demonstrated by Elisa procedures, therefore confirming the causative association among virus infection and HCC.

In some trials conducted in Taiwan and Italy, it was observed that the patients in which both viral markers (HBsAg and antiHCV) were detected simultaneously, the risk of developing HCC was higher, in comparison to those who presented isolated infection by one of the 2 viruses.

The mechanisms by which the presence of both viruses, hepatitis B and C can promote the development of HCC is not totally determined, but the review of the literature suggests important hypothesis concerning a direct oncogenic effect, as well as indirect mechanisms, involving an increase in the exchange rate of hepatocytes or the production of free radicals.

These are the reasons for which the International Agency for the investigation of cancer of the WHO has pronounced into consideration, specially the HCV as a carcinogenic agent in humans.

Key words: Hepatocellular carcinoma. Hepatitis B virus. Hepatitis C virus.

150 * Cirujano general. Laparoscópico. Sala Sta. Cecilia, hospital Luis Vernaza. Guayaquil - Ecuador

** Médico general. Médico adscrito hospital Dr. Francisco de Ycaza Bustamante, Guayaquil - Ecuador

*** Médico Cirujano. Médico adscrito hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde. Guayaquil - Ecuador

**** Médico residente, hospital Dr. Francisco de Ycaza Bustamante, Guayaquil - Ecuador

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor hepático primitivo maligno más frecuente y uno de los cánceres más comunes a nivel mundial. Se calcula que cada año se diagnostican al menos 250,000 nuevos casos en el mundo^{30,38}. Su frecuencia es muy variable de un área geográfica a otra, es especialmente alta (superior a 20 casos por 100,000 habitantes y año) en algunos países de África subsahariana y del sudeste asiático. Los países mediterráneos, India y Japón tienen una incidencia intermedia (10-20 casos por 100,000 habitantes por año. Por ejemplo en Sudáfrica, el CHC representa el 65% de los tumores malignos en varones y el 31% en mujeres de la raza negra, pero esta incidencia elevada no tiene ninguna relación genética o racial, sino que está relacionada con patrones ambientales, entre otros, y fundamentalmente los virus de las hepatitis B y C (VHB y VHC); así, en individuos de la raza negra o asiática que viven en zonas de prevalencia baja de CHC (Estados Unidos), la incidencia de este tumor es similar a la observada en individuos de la raza blanca. Independientemente de estas variaciones geográficas, en la mayor parte de los países se está asistiendo a un lento pero progresivo aumento de la incidencia de CHC.

La edad de aparición del CHC varía de un área geográfica a otra, estando en relación con la prevalencia de portadores crónicos de HBsAg. En las áreas de alta prevalencia el CHC aparece en personas más jóvenes que en las áreas de prevalencia intermedia o baja. Así, en el norte de Europa y en el continente americano, el pico de mayor incidencia de CHC se sitúa entre los 50 y 70 años, con una media de 63. En el sudeste asiático el pico se encuentra entre los 40 y 50 años y en el África subsahariana entre los 35 y 45 años. El factor condicionante más importante de esta diferencia es la edad de adquisición de la infección crónica por el VHB. En las zonas geográficas de alta prevalencia de HBsAg la vía de transmisión fundamental del VHB es vertical, creándose una nueva generación de portadores de HBsAg desde el nacimiento y por tanto las posibilidades de desarrollo de CHC ocurren a edades más tempranas. Por tanto en los países de alta prevalencia del VHB existe un continuo ciclo de infección viral y cáncer de hígado de generación en generación³. En un estudio realizado en Senegal y posteriormente confirmado en Korea y Taiwan, las

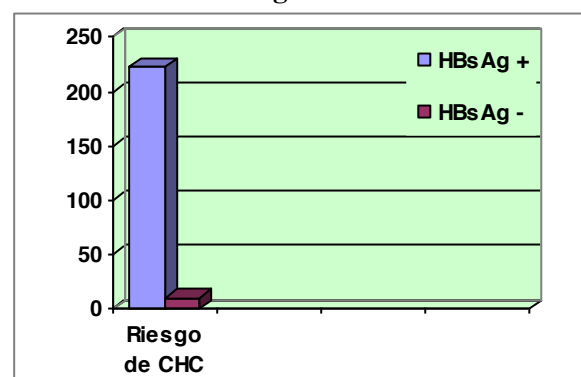
madres de pacientes con CHC tuvieron un índice más elevado de ser portadoras crónicas del VHB (71%) que las madres de individuos sin hepatomas (14%)²³. Además de los virus, se han señalado otros factores en la etiopatogenia del CHC, tales como la predisposición hereditaria; aunque se han descrito algunos casos de CHC en hermanos así como en padres e hijos, no puede atribuirse esta asociación a un factor genético, se piensa que está en relación con factores ambientales, específicamente el VHB^{3,38}.

Otros factores que se han implicado en la etiopatogenia del CHC son: la hemocromatosis, el déficit de alfa-1- antitripsina, sustancias carcinogénicas como el cloruro de polivinilo, las nitrosaminas y posiblemente, la más estudiada de todas, la Aflatoxina B, producida por el hongo *Aspergillus flavus* de distribución geográfica amplia, constituye el agente carcinógeno más potente conocido en la actualidad y cuyo mecanismo patogénico ha sido ampliamente estudiado^{1,18}. La cirrosis hepática ha sido considerada la enfermedad predisponente fundamental en la génesis del CHC, señalándose que la asociación entre ambas enfermedades es de un 70 a 90% de los casos, sobre todo en las áreas de incidencia alta de infección por el VHB³⁰.

Virus de la Hepatitis B

Desde la década de los años 70 se conoce la relación causal que existe entre el CHC y el VHB²³; hoy en día existen numerosas pruebas irrefutables de la intervención del VHB en la etiología del CHC. En estudios prospectivos amplios, efectuados en todas las latitudes, se ha demostrado que el CHC incide con más frecuencia en los portadores crónicos del HBsAg que en la población general (figura 1).

Figura 1



Beasley et al llevaron a cabo un estudio prospectivo en Taiwan y demostraron que el riesgo relativo de desarrollar CHC era 223 veces mayor en los portadores del HBsAg en comparación con la población negativa para el HBsAg^{2,3}. También se sabe que la frecuencia del CHC guarda paralelismo con la prevalencia de portadores crónicos del HBsAg en las distintas áreas geográficas. A la luz de los conocimientos actuales se puede inferir que este paralelismo es aún más acentuado, pues diferentes estudios han demostrado que el VHB desempeña un papel en el desarrollo del CHC incluso en individuos HBsAg negativos, al demostrar la presencia de ADN-VHB sérico en una proporción importante de pacientes con este tumor maligno y sin la presencia de HBsAg^{28,37}. Por otro lado, también se ha demostrado mediante técnicas de inmunohistoquímica (PAP) el HBsAg en tejido hepático de pacientes con CHC en quienes, este marcador viral, no pudo detectarse en suero.

El mecanismo por el cual el VHB promueve el desarrollo del CHC no está totalmente esclarecido. Se ha planteado tanto un efecto oncogénico directo¹⁷ como un mecanismo indirecto¹⁰. Los mecanismos directos actúan mediante las alteraciones necroinflamatorias de las enfermedades hepáticas crónicas que el virus es capaz de inducir¹⁹. En tal sentido, debe señalarse que independientemente de la etiología, la injuria celular crónica y la respuesta inflamatoria y regenerativa constituyen una condición preneoplásica que puede conllevar a la malignidad.

La ocurrencia de hepatocarcinomas causados por el VHB en hígados sanos sugiere que este virus pudiera ser directamente oncogénico, posibilidad que ha sido apoyada por la confirmación que el ADN-VHB se integra al ADN cromosomal del hepatocito en la gran mayoría de los CHC relacionados con el VHB^{18,25}.

El papel del gen X del VHB como causa de CHC es un tema de reciente interés. La proteína X, producto del gen X, aparece expresada en el hígado de portadores del VHB y su anticuerpo específico está presente en el suero de algunos individuos infectados por el VHB, especialmente en aquellos con CHC²¹. Moriarty et al detectaron que el 73% de un grupo de enfermos con CHC relacionados con el VHB tenían anticuerpos para la proteína X²⁷. Posteriormente Takada y Koike

demostraron que la proteína X tiene una función de transactivar algunos factores celulares y virales; además esta función depende de la secuencia (Leu-Gly-Gly-Cys-Arg-His-Lys) la cual se asemeja al inhibidor de proteasa de serina que tiene las funciones de estimulación de la división celular y promoción de oncogenes celulares³⁴.

Virus de la Hepatitis C

La identificación por Choo y Kuo en 1989 del virus causante de la inmensa mayoría de las hepatitis NoA, NoB de transmisión sanguínea (VHC)⁶ y la creación de un inmunoensayo para poder detectar anticuerpos circulantes contra este virus²², permitió realizar tempranamente estudios seroepidemiológicos basados en la detección de anticuerpos contra la proteína C 100-3 del VHC. Estas primeras investigaciones encontraron que entre el 60 y 75% de los pacientes con CHC poseían estos anticuerpos, lo que dejó establecido la relación entre el VHC y el CHC^{5,8,31,32}. Estos primeros estudios seroepidemiológicos fueron realizados con los sistemas diagnósticos antes mencionados, llamados de primera generación, los cuales tenían baja especificidad y no permitían diferenciar entre infección pasada y presente, esto hizo que se cuestionaran los primeros reportes^{15,26}. Con posterioridad se llevaron a cabo estudios utilizando sistemas ELISA de segunda generación, con los que quedó solucionado el problema de la especificidad, fueron también aplicados sistemas confirmatorios y demostrada la presencia y replicación del virus en tejido hepático tumoral^{11,13}. Todo esto confirma la asociación causal entre infección por el VHC y CHC y sugiere que la replicación viral acompaña al desarrollo del tumor en la mayoría de los pacientes en quienes se demostró la presencia de anticuerpos contra el VHC (antiVHC).

Estudios retrospectivos bien documentados han demostrado en diferentes partes del mundo la relación del CHC con el VHC, desde su adquisición por la vía transfusional, la instauración de hepatitis aguda, el paso por los diferentes estadios de hepatitis crónica, cirrosis hepática y finalmente CHC^{14,20,29}.

La infección por los virus B y C de la hepatitis en pacientes con CHC no se comporta de forma similar en todas las áreas geográficas; en las zonas de alta prevalencia del HBsAg como el sudeste

asiático y África subsahariana predomina el VHB en la relación causal con el CHC, tal es el caso de Hong Kong, que en un estudio de 424 pacientes con CHC se detectó HBsAg en 341 (80%) mientras que sólo en 31 (7%) se demostró antiVHC²⁴. De forma similar ocurre en Taiwan donde el 70% de 102 pacientes con CHC tenían HBsAg³⁶. En países de baja prevalencia de HBsAg como es España, Italia, Estados Unidos y Francia el VHC toma la supremacía por encima del VHB (cuadro 1).

Prevalencia de portadores de virus VHB y VHC en población con CHC en Hong Kong

Pcts con CHC	HBsAg +	VHC +	Otras
424	341	31	52
100%	80%	7%	13%

El riesgo de CHC se eleva significativamente cuando están presentes el HBsAg y antiVHC; por ejemplo, en un estudio hecho en Taiwan el riesgo relativo de CHC en pacientes con HBsAg fue de 13,96 y de 27,12 en enfermos con CHC antiVHC positivo; este riesgo relativo se elevó a 40,05 cuando fueron detectados ambos marcadores virales simultáneamente⁷. De igual forma ocurrió en Italia donde el riesgo relativo se elevó a 77, cuando estaban presentes los marcadores serológicos de ambos virus; mientras que en cada caso, por separado, fue de 13,3 y 21,3 para el HBsAg y antiVHC respectivamente³³.

En Japón ha ocurrido un cambio en cuanto al tipo de CHC en relación con el virus causal; en los años 1971-1980 predominó el virus B sobre el C, mientras que entre 1981-1990 la relación se invirtió predominando el VHC²¹. La causa de este incremento en la prevalencia de CHC relacionado con el VHC pudiera ser un aumento en el número de pacientes con hepatitis crónica C, quienes tuvieron historia de haber recibido una transfusión sanguínea entre 10 y 20 años atrás. Debe tenerse en cuenta que el testaje de la sangre con HBsAg comenzó muchos años antes que con antiVHC, lo que hace que las enfermedades crónicas del hígado y el CHC por el VHB vayan disminuyendo, producto de estas medidas preventivas, mientras que las enfermedades crónicas del hígado y el CHC relacionados con el VHC hayan ido en aumento, y no se obtendrá una disminución hasta tanto no hayan pasado un número de años tal que permitan que las medidas profilácticas tomadas en

los bancos de sangre, se hagan efectivas, teniendo en cuenta el período tan prolongado que transcurre entre la adquisición de la infección y la aparición del CHC.

Se ha estudiado el comportamiento clínico, los hallazgos patológicos y la evolución postoperatoria de pacientes hepatectomizados por CHC antiVHC positivo y comparado con otro grupo de enfermos sometidos también a la misma intervención quirúrgica, pero eran antiVHC negativos. A pesar que en el grupo de pacientes antiVHC positivo el tumor se encontraba en un estadio más precoz, los pacientes tuvieron menos síntomas y la tasa de sobrevida al año fue mayor, los resultados y la supervivencia a los 3 y 5 años después de la hepatectomía, fueron similares en ambos grupos³⁵.

Conclusión

Se puede asegurar que existen numerosas evidencias epidemiológicas que permiten plantear que el VHC puede causar CHC. En este sentido la Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer de la Organización Mundial de la Salud se ha pronunciado, asegurando que el VHC es un agente carcinogénico en humanos⁴. El enfoque actual se ha dirigido hacia los mecanismos patogénicos involucrados. El problema radica en dilucidar si el virus induce la transformación maligna de forma indirecta causando una enfermedad hepática crónica necroinflamatoria o si también existe un efecto oncogénico directo. Si el efecto es oncogénico directo, el mecanismo o los mecanismos responsables casi seguramente difieren de los del VHB, toda vez, que, el VHC, de cadena simple de ARN no se puede integrar dentro del ADN cromosomal, aunque el virus puede replicarse tanto en células hepáticas tumorales como normales^{9,12,16}.

Por tanto, el virus ejercería su efecto desde una posición extracromosomal, para realizar esto una o varias proteínas virales tendrían que ser trasladadas del citoplasma al núcleo donde podrían transactivar la transcripción de oncogenes u otros genes involucrados en el ciclo celular, el crecimiento o la diferenciación, causando modificaciones post transcripcionales, interactuando o suprimiendo genes supresores del tumor, induciendo inestabilidad cromosomal o efectos adversos a la reparación del ADN. Aún no hay pruebas que confirmen estos posibles mecanismos¹⁸.

La presencia de CHC inducido por el VHC en hígados sanos³² sugiere que el virus puede ser directamente oncogénico, aunque en la gran mayoría de los estudios se ha encontrado que el tejido hepático no tumoral, es cirrótico. La enfermedad hepática necroinflamatoria, inducida por el virus, puede contribuir a la transformación neoplásica por un incremento en la tasa de recambio de hepatocitos o porque la inflamación lleva a una producción local de radicales libres que pueden ser mutagénicos¹⁸.

Referencias bibliográficas

1. Aguilar F, Harris CC, Sun T, et al: Geographic variation of p53 mutational profile in nonmalignant human liver. *Science* 264: 1317-19, 1994
2. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al: Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. *Lancet* 2: 1129-32, 1981
3. Beasley RP: Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma. *Epidemiologic considerations*. *Hepatology* 2: 21S-26S, 1982
4. Beral V, Blum H, Buendia M-A, et al: Hepatitis viruses. In: IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic risks to humans 59. Lyon: International Agency for Research on Cancer 165-221, 1994
5. Bruix T, Barrera JM, Calvet X, et al: Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* II: 1004-6, 1989
6. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, et al: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244: 359-61, 1989
7. Chuang WL, Chang WY, Nan Lu S, et al: The role of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma in a hepatitis B endemic area. *Cancer* 69: 2052-54, 1992
8. Colombo M, Kuo G, Choo Q-L, et al: Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* II: 1006-8, 1989
9. Diamantis YD, Megandy CE, Chen TJ, et al: Detection of hepatitis B and C viruses in liver tissue with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 20: 405-9, 1994
10. Dunsford HA, Sell S, Shisari FV: Hepatocarcinogenesis due to chronic liver cell injury in hepatitis B virus transgenic mice. *Cancer Res* 50: 3200-7, 1990
11. Garson JA, Wicki AN, Ring CJA, et al: Detection of hepatitis C viraemia in caucasian patients with hepatocellular carcinoma. *J Med Virol* 38: 152-6, 1992
12. Gerber MA, Shief YSC, Skim K-S, et al: Detection of replicative hepatitis C virus sequences in hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol* 141: 1271-77, 1992
13. Gerber MA: Relation of hepatitis C virus to hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 17: (Suppl 3): S108-S111, 1993
14. Gillian JH, Geisinger KR, Rivhter JE: Primary hepatocellular carcinoma after chronic non-A, non-B posttransfusion hepatitis. *Ann Intern Med* 101: 794-6, 1984
15. Gray JJ, Wreghitt TG, Friend PJ, et al: Differentiation between specific and non specific hepatic C antibodies in chronic liver disease. *Lancet* 335: 609-10, 1990
16. Haruna Y, Hayashi N, Kamada T, et al: Expression of hepatitis C virus in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 73: 2253-58, 1994
17. Hohne M, Shaefer S, Seifes M, et al: Malignant transformation of immortalized transgenic hepatocytes after transfection with hepatitis B virus DNA. *EMBO J* 1137-45, 1990
18. Kew MC: Cancer of the liver. *Current Opinion in Gastroenterology* 11: 202-6, 1995
19. Kew MC: Cancer of the liver. *Current opinion in gastroenterology* 8: 474-80, 1992
20. Kiyosawa K, Akahane Y, Nagata A, et al: Hepatocellular carcinoma after non-A, non-B posttransfusion hepatitis. *Am J Gastroenterol* 79: 777-8, 1984
21. Kiyosawa K, Furuta S: Clinical aspect and epidemiology of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer Chemoter Pharmacol* 31 (Suppl 1): S150-S1156, 1992
22. Kuo G, Choo Q-L, Alter HJ, et al: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of

- human non-a, non-B hepatitis. Science 244: 362-5, 1989
23. Larouze B, London WT, Saimot G, et al: Host response to hepatitis B infection in patients with primary hepatic carcinoma and their families: a care/control study in Senegal, West Africa. Lancet II: 534-38, 1976
24. Leung NWY, Tam JS, Lay Ye, et al: Does hepatitis virus infection contribute to hepatocellular carcinoma in Hong Kong. Cancer 70: 40-4, 1992
25. Matsubara K, Tokino T: Integration of hepatitis B virus DNA and its implication for hepatocarcinogenesis. Mol Biol Med 7: 243-60, 1990
26. Mc Farlane IG, Smith HM, Johnson PJ, et al: Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis: Pathogenetic factor or false-positive result. Lancet 335: 754-57, 1990
27. Moriarty A M, Alexander H, Lerner RA, Rhornton GB: Antibodies to peptides detect new hepatitis B antigen: serological correlation with hepatocellular carcinoma. Science 227: 429-31, 1985
28. Paterlim P, Gerken G, Nakajima E, et al: Polimerase chain reaction to detect hepatitis B virus DNA and RNA sequence in primary liver cancer from patients negative for hepatitis B surface antigen. N Engl J Med 323: 80-5, 1990
29. Resnick RH, Stone K, Antolioni D: Primary hepatocellular carcinoma following non-A, non-B posttransfusion hepatitis. Dig Dis Sci 28: 908, 1983
30. Rustgi VK: Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Gastroenterol Clin N Am 16: 545-51, 1987
31. Saito Y, Miyamura T, Ohbayashi A, et al: Hepatitis C virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma. Proc Natl Aca Sci, USA 87: 6547-49, 1990
32. Simonetti RG, Cottone M, Craxi A, et al: Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in hepatocellular carcinoma. Lancet II: 1338, 1989
33. Stroffolini T, Chiaramonte M, Tiribelli C, et al: Hepatitis C virus infection, HBsAg carrier state and hepatocellular carcinoma: relative risk and population attributable risk from a case-control study in Italy. J Hepatol 16: 360-3, 1992
34. Takada S, Koike K: X protein of hepatitis B virus resembles a serine protease inhibitor. Jpn J Cancer Res 81: 119-195, 1990
35. Takeda S, Nagafuchi Y, Tashiro H, et al: Antihepatitis C virus status in hepatocellular carcinoma and the influence on clinicopathological findings and operative results. Br J Surg 79: 1195-98, 1992
36. Tsai JF, Chang WY, Jeng JE, et al: Hepatitis B and C virus infection as risk factors for liver cirrhosis and cirrhotic hepatocellular carcinoma: a case/control study. Liver 14: 98-102, 1994
37. White YS, Johanson PJ, Davison F, et al: Frequency of hepatic HBV-DNA in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: relation to serum HBV markers. B J Cancer 61: 909-12, 1990
38. World Health Organization. Prevention of liver cancer. WHO Tech Rep Ser 691, 1982

Dra. Sofía Falconí Pólit

Teléfono: 593-04-2238376; 097986997

Fecha de presentación: 4 de marzo de 2005

Fecha de publicación: 30 de abril de 2005



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL