
Historia natural

Natural history of HCC

Mónica Tapias M, MD,¹ Víctor Idrovo C, MD.¹

¹ Hepatología y trasplantes, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 27-09-13
Fecha aceptado: 16-10-13

Resumen

No se puede hablar de una sola historia natural para el carcinoma hepatocelular (CHC), ya que se trata de una enfermedad multifactorial, con un comportamiento biológico además diferente, no solo por el comportamiento del crecimiento tumoral, sino por el tipo de expresión, dependiendo de las características del huésped. Por otro lado, los síntomas inespecíficos y la mayoría de veces ausentes no ayudan a determinar tampoco el curso de la enfermedad. Así, es necesario comentar su presentación dependiendo de los diferentes tópicos que pueden incluir en ella.

Palabras clave

Carcinoma hepatocelular (CHC), hepatitis B, hepatitis C, carcinogénesis.

Abstract

No one can speak of just one natural history for hepatocellular carcinoma (HCC). HCC is a multifactorial disease whose behavior differs from one case to the next. This is true not only for the behavior of tumor growth but also for the type of expression depending on the host's characteristics. Furthermore, symptoms are not specific for HCC and most often are absent, so they cannot help to determine the course of the disease. Consequently, it is necessary to discuss HCC's presentation based on different topics which may be included in it.

Keywords

Hepatocellular carcinoma (HCC), Hepatitis B, Hepatitis C, Carcinogenesis.

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la tercera causa de muerte relacionada con cáncer en el mundo y es el tumor primario más frecuente en pacientes con enfermedad hepática. Los síntomas en fases iniciales generalmente están ausentes, los pacientes manifiestan síntomas más relacionados con la cirrosis, condición que está presente en el 80 a 90% de los casos de CHC. Así, la mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico tienen enfermedad avanzada, y ya no son candidatos a terapias curativas, con una consecuente sobrevida de solo aproximadamente el 12% a 5 años y un promedio después del diagnóstico de 6 a 20 meses (1).

HEPATITIS B

Puede desarrollarse CHC en pacientes con cirrosis, pero también en aquellos aún sin enfermedad hepática avanzada; la incidencia anual de CHC en portadores de hepatitis B es del 0,5% y en aquellos con cirrosis aumenta hasta el 2,5% (3).

Carcinogénesis en hepatitis B

Así como en muchas neoplasias, la carcinogénesis del CHC es un proceso de múltiples pasos, que involucra diferentes

alteraciones genéticas, con el desarrollo final de la transformación maligna del hepatocito. Se ha postulado que la infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB) causa CHC en forma directa e indirecta. El daño continuo del hepatocito y la regeneración y desarrollo de cirrosis provee un incremento en el recambio celular, lo cual aumenta la acumulación de mutaciones en el genoma de la célula hepática. Esto puede generar alteraciones genéticas, como rearrreglos cromosómicos que producen la activación de oncogenes e inactivación de genes supresores tumorales. Sin embargo, ha sido encontrada una alta tasa de anormalidades en los cromosomas en el desarrollo de CHC en estos pacientes, por ello este virus se ha incluido dentro de los genes oncogénicos conocidos como hepadnavirus; es capaz de integrarse al ADN del hepatocito, lo que confiere un crecimiento selectivo y genera la progresión del tumor. También, se han observado otras alteraciones cromosómicas, como delección y amplificación. Por otro lado, se ha descrito que la proteína reguladora HBx y la activación del PreS2 pueden ejercer una función de activación tumoral (3, 4, 7).

HEPATITIS C

La infección por el virus de hepatitis C (VHC) representa un factor de riesgo mayor, confiere un alto riesgo de CHC en personas con cirrosis, con una incidencia anual que va entre el 2 al 8% (8). Se ha demostrado cerca de 20 veces un incremento de hepatocarcinoma en pacientes con infección por este virus al compararlo con aquellos no infectados por hepatitis C (10).

Carcinogénesis y hepatitis C

La infección por VHC es un factor más importante que el VHB en el desarrollo de CHC en países occidentales. Japón, a diferencia de otros países asiáticos, tiene una alta proporción de CHC relacionado con la infección por VHC, y puede ser cercana al 80-90% como causa general.

El desarrollo de CHC está directamente relacionado con el grado de fibrosis en estos pacientes; el riesgo para pacientes cirróticos es de aproximadamente el 5,8% por año, comparado con los que tienen un menor grado de fibrosis (F1-F3): 0,5 a 2,6% (9).

Unas de las causas indirectas para el desarrollo de CHC son la inflamación crónica, muerte celular, proliferación y cirrosis. Por esto, casi siempre se encuentran pacientes con CHC y VHC en fases cirróticas. Sin embargo, hay estudios que han mostrado otras vías diferentes para promover la transformación maligna de los hepatocitos aun sin cirrosis, aunque es raro. Se cree que se debe a la potencial transformación de la proteína NS3 y del core de este virus (10).

En general, la infección por VHB ha disminuido luego de vacunación universal, y la incidencia de hepatocarcinoma relacionado con VHC aún va en aumento, debido a que no hay vacunas disponibles para este virus y se espera un aumento de CHC en las próximas décadas (tabla 1).

Tabla 1. Pacientes con riesgo elevado de CHC.

Cirrosis	No cirrosis
Hepatitis B	Portadores de hepatitis B
Hepatitis C	Historia familiar de CHC
Enfermedad por alcohol	Africanos > 20 años
Esteatohepatitis no alcohólica	Hombres asiáticos > 40 años
Hemocromatosis hereditaria	Mujeres asiáticas > 50 años
Cirrosis biliar primaria	
Deficiencia de α -1-antitripsina	

OTROS FACTORES DE RIESGO

El exceso de alcohol es un factor de riesgo bien reconocido como causante de CHC. Sin embargo, la dosis y la duración no son bien claras. Lo que sí lo es, es la asociación de hepatitis viral y el consumo de alcohol para desarrollar CHC. El cigarrillo puede ser un factor de riesgo adicional, pero se ha visto más en poblaciones de Europa donde el consumo de cigarrillo es alto, aunque también puede ser un cofactor que influye en el desarrollo de CHC más que un agente etiológico independiente (5).

Estudios epidemiológicos han sugerido la estrecha correlación entre obesidad y diabetes, con un incremento marcado de CHC. Ambas condiciones se relacionan en una forma muy estrecha con el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la cual es una causa reconocida de cirrosis. Un estudio mostró que la incidencia anual de desarrollo de cirrosis debido a NASH o VHC fue del 2,6 y 4%, respectivamente, lo cual sugiere que el seguimiento para CHC en estos pacientes está bien indicado (6).

El factor ambiental más asociado con el desarrollo de CHC es la exposición a una aflatoxina derivada del *Aspergillus*. Las exposiciones altas en la dieta a esta toxina derivada de dicho hongo contaminan granos como cereales, legumbres y frutos secos, como el maíz, la soya y los cacahuates.

Algunos desórdenes del metabolismo han sido implicados en el desarrollo de CHC. Estos incluyen la deficiencia de α -1-antitripsina, algunas porfirias, enfermedad de Wilson y hemocromatosis hereditaria, especialmente si tienen cirrosis (1, 2).

Dentro de las enfermedades autoinmunes relacionadas con CHC se encuentran: hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria, de las cuales la cirrosis biliar primaria en fase avanzada es la más relacionada con CHC (2).

Historia natural CHC

La historia natural del CHC depende de las características del crecimiento del tumor, así como del estado de la cirrosis del paciente. Los hallazgos que indican mayor agresividad son: pobre diferenciación histológica, ausencia de cápsula fibrosa, gran tamaño tumoral, invasión temprana a vasos y elevación en los niveles de α -fetoproteína.

El ritmo de crecimiento tumoral se relaciona con la menor sobrevida a corto tiempo. La suplencia vascular del CHC se deriva de la arteria hepática y de vasos eferentes provenientes de la porta. Se ha descrito la formación de puentes arterioportales o arteriovenosos con una baja resistencia, lo cual genera la formación más fácil de trombos tumorales; es más frecuente la invasión a la vena porta que a las venas hepáticas (9).

En cuanto a los factores más relacionados con enfermedad metastásica, se encuentran la pobre diferenciación celular, la extensión multinodular y tamaños tumorales mayores a 5 cm. Sobre el valor de la AFP, es claro que es de peor pronóstico los que la tienen elevada a los que no.

Este tumor generalmente puede ser indolente durante las fases iniciales de crecimiento, sin embargo, en fases avanzadas puede presentarse con ictericia y/o hepatomegalia. Es raro, pero algunos pacientes pueden presentarse con dolor abdominal agudo y grave, hipotensión y caída súbita del hematocrito, lo que puede deberse a sangrado espontáneo del tumor hacia la cavidad peritoneal.

El CHC se ha asociado con muchos síndromes paraneoplásicos, como: hipoglucemia, eritrocitosis, hipercolesterolemia, hipercalcemia y diarreas graves acuosas. El sitio más frecuente de metástasis incluye pulmón, glándulas adrenales, linfáticos regionales (hilio hepático y celíacos) y hueso.

En la mayoría de los pacientes con cirrosis compensada, el CHC es detectado como un nódulo único; por esto es importante el seguimiento estrecho con imágenes y biopsia en caso de ser necesario. El patrón de crecimiento y los factores de riesgo para pensar que sea más agresivo el tumor son factores importantes para determinar la mejor forma de tratamiento: terapias locales, resección quirúrgica, trasplante hepático o tratamiento sistémico, según sea el caso.

Una implicación controvertida es conocer la invasión vascular por el tumor, debido al riesgo de metástasis intrahepáticas. Sin embargo, la invasión macroscópica venosa en las imágenes (tomografía o resonancia), la elevación en los niveles de AFP, el tamaño tumoral (grande), la apariencia multinodular y la ausencia de cápsula fibrosa pueden ser marcadores de peor pronóstico para enfermedad metastásica (7).

CONCLUSIÓN

El hepatocarcinoma es un cáncer agresivo que ocurre más frecuentemente en enfermedad hepática crónica y aún más en cirrosis; si se diagnostica a tiempo, se pueden realizar procedimientos con intención curativa.

Este tipo de tumor es de las pocas neoplasias que se pueden prevenir por medio de varias estrategias, por ejemplo: una vacunación efectiva contra el virus de la hepatitis B, el tamizaje estricto a los productos sanguíneos en los bancos de sangre, el uso seguro de jeringas, la educación y tratamiento a pacientes con alcoholismo crónico y abuso de drogas, el control adecuado de contaminación fúngica de productos alimenticios, el inicio de terapias antivirales cuando están indicadas. Sin embargo, es necesario el desarrollo de biomarcadores adecuados que sean útiles, para así prevenir y diagnosticar el hepatocarcinoma, y para ofrecer terapias adecuadas y a tiempo.

REFERENCIAS

1. Colombo M. Natural history of hepatocellular carcinoma. *Cancer Imagin.* 2005;5:85-8.
2. But DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2008;14:1652-6.
3. Tinkle CL, Haas-Kogan D. Hepatocellular carcinoma: natural history, current management and emerging tools. *Biologics.* 2012;6:207-19.
4. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006;295:65-73.
5. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the affect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol.* 2002;155:323-31.
6. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The asociation between diabetes and hepatocellular carcinoma. A systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:369-80.
7. Schwartz M, Roayaie S, Konstadoulakis M. Strategies for management of hepatocellular carcinoma. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4:424-32.
8. Trevisani F, Cantarini MC, Wands JR, et al. Recents advances in the natural history of hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis.* 2008;29:1299-305.
9. Colli A, Franquelli M, Casazza G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CP, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:513-23.
10. Dávila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al. Hepatitis C infection and incresing incidence of hepatocellular carcinoma. *Gastroentrology.* 2004;127:1372-80.