

Carcinoma hepatocelular

EPIDEMIOLOGÍA

ESTUDIO POR LA IMAGEN pág. 273

TRAT. MÉDICO pág. 278

TRAT. QUIRÚRGICO pág. 284

JOSEPA RIBES,
RAMON CLÈRIES
Y FRANCESC XAVIER
BOSCH
Servei d'Epidemiologia i Registre
del Càncer. Institut Català
d'Oncologia. L'Hospitalet
de Llobregat. Barcelona.

Puntos clave

Las áreas geográficas desarrolladas presentan incidencias de CH de 2 a 3 veces menores que las de los países en vías de desarrollo. En Europa existe un gradiente de norte a sur en el que las tasas de incidencia del CH aumentan en los países situados en la cuenca mediterránea.

En Europa se ha estimado que el 28% de los casos de CH se atribuyen a la infección crónica por el VHB, el 60% al VHC, el 45% al consumo de alcohol y el 12% al consumo de tabaco. La exposición de las AF se considera prácticamente inexistente.

En los países en vías de desarrollo se puede prevenir el CH mediante la vacunación contra el VHB. Asimismo, se puede intervenir también mejorando la calidad del almacenamiento de los alimentos y lograr una menor contaminación por AF.

En los países desarrollados, donde el VHC juega un papel más importante, la prevención se basa en el cribado del VHC en los bancos de sangre y en los programas de educación en las poblaciones de alto riesgo, así como en la reducción del consumo de alcohol y tabaco.

Epidemiología del cáncer hepático en Europa

Esta revisión presenta las estimaciones para el año 2000 sobre incidencia y mortalidad del cáncer hepático (CH), así como las variaciones geográficas y la prevalencia de algunos de los factores de riesgo asociados al CH en Europa*. Las fuentes de información utilizadas han sido los registros de cáncer poblacionales^{1,2} y el banco de datos de mortalidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS)³. Las tasas de incidencia y mortalidad del CH ajustadas por edad (TIAE y TMAE, respectivamente)** se han obtenido al combinar los datos por países⁴. El término CH utilizado en el presente artículo corresponde al carcinoma hepatocelular en el 80-85% de los casos.

Durante el año 2000 se estimó que en todo el mundo se produjeron aproximadamente 564.000 casos nuevos de CH (398.364 en varones y 165.972 en mujeres), que representan el 5,6% de todos los casos de cáncer (7,5 y 3,5% en varones y mujeres, respectivamente). El número estimado varía según el sexo y las áreas geográficas. En áreas desarrolladas, el número estimado fue de 73.270 en los varones y de 33.680 en mujeres. En los países en vías de desarrollo, el número estimado fue de 325.108 y 132.298, respectivamente⁴.

En el año 2000 se diagnosticaron 49.895 casos nuevos de CH en Europa, que corresponden al 1,8% de todos los casos de cáncer. En los varones se diagnosticaron 32.548 casos (2,2%) y en las mujeres 17.347 (1,3%). En el mismo año fallecieron 48.586 pacientes como consecuencia de la enfermedad⁴.

*A menos que se indique lo contrario, el término "Europa" incluye a los países definidos en las tablas 1 y 2.

**Las tasas de incidencia y mortalidad ajustadas por edad (TIAE y TMAE) son la media anual por 10⁵ habitantes. La población estándar utilizada para el ajuste ha sido la población estándar mundial.

Si agrupamos las neoplasias de colon y recto, las de cavidad oral y faringe, y todas las neoplasias hematológicas, el CH ocupa en el mundo el quinto lugar (quinto en varones y octavo en mujeres); mientras que en Europa el CH ocupa el treceavo y el catorceavo lugar, respectivamente⁴.

Variación geográfica en la incidencia del cáncer hepático

Las estimaciones de las TIAE anuales de CH en los países en vías de desarrollo son de 17,4 en los varones y de 6,8 en las mujeres –2,3 veces más altas que las de los países desarrollados (TIAE de CH: 8,7 y 2,9, respectivamente). Las áreas con

Lista de abreviaturas

Anti VHC:	anticuerpos anti VHC.
AF:	aflatoxinas.
AO:	anticonceptivos orales.
CH:	carcinoma hepático.
HBsAg:	antígeno de superficie de la hepatitis B.
HB:	hepatitis B.
HC:	hepatitis C.
HH:	hemocromatosis hereditaria.
HFE:	gen HFE (hemocromatosis hereditaria).
IC del 95%:	intervalo de confianza del 95%.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
OR:	<i>odds ratio</i> .
PCR:	reacción en cadena de la polimerasa.
SEN:	familia SEN de 8 nuevos virus de ADN (SEN A-H).
Sida:	síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
TIAE:	tasas de incidencia ajustadas por edad.
TMAE:	tasas de mortalidad ajustadas por edad.
UDVP:	usuarios de drogas por vía parenteral.
VHB:	virus de la hepatitis B.
VHC:	virus de la hepatitis C.
VHG:	virus de la hepatitis G.
VIH:	virus de la inmunodeficiencia humana.
VTT:	virus TT (virus transmitido por transfusión).

Lectura rápida



Las áreas geográficas con mayor incidencia del CH son los países del este y sudeste asiático, África (excepto el norte y el sur) y las islas del Pacífico (tasas de incidencia del CH ajustadas por edad: de 13,5 a 35,5 casos de CH por 100.000 habitantes).

Las áreas geográficas con tasas intermedias para el CH son: países del sur, este y oeste de Europa, África del sur y del norte, Caribe y Asia occidental (tasas de 5,0 a 9,8 casos de CH por 100.000 habitantes).

mayores tasas de incidencia de CH se localizan en países del este y sudeste asiático, África (excepto el norte y el sur) y las islas del Pacífico (TIAE de CH: de 13,5 a 35,5 en varones). Japón presenta las TIAE mayores de CH entre los países desarrollados del mundo (TIAE: 29,2 en varones). En los países del sur, este y oeste de Europa, norte y sur de África, Caribe y Asia occidental se constatan tasas de incidencia intermedias (TIAE de CH en varones: de 5,0 a 9,8). Las tasas más bajas se hallan en el continente americano, Canadá, países del sur y centro de Asia, Australia, Nueva Zelanda y norte de Europa (TIAE de CH: de 2,2 a 4,8) (fig. 1)⁴.

La tabla 1 muestra las TIAE y TMAE de CH en Europa según sexo y área geográfica. El sur de Europa presenta los dos países con incidencias más altas: Grecia e Italia (TIAE de CH en varones: 12,1 y 13,5, respectivamente). La segunda región incluye la Europa del este y del oeste (de 1,6 a 9,0 en varones), y la tercera es el norte de Europa (TIAE de 1,7 a 5,6)⁴.

Mortalidad por cáncer hepático

En países desarrollados en los que, en general, el CH no es frecuente, la probabilidad de codificar las metástasis hepáticas como CH es relativamente elevada. A pesar de las limitaciones de los datos sobre mortalidad, las TMAE si-

guen un patrón similar a los datos de incidencia de CH como se muestra en la tabla 1⁴. El CH es un tumor con una letalidad elevada: el cociente de mortalidad/incidencia (TMAE CH/TIAE CH) es de alrededor de 1 o mayor, lo que indica que la supervivencia en la mayor parte de casos no llega a un año. En Europa⁵ y en Estados Unidos⁶ se analizaron las tasas de supervivencia de CH a partir de los registros de cáncer poblacionales siendo la supervivencia relativa a los 5 años del 5 y el 6%, respectivamente. No se identificaron diferencias en las tasas de supervivencia según el sexo, lo que sugiere una distribución similar de los estadios en el diagnóstico. En Europa, las tasas de supervivencia relativa fueron mayores en pacientes jóvenes (< 45 años de edad), lo que se atribuyó a la aplicación de tratamientos más agresivos como, por ejemplo, el trasplante hepático.

Mortalidad por cáncer hepático en los inmigrantes procedentes de países de alto riesgo

En Europa, al igual que en otras áreas geográficas, se observan tasas de mortalidad por CH mayores entre los inmigrantes procedentes de

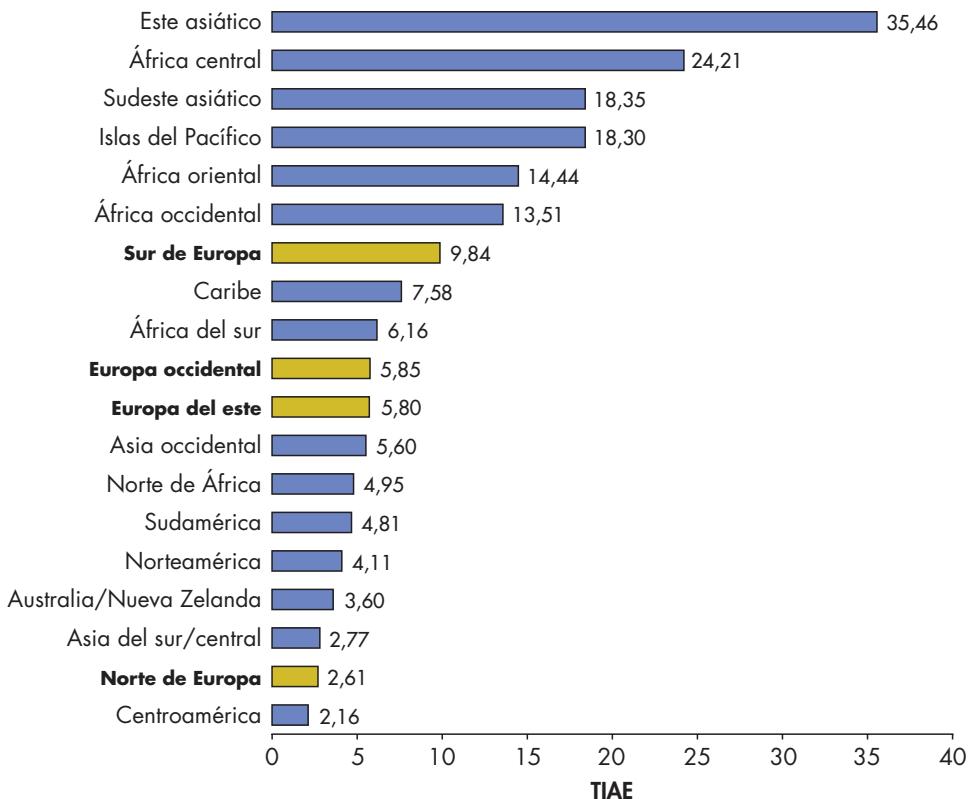


Figura 1. Estimaciones de las TIAE de CH en varones.

Tabla 1. Estimaciones para el año 2000

Países	Tasas de incidencia ajustadas por edad (TIAE)		Tasas de mortalidad ajustadas por edad (TMAE)	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
Mundo desarrollado	8,7	2,9	8,0	3,0
Mundo en desarrollo	17,4	6,8	16,9	6,6
Europa del este	5,8	2,6	5,9	2,8
Norte de Europa	2,6	1,4	2,9	1,6
Sur de Europa	9,8	3,4	10,1	4,3

Fuente: GLOBOCAN 2000⁴.

países de alto riesgo para el CH que las de la población autóctona. En Francia, durante el período 1979-1985, se identificó un exceso de mortalidad por CH entre inmigrantes subsaharianos y de África del este respecto a la de la población general francesa^{7,8}. Asimismo, en Inglaterra y en Gales se ha detectado durante el período 1970-1985 una mayor mortalidad por CH entre inmigrantes de la India⁹, África y el Caribe¹⁰ que la de la población autóctona inglesa y galesa. Resultados similares se han observado en Canadá, donde se halló un mayor riesgo de mortalidad por CH entre inmigrantes italianos respecto a la población canadiense¹¹.

La introducción en algunos países europeos de la vacuna contra la hepatitis B (HB) en recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B (VHB) y de los programas de vacunación universales iniciados a principios de los noventa podría reducir la mortalidad por CH en las sucesivas generaciones de inmigrantes de países de alto riesgo para la enfermedad.

Tendencias en las tasas de incidencia y mortalidad por CH

A partir de registros de cáncer poblacionales, se han estudiado las tendencias de la incidencia de CH a nivel mundial para el período 1978-1992. Entre los varones se ha detectado un aumento de las TIAE del CH en Oceanía, Europa central y Norteamérica. Los mayores incrementos se constatan en New South Wales (Australia), Bas-Rhin (Francia), Varese (Italia) y Alberta (Canadá), con incrementos globales del 108, 90, 83 y 70%, respectivamente. En comparación, se han observado impor-

tantes disminuciones en Asia (China, -30% en Singapur y -18% en Shangai), India (-20%), Suecia (-27%), y España (-23% en Zaragoza). En el caso de las mujeres, los cambios fueron similares a los observados en los varones. El aumento de la incidencia de CH en algunos países desarrollados y la disminución en países subdesarrollados se explicarían, según los autores, por la mayor prevalencia de virus de la hepatitis C (VHC) en el mundo desarrollado, así como por la eliminación de algunos factores de riesgo como la infección del VHB y la exposición a las aflatoxinas en los países en vías de desarrollo¹².

Durante el período 1970-1996, en Europa se llevó a cabo un estudio sobre mortalidad por CH, y se detectaron aumentos moderados de TMAE en Austria, Alemania y Suiza, mientras que en Francia e Italia fueron mayores, especialmente en varones. En Bélgica, España, Irlanda, Grecia y países escandinavos se observaron tendencias decrecientes en ambos sexos.

Así mismo, Estados Unidos¹⁵ y Japón¹⁶ también presentan incrementos significativos de la incidencia de CH, tendencia que se atribuye al incremento de la exposición del VHC en generaciones previas mediante transfusiones de sangre o agujas contaminadas¹⁷. Un estudio realizado en Francia predice, según las tendencias de la infección por VHC y la historia natural de la enfermedad y los datos de mortalidad por CH en aquel país, que el número de muertes por CH relacionadas con el VHC aumentará un 150% en los próximos 30 años¹⁸. En Europa se estima que 1,2 millones de individuos están infectados por este virus¹⁹. Si Europa sigue la misma tendencia prevista en Francia, en ausencia de un tratamiento eficaz para la infección crónica del VHC, se prevé en las próximas décadas un aumento de CH relacionado con este virus.

Lectura rápida

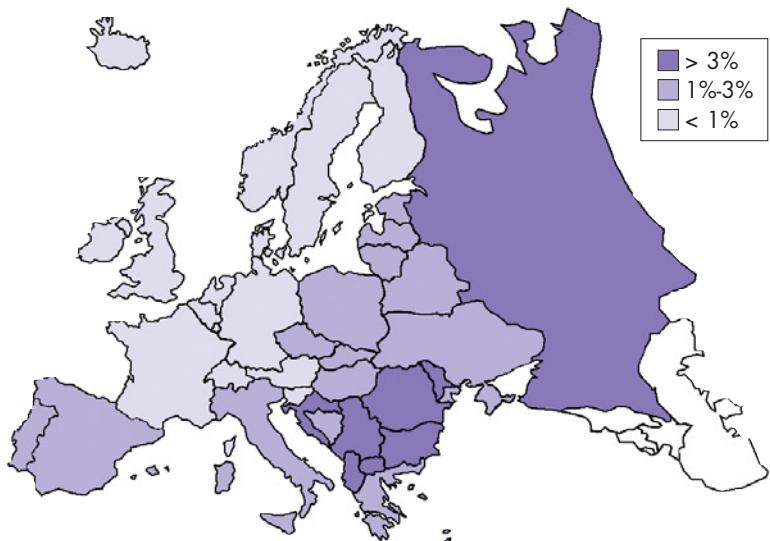


Las áreas geográficas con tasas más bajas de CH son: continente americano, Canadá, países del sur y centro de Asia, Australia, Nueva Zelanda y norte de Europa (tasas de CH: de 2,2 a 4,8 casos de CH por 100.000 habitantes).

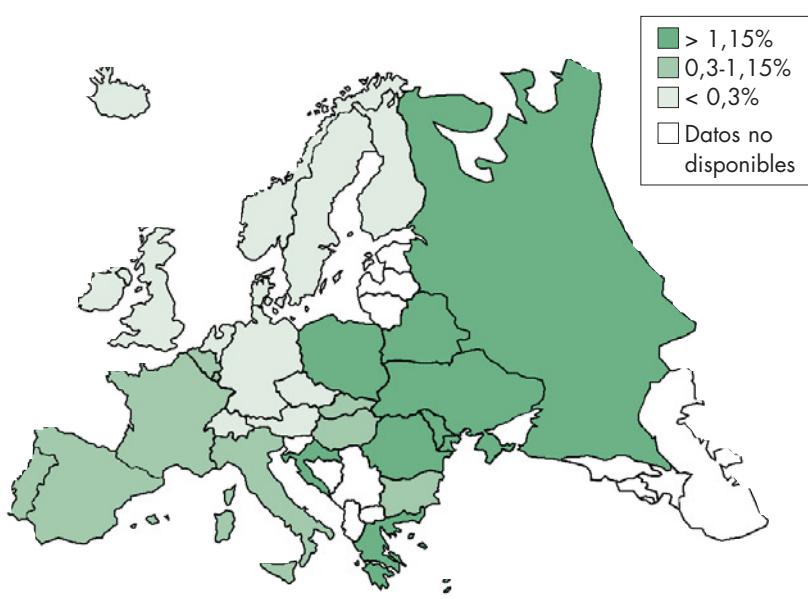
En general, se observa una mayor incidencia del CH en los varones respecto a las mujeres; y las tasas de incidencia aumentan progresivamente, para ambos性, con la edad.

El CH es un cáncer de elevada letalidad: el cociente mortalidad/incidencia es aproximadamente de 1.



**Figura 2.**

Seroprevalencia de HBsAg en la población europea.

**Figura 3.**

Seroprevalencia de anti VHC en la población europea.

Distribución por edad y sexo en la incidencia de cáncer hepático

En todo el mundo las TIAE de CH aumentan progresivamente con la edad. En áreas de alto riesgo (África y China) aparecen casos de CH asociados al VHB a los 15 años de edad, y alcanzan las tasas más altas de incidencia hacia los 40 años de edad. En áreas de bajo riesgo, el aumento se produce mucho más tarde, habitualmente después de los 40 años de edad. En Japón, donde predominan los casos de CH asociados al VHC, la incidencia en los varones aumenta bruscamente después de los 45-50

años de edad, observándose un máximo en torno a los 65 años²⁰. La distribución de edad del CH en Europa muestra el mismo patrón que en Japón, pero con tasas 3 veces menores^{1,2} y con una edad media de inicio del CH asociado al VHB en torno a los 59 años y en torno a los 66 años en aquellos casos relacionados con el VHC²¹.

En Europa se observa en general un exceso de CH en los varones respecto a las mujeres (razón TIAE de CH varones/mujeres = 1,4-5,6; tabla 1), y sobre todo a los 60-70 años de edad. La correlación estimada entre las TIAE de CH entre varones y mujeres en 38 países europeos es elevada (coeficiente de correlación [CC] = 0,83; p < 0,001), lo que sugiere que los factores de riesgo virales para este cáncer afectan por igual a ambos sexos²². El exceso de CH en varones podría explicarse por exposiciones adicionales a otros factores de riesgo como los factores hormonales y el consumo de alcohol y tabaco²³. Una contribución menor a las variaciones de las tasas de incidencia de CH según el sexo podría atribuirse a factores propios del huésped aún poco descritos, como sugieren algunos autores²⁴.

Factores de riesgo del cáncer hepático

La tabla 2 muestra las estimaciones de las fracciones atribuibles de los principales factores de riesgo asociados al CH según áreas geográficas.

Virus de la hepatitis

Las infecciones crónicas por el VHB y el VHC están bien definidas como factores etiológicos del CH²⁵. En las figuras 2 y 3 se muestran las seroprevalencias en Europa del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y de los anticuerpos contra el VHC (antiVHC), respectivamente^{26,27}. Se han explorado las correlaciones entre TIAE del CH y las prevalencias de estas infecciones virales en los varones de la Comunidad Europea y de Noruega, Islandia y Suiza, constatándose una correlación significativa entre CH y HBsAg (CC = 0,74; p < 0,001) y antiVHC (CC = 0,63; p < 0,001)²². Un metaanálisis realizado sobre estas infecciones y CH muestra un riesgo de desarrollar CH (*odds ratio* [OR]) entre los HBsAg positivos y antiVHC y RNA-VHC negativos del 22,5 (IC del 95%: 19,5-21,6). La OR entre los antiVHC/RNA-VHC positivos y HBsAg negativos fue de 17,3 (IC del 95%: 13,9-21,6), y la OR para los positivos a ambos marcadores virales fue de 165 (IC del 95%: 81,2-374), lo que sugiere un sinergismo entre los dos virus en la etiología del CH²⁸.

Tabla 2. Factores de riesgo de cáncer de hígado y estimaciones de las fracciones atribuibles (%)

Factores de riesgo	Europa y EE.UU.		Japón		África y Asia	
	Estimación	Límites	Estimación	Límites	Estimación	Límites
Virus hepatitis B	22%	4-58%	20%	18-44%	60%	40-90%
Virus hepatitis C ¹	60%	12-72%	63%	48-94%	20%	9-56%
Alcohol	45%	8-57%	20%	15-33%	-	11-41%
Tabaco	12%	0-14%	40%	9-51%	22% ²	-
Anticonceptivos orales	-	10-50% ³	NE	-	8% ⁴	-
Aflatoxina	Exposición limitada		Exposición limitada		Exposición importante ⁵	
Otros	< 5%	-	-	-	< 5%	-

¹No incluye infecciones dobles por VHB y VHC; ²estimaciones para varones negros HBsAg negativos; ³limitado a cáncer de hígado en mujeres; ⁴limitado a cáncer de hígado en mujeres negras; ⁵riesgo atribuible no cuantificado. NE: no evaluado.

Nota: las fracciones atribuibles no necesariamente suman 100% debido a las múltiples exposiciones y a posibles interacciones entre factores de riesgo.

Referencias: 28, 37, 39, 40, 44, 46, 80-87.

Lectura rápida



En la actualidad se detecta un aumento de la incidencia del CH en algunos países desarrollados; mientras que se constata una disminución en algunos países en vías de desarrollo.

Tabla 3. Prevalencia de biomarcadores de VHB o VHC en caso de cáncer de hígado.
Detección de antígeno/anticuerpos (%) PCR en casos HBsAg Ac VHC negativos (%)

Área geográfica	HBsAg	Ac VHC	HBsAg y Ac VHC		DNA-VHB	RNA-VHC
	positivo	positivo	Ambos positivos	Ambos negativos	Positivo	Positivo
Europa	6,2-20,6	6,1-79,2	3,1-8,2	11,5-39,3	33,0	7,0
EE.UU.	23,6	9,8	19,6	47,1	37,0	-
Asia	58,1-68,0	0,5-15,3	1,2-9,4	10,0-29,0	19,0-100,0	-
África	44,6	16,9	8,7	29,9	36,0-75,0	5,9

Referencias: 29, 80, 84, 85, 88-98.

Un estudio llevado a cabo en Europa que utilizó la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar infección viral puso de manifiesto que, de los casos de CH negativos para HBsAg o anti VHC, un 33% fue positivo para DNA-VHB y un 7% para RNA-VHC²⁹. Esta observación se ha confirmado en diferentes estudios y sugiere que, en los países con gran prevalencia de infección por VHB, la detección de DNA-VHB entre los CH negativos para el HBsAg es mayor de lo estimado en Europa. En la tabla 3 se muestra la prevalencia del HBsAg y del anti VHC en los CH, y la prevalencia de DNA-VHB o RNA-VHC en los CH negativos para ambos marcadores serológicos según el área geográfica³⁰.

En el mismo estudio europeo se analizó también el virus de la hepatitis G (VHG) mediante PCR, detectándose RNA-VHG en un 7% de los CH²⁹. Un estudio de casos y controles

realizado en Italia estimó un riesgo para el VHG en el CH, ajustado por VHB y VHC, de 7,3 (IC del 95%: 1,7-30,6) y con un riesgo atribuible para el VHG del 4%³¹. En el mismo estudio, el riesgo atribuible estimado para VHB y VHC en el CH fue del 22 y del 36%, respectivamente.

Se ha postulado que nuevos virus (TTV y SEN) serían hepatotrópicos, pero, al igual que en el caso del VHG, hoy día no se dispone de datos suficientes para establecer su papel en la carcinogénesis hepática³²⁻³⁴.

Alcohol

Desde hace mucho tiempo el consumo crónico de alcohol y la cirrosis alcohólica se han reconocido como causa de CH. Sin embargo, no se sabe si el alcohol actúa como un carcinógeno o si actúa como cofactor en presencia de una infección por VHB y/o VHC. Diversos trabajos

Los factores de riesgo para el CH están bien establecidos y en combinación explican el 90% de todos los casos de CH en todo el mundo. Las diferencias halladas en la incidencia del CH entre países sugieren diferencias en la exposición de estos factores de riesgo.



Lectura rápida



La infección crónica por el VHB es responsable del 80% de los casos de CH en el sudeste asiático, China y África subsahariana y del 20% de los casos de CH de los países desarrollados. La infección crónica por el VHC es responsable del 60% de los casos de CH de los países desarrollados y de un 20% para los subdesarrollados.

En Europa, el 28% de los casos de CH se atribuye al VHB, el 60% al VHC, el 45% al consumo de alcohol y el 12% al tabaco.

epidemiológicos realizados en pacientes alcohólicos han descrito una mayor prevalencia de marcadores serológicos del VHB (16-70%) y del VHC (10-20%) que la hallada en la población control (5% y menor del 1%, respectivamente). Estas prevalencias son incluso mayores en pacientes alcohólicos con CH (27-81% con marcadores de VHB y 50-77% del VHC), sugiriendo una interacción entre el alcohol y estos virus³⁵.

Algunos estudios han demostrado una relación dosis-respuesta entre el consumo de alcohol y el riesgo de CH^{36,37}. En Italia, un estudio de casos-controles ha mostrado un efecto del alcohol sobre el CH sin la presencia de infección por VHB o VHC (OR: 7; IC del 95%: 4,5-11,1). Asimismo, este estudio ha evidenciado un sinergismo entre el alcohol y las infecciones por VHB y/o VHC, aumentando el doble la OR estimada para cada infección entre los consumidores de más de 60 g/día de alcohol (VHC: 109, IC del 95%: 50,9-233,0; OR VHB: 48,6; IC del 95%: 24,1-98,0)³⁸. En Europa el riesgo atribuible estimado para el alcohol en el CH es del 45% (tabla 2).

Tabaco

La fracción atribuible estimada para el consumo de tabaco en el CH en Europa y Estados Unidos es de alrededor del 12%. En Grecia se ha descrito una asociación entre tabaco y CH en pacientes sin infección por VHB o VHC (OR: 2,8; IC del 95%: 1,1-6,9). Este estudio detecta una interacción entre el consumo elevado de alcohol y tabaco para el CH (OR para ambas exposiciones: 9,6 en pacientes con infección por VHB o VHC; OR: 10,9 en pacientes sin infección)³⁷. Sin embargo, son muchos los estudios que no han identificado una interacción entre el consumo de tabaco y alcohol. En países con una prevalencia elevada de fumadores crónicos, las tendencias en la incidencia o la mortalidad por CH no se han dado de forma paralela a las del consumo de tabaco o a las de mortalidad por cáncer de pulmón. En la actualidad no se dispone de datos suficientes para confirmar que el tabaco es un factor causal en el CH³⁹.

Anticonceptivos orales

Diversos estudios de casos y controles realizados en países desarrollados, en los que un número importante de mujeres ha utilizado alguna vez anticonceptivos orales (AO) durante períodos prolongados de tiempo, han identificado riesgos (OR) de 1,6-5,5 para el CH⁴⁰. En países con prevalencia de VHB baja y utilización de AO importante, se estima que un 10-50% de casos de CH en mujeres pueden atribuirse a la utilización de AO (tabla 2). Sin em-

bargo, los datos que respaldan estas estimaciones son limitadas, en primer lugar, porque en pocos estudios se han evaluado apropiadamente otros factores de riesgo como el alcohol, VHC y VHB, y, en segundo lugar, porque la presencia de CH en las mujeres no es frecuente y la mayor parte de estudios se basan en pocos casos. Por último, un análisis de las tendencias de mortalidad de CH en mujeres en el Reino Unido, Estados Unidos, Japón y Suecia no confirma un efecto de los AO sobre la mortalidad por CH^{41,42}. Se requieren más estudios epidemiológicos para clarificar y cuantificar el papel de los AO en la carcinogénesis hepática. Éstos deberían incluir un número sustancial de casos y evaluar el papel de otros factores de riesgo utilizando métodos como la PCR para evaluar la infección por el VHC y el VHB.

Aflatoxina

La exposición a aflatoxina (AF) a partir de alimentos contaminados se da con frecuencia en países en vías de desarrollo como África y Asia. En diversos estudios ecológicos se ha puesto de manifiesto una correlación positiva entre la incidencia de CH y el consumo de AF a nivel poblacional, aunque este hallazgo no es consistente⁴³. Una de las limitaciones de estos estudios es la dificultad en cuantificar la exposición individual de AF durante la vida. Los estudios de casos y controles que han utilizado nuevos biomarcadores como determinaciones de la exposición a AF (aflatoxina M1, aductos de aflatoxina/álbumina, y aductos de aflatoxina-N⁷-guanina en orina y mutaciones específicas de p53) han proporcionado resultados inconsistentes⁴⁴. En áreas del mundo donde la infección por VHB es prevalente se ha insinuado una interacción entre estos dos factores de riesgo. En estos países se ha observado una elevada prevalencia de las mutaciones postuladas como específicas de exposición a AF (mutación G por T en el codón 249 del gen *p53*) en el genoma de las células del CH. En países donde la exposición a AF es muy baja, como los del continente europeo, esta mutación rara vez se identifica en el CH (< 10%)⁴⁵. No se ha documentado una interacción similar con la infección crónica por el VHC⁴⁶.

Poblaciones con mayor riesgo de CH.

Hepatopatías metabólicas e historia familiar de CH

La hemocromatosis hereditaria (HH) está infradiagnosticada en la población general. Las estimaciones sobre prevalencia de HH en donantes de sangre son del 0,8-1% en varones y del 0,3-0,5% en mujeres^{47,48}. El determinante genético de HH es un gen denominado *HFE*^{49,50}. Se han descrito las dos mutaciones

identificadas en el *HFE*, y la heterocigosidad u homocigosidad para los tipos mutados se identifica en un 82-100% de pacientes con HH. Se ha sugerido que el exceso de hierro facilitaría el desarrollo de cáncer. El riesgo estimado de desarrollar CH entre pacientes HH es de 200 comparado con la población general^{51,52}. Un estudio llevado a cabo en Italia analizó la incidencia de cáncer en 230 pacientes con HH y en 230 pacientes con hepatopatía crónica no relacionada con el hierro. El riesgo de desarrollar CH y otros procesos malignos extrahepáticos después de ajustar por la infección de VHB y VHC, alcohol, tabaco e historia familiar fue mayor en los pacientes con HH (OR = 1,9; IC del 95%: 1,1-3,1). Estos datos sugieren que los pacientes con HH deberían iniciar tratamientos para disminuir las concentraciones de hierro sérico lo antes posible⁵³.

La diabetes se ha asociado también con un aumento del riesgo de CH. En dos estudios de cohortes de diabéticos llevados a cabo en Suecia⁵⁴ y Dinamarca⁵⁵ se ha identificado un aumento del riesgo de desarrollar CH 4 veces superior al compararlo con el de la población general. En dos estudios de casos y controles publicados en Italia y Grecia^{56,57} se ha puesto de manifiesto una asociación positiva entre diabetes y CH (OR = 2,1, y OR = 1,86, respectivamente), después de ajustar por el consumo de alcohol y tabaco, infección por el VHB y VHC e historia familiar de hepatopatía. Sin embargo, en otros estudios se ha identificado un exceso de riesgo de CH en pacientes con diabetes sólo si coexisten otros factores de riesgo para el CH^{58,59}. Aún no se conoce el mecanismo biológico implicado entre la diabetes y el CH, requiriéndose más estudios para clarificar su papel.

Se ha identificado un riesgo elevado de desarrollar CH, después de ajustar por el consumo de alcohol y VHB y VHC, entre los familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de CH (OR alrededor a 2)^{60,62}. Se estima que aproximadamente un 3% de casos de CH sería atribuible a la historia familiar.

Coinfección por VIH

Actualmente, en los países desarrollados el riesgo de infección por VIH, VHB y VHC mediante transfusión de sangre o derivados de plasma es insignificante^{63,64}. De hecho, el consumo de drogas por vía parenteral en estos países se ha transformado en una de las vías más eficientes para estas infecciones virales⁶⁵. En Europa, la prevalencia de la infección por VHC en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) es aproximadamente del 80%. Entre estos, un 25% está coinfectado por el VIH y en

un 62% se detectan seromarcadores de infección previa o actual por el VHB⁶⁶.

Durante los últimos años la terapia antirretroviral ha modificado la historia natural del sida, lo que ha dado lugar a una disminución de la mortalidad por VIH/sida y las enfermedades asociadas. Algunos estudios realizados en pacientes hemofílicos y UDVP coinfectados por el VIH y el VHC sugieren que la infección por VIH se asocia a una mayor carga viral del VHC y a una progresión más rápida de la hepatopatía relacionada con este virus, aumentando el riesgo de cirrosis⁶⁷⁻⁷⁰. Por otro lado, no se ha demostrado que el aumento de la supervivencia en pacientes infectados por VIH conlleve a un aumento del riesgo de fallecimiento por CH. Hacen falta estudios con mayor tiempo de seguimiento y que además tengan en cuenta otros factores de riesgo como la infección por VHB, consumo de alcohol y tabaco, para clarificar el papel del VIH en el CH⁷⁰⁻⁷².

Oportunidades para la prevención del CH

La infección crónica por el VHB es responsable de más del 80% de los casos de CH del sudeste asiático, China y África subsahariana, y sólo es responsable de un 20% de los casos en Europa. En la mayoría de países occidentales, incluido Japón, la infección crónica por el VHC está emergiendo como el principal factor de riesgo para el CH.

La prevención de la infección por el VHB es posible mediante vacunación. Los ensayos sobre vacunación contra la HB han puesto de manifiesto su eficacia tanto en la reducción de la transmisión del virus como en la disminución de la prevalencia de portadores del HBsAg en África⁷³, Asia⁷⁴ y Alaska⁷⁵. En países de alto riesgo de CH ya se ha demostrado la eficacia de los programas de vacunación al disminuir la incidencia de CH en las cohortes vacunadas de niños en Taiwán y adultos en Corea^{76,77}. Estos resultados respaldan la recomendación de la OMS de introducir la vacunación contra la HB⁷⁸ a nivel mundial.

Actualmente, aunque se están investigando diversos productos, aún no hay disponibles vacunas contra la hepatitis C (HC). La prevención de la infección por este virus se basa en el cribado de los productos hematológicos y en la implementación de programas educativos en poblaciones de alto riesgo. El cribado del VHB y del VHC en los bancos de sangre ha reduci-

Lectura rápida



En países con amplia utilización de AO y donde la prevalencia de la infección por VHB y VHC es baja, se considera que entre un 10 y un 50% de los casos de CH en las mujeres se pueden atribuir a los AO.

Se puede prevenir el CH en los países no desarrollados mediante la vacuna contra la HB y la reducción de la exposición a las AF.

La prevención en los países desarrollados debería basarse principalmente en la disminución de las infecciones por el VHB y VHC y el consumo de alcohol y tabaco.



Bibliografía recomendada

Hepatitis viruses, Vol 59. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Scientific Publications. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1994.

Monografía interesante que explica la biología y mecanismos biológicos de los virus de las hepatitis B y C. Además es una revisión de todos los estudios publicados, biológicos, clínicos y epidemiológicos (estudios de cohorte y casos-controles) en el que se investiga el papel que juegan estos virus en la etiología del cáncer hepático.

Bréchot C, Jaffredo F, Lagorce D, Gerken G, Büschelde KM, Papakonstantinou A, et al. Impact of HBV, HCV and GBV-C/HGV on hepatocellular carcinomas in Europe: results of a European concerted action. *J Hepatol* 1998;29:173-83.

Con la colaboración de 6 países europeos, se estudia qué marcadores serológicos de los virus de las hepatitis B y C están presentes en los casos diagnosticados de CH. En los casos en los que no se hallan marcadores de infección vírica positiva, se les determina el ADN del virus de la hepatitis B y el ARN del virus de la hepatitis C mediante la técnica de la PCR. Con esta técnica los autores hallan que el 33% de los casos de CH negativos para el VHB era positivo para el ADN del VHB, y el 7% para el ARN del VHC. Los autores sugieren, por tanto, que seguramente más casos de CH están asociados a la infección de estos virus que lo que nos evidencian las determinaciones serológicas tradicionales solicitadas en los laboratorios.

do de manera eficaz la incidencia de hepatitis postransfusional^{63,64}. Se ha postulado que los programas de intercambio de jeringuillas en poblaciones UDVP reducirían la transmisión de VHB, VHC y VIH⁷⁹.

En conclusión, se conocen los factores de riesgo implicados en la etiología del CH en su mayor parte, y en combinación explican más del 90% de los casos. En los países en vías de desarrollo, la prevención de este cáncer es posible a través de la vacunación contra la HB y la reducción de la exposición a AF. En los países desarrollados, como los europeos, la prevención se basa en la disminución de la exposición al VHB y VHC y a la disminución del consumo de alcohol.

Agradecimientos

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Daniel Lavanchy por su ayuda en la obtención los datos de las prevalencias del VHB y del VHC, a Mark Kane por los datos de los programas de vacunación del VHB en Europa, y a Cristina Rajo por la edición del manuscrito. El Fondo de Investigaciones Sanitarias del gobierno español ha financiado parcialmente este artículo a través del FIS 01/1237.

Bibliografía



www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los
resumenes de esta bibliografía

● Importante ● ● Muy importante

- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VII. Lyon: IARC Scientific Publications, N.º 143, 1997.
2. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, et al. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VI. Lyon: IARC Scientific Publications, N.º 120, 1992.
3. WHO Mortality Database. World Health Statistics Annuals. Disponible en: www-dep.iarc.fr.
4. Ferlay J, Bray J, Pisani P, Parkin DM (2001) GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Version 1.0. IARC CancerBase N.º 5. International Agency for Research on Cancer, IARCPress, Lyon.
5. Faivre J, Forman D, Estève J, Obradie M, Sanc M. EURO-CARE Working Group. Survival of patients with primary liver cancer, pancreatic cancer and biliary tract cancer in Europe. *Eur J Cancer* 1998;34:2184-90.
6. Stat 2.0 SEER Cancer Incidence Public-Use Database, 1973-1996. National Cancer Institute Bethesda, MD. (1999) Disponible en: www-seer.nci.nih.gov/.
7. Bouchardy C, Wanner P, Parkin DM. Cancer mortality among sub-Saharan African migrants in France. *Cancer, Causes and control*, 1995;6:539-44.
8. Khlat M. Cancer in Mediterranean migrants- based on studies in France and Australia. *Cancer, causes and Control*, 1995;6:525-31.
9. Swerdlow AJ, Marmot MG, Grulich AE. Cancer mortality in Indian and British ethnic immigrants from the Indian subcontinent to England and Wales. *Br J Cancer* 1995;72:1312-9.
10. Grulich AE, Swerdlow AJ, Head J, Marmot MG. Cancer mortality in African and Caribbean migrants to England and Wales. *Br J Cancer* 1992;66:905-11.
11. Geddes M, Balzi D, Buiatti E, Brancker A, Parkin DM. Cancer mortality in Italian migrants to Canada. *Tumori* 1994;80:19-23.
12. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni Jr. International Trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer* 2001;94:290-6.
13. La Vecchia C, Lucchini F, Franceschi S, Negri E, Levi F. Trends in mortality from primary liver cancer in Europe. *Eur J Cancer* 2000;36:909-15.
14. Fernández E, González JR, Borrás JM, Moreno V, Sánchez V, Peris M. Recent decline in cancer mortality in Catalonia (Spain). A join point regression analysis. *Eur J Cancer* 2001;37:2222-8.
15. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-50.
16. Okuda K, Fujimoto I, Hanai A, Urano Y. Changing incidence of hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer Res* 1987;47:4967-72.
17. Okuda K. Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma. En: Tabor E, Di Bisceglie AM, Purcell RH, editors. *Etiology, pathology, and treatment of hepatocellular carcinoma in North America*. Houston: PPc-Gulf Publishing Company, 1991.
18. Deuffic S, Buffat L, Poinard T, Valleron AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999;29:1576-601.
19. WHO. Viral hepatitis. Published by the viral hepatitis prevention board. Magnitude of HCV problem still not fully known. July, 1996. Disponible en: <http://hgins.uia.ac.be/esoc/VHPB/vhv5n1.htm>.
20. Bosch XB, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999;19:271-85.
21. Stroffolini T, Andreone P, Andriulli A, Ascione A, Craxi A, Chiaramonte M, et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy. *J Hepatol* 1998;29:944-52.
22. Bosch FX, Ribes J. Epidemiology of Liver Cancer in Europe. *Can J Gastroenterol* 2000;14:621-30.
23. Yu MW, Yang YC, Yang SY, Cheng SW, Liaw YF, Lin SM, et al. Hormonal markers and hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma risk: a nested case-control study among men. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1644-51.
24. Evans AA, O'Connell AP, Pugh JC, Mason WS, Shen F, Chen GC, et al. Geographic variation in viral load among Hepatitis B carriers with differing risks of hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1998;7:559-65.
25. ● ● Hepatitis viruses, Vol 59. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: IARC Scientific Publications, 1994.
26. WHO. Expanded program on immunization. Hepatitis B vaccine. Update October 1996. Disponible en: www.who.int/gov-surv/graphics/htmls/hepbprev.htm.
27. Hepatitis C: global prevalence. Weekly Epidemiological Record, N.º 46. World Health Organization, 1997;72:341-8. WHO.
28. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347-54.
29. ● Bréchot C, Jaffredo F, Lagorce D, Gerken G, Büschelde KM, Papakonstantinou A, et al. Impact of HBV, HCV and GBV-C/HGV on hepatocellular carcinomas in Europe: results of a European concerted action. *J Hepatol* 1998;29:173-83.
30. Bosch FX, Ribes J. Chapter 1: Global Epidemiology. The Epidemiology of Primary Liver Cancer. En: Tabor E, editor. *Viruses and Liver Cancer* [en prensa]. 2002.
31. Tagger A, Donato F, Ribeiro ML, Chiesa R, Tomasoni V, Portera G, et al. A case-control study in GB virus C/Hepatitis C virus infection and Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 1997;26:1653-7.
32. Naoumov NV, Petrova EP, Thomas MG, Williams R. Presence of a newly described human DNA virus (TTV) in patients with liver disease. *Lancet* 1998;352:195-7.
33. Umemura T, Yeo AE, Sottini A, Moratto D, Tanaka Y, Wang Ry, et al. SEN virus infection and its relationship to transfusion-associated hepatitis. *Hepatology* 2001;33:1303-11.
34. Rigas B, Hasan I, Rehman R, Donahue P, Wittkowski KM, Lebovics E. Effect on treatment outcome of coinfection with SEN viruses in patients with hepatitis C. *Lancet* 2001;358:1961-2.
35. Nalpas B. Alcohol and Hepatocellular Carcinoma. En: Bréchot CH, editor. *Primary Liver Cancer: etiological and progression factors*. Florida: CRC Press, Boca Raton, 1994; p. 231-45.

36. Vall Mayans M, Calvet X, Bruix L, Bruguera M, Costa J, Estève J, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Catalonia, Spain. *Int J Cancer* 1990;46:378-81.
37. Kuper HE, 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.
38. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiology* 2002;155:323-31.
39. IARC monographs on the Evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Tobacco smoking. Vol. 38. Lyon: IARC Scientific Publications, 1986.
40. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Parazzini F. Oral contraceptives and cancer. *Drug Safety* 1996;14:260-72.
41. Mant JWF, Vessey MP. Trends in mortality from primary liver cancer in England and Wales 1975-92: influence of oral contraceptives. *Br J Cancer* 1995;72:800-3.
42. Wactjen LE, Grimes DA. Oral Contraceptives and primary liver cancer: temporal trends in three countries. *Obstet Gynecol* 1996;88:945-9.
43. Campbell TC, Chen J, Liu Ch, Li J, Parpia B, et al. Non association of aflatoxin with primary liver cancer in a cross-sectional ecological survey in the people's of Republic of China. *Cancer Res* 1990;50:6882-93.
44. FAO, WHO, expert Committee, JECFA and Bosch FX. Toxicological evaluation of certain food additives. WHO food additives series 37. En: IPCS and WHO, editors. Geneva: WHO/IPCS, 1996.
45. Montesano R, Hainaut P, Wild CP. Hepatocellular Carcinoma: from gene to Public Health. *J Natl Cancer Inst* 1997;89: 1844-51.
46. Henry SH, Bosch FX. Foodborne diseases handbook. En: Hui YH, Smith RA, Spoerke DG Jr, editors. Vol 3: plant toxicants. 2nd ed., chapter 14. New York: Marcel Dekker, Inc., 2000; p. 593-626.
47. Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, Drummond C, Skolnick MH, Kushner JP. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *New Engl J Med* 1988;318:1355-62.
48. McDonnell SM, Phatak PD, Felitti V, Hover A, McLaren GD. Screening for hemochromatosis in primary care settings. *Ann Intern Med* 1998;129:962-70.
49. Feder JN, Gnarke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-408.
50. Bodmer JG, Parham P, Albert ED, et al. Putting a hold on "HLA-H". *Nat Genet* 1997;15:234-5.
51. Hsing W, McLaughlin JK, Olsen JH, et al. Cancer risk following primary hemochromatosis: a population-based cohort study in Denmark. *Int J Cancer* 1995;60:160-2.
52. Knekt P, Reunana N, Takkunen H, Aromaa A, Heliövaara M, Hakulinen T. Body iron stores and risk of cancer. *Int J Cancer* 1994;56:379-82.
53. Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, Taioli E, Mattioli M, Losco A, et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology* 2001;33:647-51.
54. Adamo H-O, Chow W-H, Nyrén O, Berne Ch, Linet MS, Ekblom A, et al. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1472-7.
55. Wideroff L, Gridley G, Mellemkjaer L, Chow WH, Linet M, Keehn S, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1360-5.
56. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, Franceschi S. Diabetes Mellitus and the risk of primary liver cancer. *Int J Cancer* 1997;73:204-7.
57. Lagiou P, Kuper H, Stuver SO, Tzonou A, Trichopoulos D, Adami HO. Role of diabetes mellitus in the etiology of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1096-9.
58. El-Serag HB, Richardson PA, Everhart JE. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States Veterans. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2462-7.
59. Fujino Y, Mizoue T, Tokui N, Yoshimura T. Prospective study of diabetes mellitus and liver cancer in Japan. *Diabetes Metab Rev* 2001;17:374-9.
60. Fernández E, La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S. Family history and the risk of liver cancer, gallbladder and pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:209-12.
61. Donato F, Gelatti U, Chiesa R, Albertini A, Bucella E, Boffetta P, et al. A case-control study on family history of liver cancer as a risk factor for hepatocellular carcinoma in North Italy. Brescia HCC study. *Cancer, Causes & Control* 1999;10:417-21.
62. Yu MW, Chang HC, Liaw YF, Lin SM, Lee SD, Liu CJ, et al. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1159-64.
63. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996;334:1685-90.
64. Tabor E. The epidemiology of virus transmission by plasma derivatives: clinical studies verifying the lack of transmission of hepatitis B and C viruses and HIV type 1. *Transfusion* 1999;39:1160-8.
65. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: Geographic Differences and Temporal Trends. *Semin Liver Dis* 2000;20:1-16.
66. Touzet S, Kraemer L, Colin C, Pradat P, Lanoir D, Bailly F, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in seven European Union countries: a critical analysis of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:667-78.
67. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos F, Martinot-Peignoux M, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology* 2001;34:1193-9.
68. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF, Spooner RJD, Rizza CR, Dusheiko GM, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet* 1997;350:1 425-31.
69. Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, Putzolu V, Govindarajan S, Zaltron S, et al. HIV-HCV coinfection study group. Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2001;183:134-7.
70. Yee TT, Griffioen A, Sabin CA, Dusheiko G, Lee CA. The natural history of HCV in a cohort of haemophilic patients infected between 1961 and 1985. *Gut* 2000;47:845-51.
71. Caboc P, Geffray L, Rosenthal E, Perrone C, Veysier P, Raguin G. Joint study group on Hepatitis C virus of the French National Society of Internal Medicine and the French Society of Infectious Diseases. Mortality among human immunodeficiency virus-infected patients with cirrhosis or hepatocellular carcinoma due to hepatitis C virus in French Departments of International Medicine/Infectious Diseases, in 1995 and 1997. *Clin Infect Dis* 2001;32:1207-14.
72. García-Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, Rodríguez-Casado R, Carbo J, Asensi V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96:179-83.
73. Whittle HC, Maine N, Pilkington J, Mendy M, Fortuin M, Bunn J, et al. Long-term efficacy of continuing hepatitis B vaccination in infancy in two Gambian villages. *Lancet* 1995;345:1089-92.
74. Hsu HM, Chen DS, Chuang CH, Lu JCF, Two DM, Lee CC, et al. The hepatitis control committee. The hepatitis steering committee, et al. Efficacy of a mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *JAMA* 1988;260:2231-5.
75. Purcell RH. Prospects for prevention of Hepatitis types B and C in North America. En: Tabor E, Di Bisceglie AM, Purcell RH, editors. Etiology, pathology and treatment of hepatocellular carcinoma in North America. Advances in Applied Biotechnology Series. Vol. 13. Texas: The Portfolio Publishing Company, 1991; p. 343-54.
76. • Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al, for the Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children, Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med*, 1997; 336:1855-9.
77. Lee MS, Kim DW, Lee HS, Kim ChY, Park TS, Yoo KY, et al. Hepatitis B vaccination and reduced risk of primary liver cancer among male adults: a cohort study in Korea. *Int J Epidemiol* 1998;27:316-9.
78. Vryheid RE, Kane MA, Muller N, Schatz GC, Bezabeh S. Infant and adolescent hepatitis B immunization up to 1999: a global overview. *Vaccine* 2000;19:1026-37.
79. Hagan H, McGough JP, Thiede H, Weiss NS, Hopkins S, Russell E. Syringe exchange and risk of infection with hepatitis B and C viruses. *Am J Epidemiol* 1999;149:203-313.
80. Donato F, Tagger A, Chiesa R, Ribero M, Tomasoni V, Fasola M, et al. Hepatitis B and C virus infection, Alcohol drinking, and Hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. *Hepatology* 1997;26:579-84.
81. Kew MC, Song E, Mohammed A. Contraceptive steroids as a risk factor for hepatocellular carcinoma: a case control study in south African black. *Hepatology* 1990;11:298-302.
82. Tanaka K, Hirohata T, Fukuda K, Shibata A, Tsukuma H, Hiyama T. Risk factors for hepatocellular carcinoma among Japanese women. *Cancer, Causes & Control* 1995;6:91-8.
83. Austin H. The role of tobacco use and alcohol consumption in the aetiology of hepatocellular carcinoma. En: Tabor E, Di Bisceglie AM, Purcell RH, editors. Etiology, pathology and

Bibliografía recomendada

Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*, 1998;75:347-54.

Es un metaanálisis que incluye 32 estudios de casos y controles publicados en todo el mundo antes de 1998. El objetivo de este artículo es evaluar el papel de la coinfección del virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C en el desarrollo del CH. Es un artículo interesante porque presenta los resultados agrupados según área geográfica, sexo y generación de los tests de laboratorio utilizados para la determinación de infección del VHC (anti VHC de primera, segunda o tercera generación). Los autores hallan un sinergismo entre las dos infecciones virales, siendo la *odds ratio* (OR) hallada para las dos infecciones mayor que la calculada para cada infección sola.



Bibliografía recomendada

Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al, for the Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children, Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:1855-9.

Taiwán es un país con altas tasas de incidencia para el CH y con una prevalencia del virus de la hepatitis B elevada, por lo que se implantó un programa de vacunación contra la hepatitis B en 1984. Para evaluar el efecto de esta campaña se determinó la incidencia de CH en los niños de 6 a 9 años para el período 1981-1994. La incidencia del CH en los niños nacidos entre 1974 y 1984 (antes de la campaña de vacunación) fue de 0,52 por 105 niños, mientras que en los niños nacidos entre 1984 y 1986 (después de la campaña de vacunación) la incidencia fue de 0,13 por 105. Este artículo es muy interesante porque refleja la importancia de la vacunación contra la hepatitis B para disminuir la incidencia del cáncer hepático.

- treatment of hepatocellular carcinoma in North America. Advances in applied Biotechnology Series. Vol. 13. Texas: the Portofolio Publishing Company, 1991; p. 57-75.
84. Kuper HE, Tzonou A, Kaklamani E, Hadziyannis S, Taspoulos N, Lagiou P, et al. Hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma; a study in Greece using third-generation assays. *Cancer, Causes & Control*, 2000;11: 171-5.
 85. Tanaka K, Hirohata T, Takeshita S, Hirohata I, Koga S, Sugimachi K, et al. Hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption in the development of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Fukuoka, Japan. *Int J Cancer*, 1992;51:509-14.
 86. Tanaka K, Ikematsu H, Hirohata T, Kashiwagi S. Hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma among Japanese: possible role of type 1b (II) infection. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:742-6.
 87. Non authors. Oral Contraceptives and liver Cancer. Results of the Multicentre International Liver Tumor Study (MILTS). *Contraception* 1997;56:275-84.
 88. Yu MC, Tong MJ, Coursaget P, Ross RK, Govindarajan S, Henderson BE. Prevalence of Hepatitis B and C Viral Markers in Black and White Patients With Hepatocellular Carcinoma in the Unites States. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1038-41.
 89. Shin H-R, Lee ChU, Park HJ, Seol S-Y, Chung JM, Choi HC, et al. Hepatitis B and C virus, clonorchis sinensis for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea. *Int J Epidemiol* 1996;25:933-40.
 90. Chang CC, Yu MW, Lu CF, Yang CS, Chen CJ. A nested case-control study on association between Hepatitis C virus antibodies and Primary liver cancer in a cohort of 9,775 men in Taiwan. *J Virol* 1994;43:276-80.
 91. Chuang WL, Chang WY, Lu SH, Su W-P, Lin ZY, Chen SC, et al. The role of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma in a hepatitis B endemic area. *Cancer* 1992;69:2052-4.
 92. Park BC, Han BH, Ahn SY, Lee SW, Lee DH, Lee YN, et al. Prevalence of Hepatitis C antibody in patients with chronic liver disease and hepatocellular carcinom in Korea. *J Viral Hepat* 1995;2:195-202.
 93. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Lin ZY, Tsai JH. Hepatitis B and C Virus Infection as risk factors for hepatocellular carcinoma in Chinese: a case-control study. *Int J Cancer* 1994;56:619-21.
 94. Shiratori Y, Shiina S, Zhang PY, Ohno E, Okudaira T, Payawal DA, et al. Does dual infection by hepatitis B and C viruses play an important role in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma in Japan? *Cancer* 1996;80:2060-7.
 95. Kew MC, Yu MC, Kedda MA, Coppin A, Sarkin A, Hodkinson J. The relative roles of Hepatitis B and C viruses in the etiology of Hepatocellular Carcinoma in southern African blacks. *Gastroenterology* 1997;112:184-7.
 96. Liang T, Jeffers L, Reddy KR, De Medina M, Parker IT, Cheinquer H, et al. Viral etiology of hepatocellular carcinoma in United States. *Hepatology* 1992;16:128.
 97. Dazza MC, Meneses LV, Girard PM, Paterlini P, Villaruel C, Bréchot C. Polymerase chain reaction for detection of hepatitis B virus DNA in HBsAg seronegative patients with hepatocellular carcinoma from Mozambique. *Ann Tropic Med Parasitol* 1991;85:277-9.
 98. Paterlini P, Gerken G, Khemeny F, Franco D, D'Errico A, Grigioni W, et al. Primary liver cancer in HBsAg negative patients: a study of HBV genome using the polymerase chain reaction. En: Hollinger FB, Lemon SM, Margolies HS, editors. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991; p. 222.