

# Factores de riesgo para los tumores hepáticos malignos pediátricos

J. Ferrís i Tortajada<sup>a</sup>, J.A. Ortega García<sup>b</sup>, J. Garcia i Castell<sup>c</sup>, J.A. López Andreu<sup>d</sup>, C. Ribes Koninckx<sup>e</sup> y O. Berbel Tornero<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Salud Mediambiental Pediátrica y Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Fe. Valencia. <sup>b</sup>Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>c</sup>Sección de Anatomía Patológica. Hospital de Sagunto. Sagunto. <sup>d</sup>Sección de Neumología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Fe. <sup>e</sup>Sección de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Fe. <sup>f</sup>Centro de Salud de Chella. Valencia.

## Objetivo

Los tumores hepáticos malignos (THM) pediátricos son el resultado final de la combinación variable de los factores de riesgo (FR) constitucionales y ambientales. La presente revisión pretende divulgar los principales FR asociados a los THM pediátricos para fomentar su prevención primaria y el diagnóstico precoz en los síndromes constitucionales.

## Método

Revisión sistemática de la bibliografía de los últimos 25 años, obtenida del Medline, Embase, Cancerlit, Lilacs y SciElo. El perfil de búsqueda utilizado fue la combinación de "etiology/risk factor/epidemiology" and "malignant liver tumors/hepatic cancer" or "hepatoblastoma/hepatocarcinoma".

## Resultados

Los THM en la época pediátrica constituyen el 1% del total de cánceres pediátricos. Los dos tipos principales, el hepatoblastoma (HB) y el hepatocarcinoma (HC), engloban el 98-99% de los THM. Diversos FR constitucionales y ambientales están asociados a un mayor riesgo de desarrollar dichas neoplasias. Los principales FR constitucionales son los siguientes: *a*) síndrome de Beckwith-Wiedemann (BW); *b*) síndrome de hemihiperplasia aislada (HA); *c*) poliposis adenomatosa familiar; *d*) hemocromatosis; *e*) tirosinemia hereditaria tipo 1; *f*) deficiencia de alfa-1 antitripsina; *g*) porfirias; *h*) cirrosis; *i*) esteatosis no alcohólica, y *j*) colangitis esclerosante primaria. Los principales FR ambientales son los siguientes: *a*) virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC); *b*) aflatoxina B1 (AFB1); *c*) radiación ionizante; *d*) alcohol; *e*) tratamientos hor-

monales; *f*) exposiciones laborales a solventes, pesticidas, cloruro de vinilo y metales; *g*) tabaquismo; *h*) arsénico; *i*) prematuridad y muy bajo peso al nacimiento, y *j*) tremátodos.

## Conclusiones

El cribado clínico, analítico y ecográfico de los principales síndromes genéticos comentados, especialmente el de BW y HA, durante los primeros años de vida, facilitan el diagnóstico precoz del HB. La vacunación universal de los recién nacidos con el VHB, constituye el pilar básico de la prevención primaria de los THM. El control del VHB y VHC en la sangre, hemoderivados, donaciones de órganos y en drogadictos también es de gran utilidad. Otras medidas efectivas en la prevención primaria de los THM son: la reducción/eliminación de alimentos con AFB1, la abstención alcohólica pediátrica y la reducción de las exposiciones prenatales al tabaco, radiaciones ionizantes, solventes, pesticidas, cloruro de vinilo, metales y tratamientos hormonales.

## Palabras clave:

*Tumores hepáticos malignos. Hepatoblastoma. Hepatocarcinoma. Factores de riesgo. Virus hepatitis B. Virus hepatitis C.*

## RISKS FACTORS FOR PEDIATRIC MALIGNANT LIVER TUMORS

### Objective

Pediatric Hepatic Malignancies (PHMs) are the result of the interaction between constitutional and environmen-

Esta revisión ha sido financiada parcialmente por el Proyecto de Investigación *Medio ambiente y cáncer pediátrico*, de la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer.

### Correspondencia:

Dr. J. Ferrís i Tortajada.  
Unidad de Salud Mediambiental Pediátrica y Unidad de Oncología Pediátrica.  
Hospital Infantil Universitario La Fe.  
Avda. del Campanar, 21. 46009 Valencia. España.  
Correo electrónico: ferris\_jo@gva.es

Recibido en julio de 2007.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2007.

**tal risk factors (RFs). We review the evidence on the main RFs associated to PHMs.**

## Method

**Systematic review of the literature published in the last 25 years on Medline, Embase, Cancerlit, Lilacs and SciELO using the following key words: “etiology/risk factor/epidemiology” and “malignant liver tumors/hepatic cancer” or “hepatoblastoma/hepatocarcinoma”.**

## Results

**PHMs account for 1 % of all pediatric malignancies. The main types, hepatoblastoma (HB) and hepatocarcinoma (HCC) make up 98-99 % of PHM. The main constitutional RFs are: a) Beckwith-Wiedemann (BW) syndrome; b) isolated hemihyperplasia syndrome (IHS); c) adenomatous polyps of the colon; d) hemochromatosis; e) Hereditary Tyrosinemia Type 1; f)  $\alpha$ -1-antitrypsin deficiency; g) porphyrias; h) cirrhosis; i) nonalcoholic steatosis; and j) primary sclerosing cholangitis. The main environmental RFs are: a) hepatitis B virus (HBV) and C virus (HCV); b) B1 aflatoxin (B<sub>1</sub>AF); c) ionizing radiation; d) alcohol; e) hormonal treatments; f) occupational exposure to pesticides, solvents, vinyl chloride and metals; g) smoking; h) arsenic; i) premature and very low birth weight; and j) trematodes.**

## Conclusions

**The clinical, analytical and ultrasound screening facilitate the early diagnosis of HB in the previously mentioned genetic syndromes, particularly BW and IHS during the first years of life. HBV universal vaccination of newborns provides the biggest opportunity to prevent a substantial proportion of PHMs. Also systematic monitoring of HBV and HCV in blood, hemoderivates, donated organs and drug addicts, are very useful. Other effective measures are: the reduction/elimination of B<sub>1</sub>AF in food, zero alcohol intake during childhood and adolescence as well decreasing prenatal exposure to the tobacco, solvents, pesticides, vinyl chloride, metals, ionizing radiation and hormonal treatments.**

## Key words:

***Pediatric Hepatic Malignancies; hepatoblastoma; hepatocarcinoma; risk factors; hepatitis B virus; hepatitis C virus.***

## INTRODUCCIÓN

Los tumores hepáticos malignos (THM) pediátricos son infrecuentes, y corresponden al 1 % del total de cánceres<sup>1,2</sup>. La International Childhood Cancer Classification agrupa los tumores hepáticos (grupo VII) en los siguientes tipos histológicos: *VII-a*) hepatoblastoma (HB), que es una neoplasia que se desarrolla sobre células hepáticas fetales o embrionarias; *VII-b*) hepatocarcinoma (HC), que se desarrolla sobre hepatocitos bien diferenciados, y *VII-c*) restantes tumores hepáticos no especificados<sup>3</sup>. El HB y el HC constituyen el 98-99% de todos los THM pediátricos. El HB es el cáncer hepático más frecuente, y representa el 79-90% de los THM diagnosticados antes de los 15 años de edad, aunque se presenta mayoritariamen-

te en los primeros 4 años de vida. El HC se diagnostica después de los 10 años de edad<sup>1,2,4</sup>.

Los THM en la época pediátrica, como todas las neoplasias, son el resultado final de la combinación variable de dos determinantes, el endógeno o constitucional y el exógeno o ambiental; cada uno de ellos está constituido por infinidad de factores, la mayoría de los cuales son desconocidos<sup>5</sup>. Por la rareza relativa de los THM pediátricos, se han realizado pocos estudios sobre los factores de riesgo (FR) implicados en su etiopatogenia<sup>4,5</sup>. En cambio, en los cánceres hepáticos adultos, por su mayor frecuencia, se han descrito diversos FR considerados con mayor o menor evidencia científica como hepatocarcinógenos<sup>6-10</sup>. Estos FR, hipotéticamente, por sus acciones preconcepcionales, gestacionales y en menor medida posnatales, podrían asociarse con el desarrollo de los THM pediátricos<sup>11-13</sup>. Bajo esta perspectiva integral de la oncogénesis hepática, la presente revisión pretende incluir los principales trabajos realizados sobre los FR (tabla 1) asociados a los THM, con especial atención a los de la época pediátrica.

## MATERIAL Y MÉTODO

Revisión sistemática de la bibliografía de los últimos 25 años obtenida de Medline, Embase, Cancerlit, Lilacs y SciELO. El perfil de búsqueda utilizado fue la combinación de “etiology/risk factor/epidemiology” and “malignant liver/hepatic tumors” or “hepatoblastoma/hepatocarcinoma”. Se han seleccionado los artículos más interesantes y de sus referencias se han recuperado los más relevantes de los años previos a la búsqueda.

## FACTORES CONSTITUCIONALES

Se han descrito casos esporádicos de HB en hermanos gemelos, pero no existe un patrón hereditario reconocido para catalogarlos como un síndrome de cáncer familiar hereditario<sup>14</sup>. Entre los diversos síndromes genéticos asociados a un mayor riesgo de desarrollar cánceres hepáticos, comentaremos los más importantes.

### Síndrome de Beckwith-Wiedemann (BW)

Los pacientes con este síndrome<sup>15-17</sup> presentan el 9% de probabilidades de desarrollar una neoplasia abdominal en la primera década de vida, y posteriormente es similar a las de la población general. Las tres variedades tumorales más frecuentes son el tumor de Wilms (43%), el HB (20%) y el carcinoma adrenal (7%). Se recomienda monitorizar a todos los pacientes con síndrome de BW con controles clínicos, ecográficos y determinaciones séricas de alfa-fetoproteína, cada 3 meses durante los primeros 8-10 años de vida.

### Síndrome de hemihiperplasia aislada (HA)

Síndrome caracterizado<sup>17,18</sup> por un crecimiento asimétrico del cráneo, cara, tronco y extremidades, con o sin

afectación visceral. Deben excluirse los pacientes incluidos en los síndromes de BW, neurofibromatosis tipo 1 y Klippel-Trenaunay. Los niños/as con síndrome de HA presentan un mayor riesgo de desarrollar las mismas neoplasias que las descritas en el síndrome de BW, pero en los primeros 5 años de vida. Por ello, se recomienda el mismo seguimiento evolutivo hasta los 5 años de edad.

### Poliposis adenomatosa familiar

Enfermedad hereditaria autosómica dominante, caracterizada por la mutación en las células germinales del gen *APC* (*adenomatous polyposis coli*)<sup>1,19</sup>. Los niños portadores del gen presentan un mayor riesgo, incluso 800 veces superior al esperado, de desarrollar principalmente un HB y ocasionalmente un HC, en la primera década de vida.

### Hemocromatosis

La hemocromatosis tipo 1 es una enfermedad autosómica recesiva, caracterizada por una absorción excesiva de hierro y su posterior depósito en las células parenquimatosas hepáticas, pancreáticas, miocárdicas, en articulaciones y glándula pituitaria<sup>10,20</sup>. Entre los homocigotos, el riesgo relativo (RR) de desarrollar tumores hepáticos es de 200, principalmente HC y más raramente colangiocarcinomas y hepatocolangiocarcinomas. No está suficientemente demostrado que las personas heterocigotas presenten mayor riesgo de padecer estas neoplasias.

### Tirosinemia hereditaria tipo 1

Enfermedad autosómica recesiva, originada por la deficiencia de la enzima fumarilacetoacetato hidrolasa, que interviene activamente en la vía catabólica de la tirosina<sup>5,6</sup>. Como resultado de la deficiencia se acumulan metabolitos hepatotóxicos que terminan por desarrollar un HC en la tercera parte de los niños afectados.

### Deficiencia de alfa-1 antitripsina

Enfermedad hereditaria autosómica recesiva, ocasionada por la mutación del gen *AAT*, localizado en el cromosoma 14<sup>7,21</sup>. Codifica la síntesis de alfa-1 antitripsina, que constituye el principal inhibidor de proteasas séricas. La deficiencia de alfa-1 antitripsina es la causa genética más frecuente de enfermedad hepática en niños. Tanto las personas homocigotas como las heterocigotas presentan un mayor riesgo de desarrollar cirrosis y HC asociados.

### Porfirias

Constituyen un grupo de enfermedades originadas por deficiencias enzimáticas en la biosíntesis del hemo<sup>8,22</sup>. Dos variedades de ellas, la porfiria cutánea tarda y la porfiria intermitente aguda, se asocian a un mayor riesgo de desarrollar HC.

TABLA 1. Principales factores de riesgo asociados a los THM

<i>Factores constitucionales</i>
Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Síndrome de Hemihiperplasia aislada
Poliposis adenomatosa familiar
Hemocromatosis
Tirosinemia hereditaria tipo 1
Deficiencia de alfa-1 antitripsina
Porfirias
Cirrosis
Esteatohepatitis no alcohólica
Colangitis esclerosante primaria
Susceptibilidad genética
Otras enfermedades hereditarias
Glucogenosis tipos I-IV
Neurofibromatosis tipo 1
Esclerosis tuberosa
Anemia de Fanconi
Síndrome de Li-Fraumeni
Trisomía 18
Síndrome de Alagille y otros síndromes familiares colestásicos
<i>Factores ambientales</i>
Virus hepatitis B y C
Aflatoxinas
Radiación ionizante
Tratamientos hormonales
Solventes y pesticidas
Tabaquismo
Arsénico
Prematuridad y muy bajo peso al nacer
Factores gestacionales
Tremátodos
Cloruro de vinilo

THM: tumores hepáticos malignos.

### Cirrosis

Las enfermedades crónicas hepáticas, sea cual sea su etiología, se caracterizan por diversos grados de inflamación, histólisis y fibrosis<sup>9,23</sup>. A pesar de las numerosas clasificaciones de las fibrosis, hay unanimidad en que las cirrosis constituyen el grado más avanzado de fibrosis.

La presencia de cirrosis incrementa el riesgo de HC, independientemente de todos los restantes FR conocidos. Normalmente los HC se desarrollan sobre zonas de cirrosis.

### Esteatohepatitis no alcohólica

Entidad caracterizada por la presencia de esteatosis, inflamación, cambios degenerativos hepatocelulares y fibrosis variable<sup>10,24</sup>. Entre el 15-50% de los pacientes progresan a fibrosis y entre el 7-25%, a cirrosis. Tanto los pacientes con fibrosis graves como con cirrosis presentan un mayor riesgo de desarrollar HC.

### Colangitis esclerosante primaria

Enfermedad consistente en una colestasis crónica, caracterizada por inflamación, destrucción y fibrosis de los conductos biliares, que generalmente conducen a cirrosis biliar<sup>6,25</sup>. Los pacientes presentan un mayor riesgo de desarrollar HC y colangiocarcinomas intraconductales.

### Susceptibilidad genética

La variable respuesta individual a las exposiciones a hepatocarcinógenos ambientales ha propiciado el estudio de los polimorfismos genéticos para explicar la vulnerabilidad o resistencia al desarrollo de los cánceres hepáticos<sup>6,7,10,14,26</sup>. Algunos autores han valorado los genes codificadores de las vías enzimáticas detoxificadoras de la aflatoxina B1, principalmente los de la familia del glutatión-S-transferasas y del epóxido hidrolasas. Otros investigadores se han centrado en la N-acetiltransferasa, que interviene en la metabolización hepática de las aminas aromáticas contenidas en el humo tabáquico y productos cárnicos cocinados a temperaturas elevadas. También se han analizado las enzimas que intervienen en el metabolismo del alcohol en los hepatocitos, como el alcoholdehidrogenasa y el acetaldehído-dehidrogenasa. Ninguno de estos estudios ha aportado evidencias de un mayor o menor riesgo de HC entre los portadores de los diversos polimorfismos genéticos comentados.

Al observarse una mayor prevalencia del género masculino en los pacientes diagnosticados de HC, se han analizado los polimorfismos enzimáticos relacionados con el metabolismo hormonal androgénico (receptor androgénico, 5-alfa reductasa y citocromo p-450 17-alfa). Se han obtenido asociaciones estadísticamente significativas entre los tres *loci* genéticos y el desarrollo de HC, lo que sugiere que la variabilidad en las vías de señalización androgénica están relacionadas con el riesgo de HC.

### Otras enfermedades hereditarias

Existen otros síndromes hereditarios que presentan un mayor riesgo neoplásico en diversas localizaciones tisulares, como el HB y HC<sup>1,5</sup>. Entre ellos cabe citar a las glucogenosis tipos I-IV, neurofibromatosis tipo 1, esclerosis tuberosa, anemia de Fanconi, trisomía 18, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Alagille y otros síndromes colestásicos.

## FACTORES AMBIENTALES

### Patrones geográficos

Los estudios epidemiológicos han demostrado que las poblaciones con prevalencias intermedias y elevadas de THM pediátricos corresponden a países con tasas elevadas de neoplasias hepatocelulares en adultos<sup>27,28</sup>. Las mayores incidencias de cánceres hepáticos en adultos ocurren en las regiones africanas subsaharianas, lo que sugiere que la incidencia de los THM pediátricos tam-

bién será alta, a pesar de no disponer de estadísticas oficiales fiables. En China, Japón y sudeste asiático, se documentan mayores tasas de THM pediátricos y de adultos con respecto a Europa occidental, Norteamérica, Australia y Nueva Zelanda. En los primeros países, la incidencia anual de los THM pediátricos oscila entre 3 y 4 casos por millón, y en los últimos citados, entre 1 y 2 casos por millón. Probablemente, dichas diferencias estarán asociadas a la exposición a los factores ambientales, como los virus hepatotropos y los consumos dietéticos elevados de aflatoxina B1 (AFB1).

### Hepatitis por virus hepatotropos

#### *Virus hepatitis B (VHB)*

Es un virus ADN que requiere de una fase de transcripción inversa para su replicación. Infecta preferentemente a los hepatocitos y puede establecer una infección hepática persistente, la cual está asociada directamente con la edad de la primoinfección<sup>29-31</sup>. Más del 90% de los recién nacidos infectados por vía materna se convierten en portadores crónicos, en contraste con menos del 10%, cuando se exponen en las épocas adolescentes y adultas. La distribución global de la infección crónica varía según la endemidad, con prevalencias inferiores al 2% (Norteamérica, Europa occidental, Australia y Nueva Zelanda), intermedia con 2-7% (Europa del Este, Oriente Medio, Japón y sur de Asia) y alta, superior al 8% (China, sudeste asiático y África subsahariana). La prevalencia de la infección está asociada a la de los HC pediátricos y adultos.

Los estudios epidemiológicos de casos-controles encuentran un riesgo relativo entre 5 y 30, de asociación entre HC y portadores crónicos de VHB. En estudios de cohortes, el riesgo relativo incluso es mayor, y en ocasiones excede de 100. También se ha documentado que el establecimiento precoz de la infección crónica incrementa el riesgo futuro de desarrollar un HC.

Molecularmente, el ADN vírico se detecta en las muestras hepáticas de más del 90% de HC en pacientes con serología positiva e incluso en casos con serología negativa. Las secuencias víricas clonalmente están integradas en las células tumorales. El VHB tiene la capacidad de iniciar la mutagénesis, insertándose en el *locus* del gen *myc*, pero fundamentalmente actúa como promotor tumoral, por el recambio continuo de hepatocitos secundario a la inflamación y daño celular crónico. Así, la mayoría de los casos de HC se desarrollan dentro de focos o hígados cirróticos. Por sus acciones como iniciador y promotor tumoral, la Internacional Agency for Research on Cancer (IARC) considera el VHB un carcinógeno humano completo.

Globalmente, se estima que el 52% de todos los cánceres hepáticos, unos 230.000 casos anuales, se atribuyen a la infección crónica del VHB. En los países con ma-

yor prevalencia constituyen el 66-76% y en los países occidentales, el 9-23%.

### **Virus hepatitis C (VHC)**

Es un virus ARN de la familia flavivirus que no se integra en el ADN del hepatocito<sup>32-34</sup>. Aproximadamente, el 85% de los pacientes infectados desarrollan infección crónica y persistente. Entre los pacientes con infección crónica, el 60-80% progresan a hepatitis crónica y el 20% desarrollan cirrosis. La mayoría de las infecciones son asintomáticas.

Al no integrarse en el genoma celular, la acción hepatocarcinógena es de tipo indirecto como promotora tumoral, por el proceso inflamatorio persistente, descrito en la infección por el VHB. Aproximadamente, una cuarta parte de los cánceres hepáticos mundiales se atribuyen a la infección crónica por VHC, lo que corresponde a unos 100.000 casos anuales. Globalmente, la proporción de neoplasias hepáticas asociadas al VHC son similares en los países subdesarrollados (26%) y en los occidentales (21%).

Los VHB y VHC presentan una sinergia muy acusada. En un extenso metaanálisis<sup>35</sup> de 32 artículos analizados, incluyendo unos 4.500 casos y 7.000 controles, la coexistencia de ambos virus obtenía una *odds ratio* (OR) de 135 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 80-242), mientras que la presencia única del VHB una OR de 20 (IC 95%: 18-23) y la del VHC una OR de 24 (IC 95%: 20-28). Globalmente, se estima que ambos virus ocasionan más del 75% de todos los cánceres hepáticos. Actualmente, el 5% de la población mundial padece infección crónica por el VHB y el 3% por el VHC.

### **Aflatoxinas**

Las aflatoxinas, micotoxinas producidas por la especie *Aspergillus*, constituyen uno de los hepatocarcinógenos más potentes en animales de experimentación<sup>36-39</sup>. Las cuatro aflatoxinas más importantes son la B1, B2, G1 y G2. La B1 (AFB1) es la que exhibe el mayor potencial cancerígeno en los hepatocitos de diversas especies animales.

La exposición humana se produce a través de alimentos enmohecidos como consecuencia de su almacenamiento en ambientes cálidos y húmedos. Los alimentos más susceptibles de padecer la infección por *Aspergillus* son los cereales en grano, los frutos secos y las legumbres.

Molecularmente, la AFB1 induce la transversión G:C a T:A en el codón 249 del gen supresor tumoral p53 del hepatocito, iniciando el desarrollo neoplásico.

Se ha documentado la acción sinérgica de la AFB1 con la coexistencia del VHB y el consumo elevado de alcohol.

### **Radiación ionizante**

Los efectos de la radiación ionizante en la carcinogénesis hepática<sup>40-43</sup> se han obtenido de los pacientes ex-

puestos al radiofármaco Thorotrast y de los supervivientes de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki.

El Thorotrast es un radiotrazador constituido por una solución coloidal de dióxido de thorio y dextrina, utilizado para estudios gammagráficos hepatoesplénicos. Entre los años 1930 y 1960, cerca de 100.000 personas fueron estudiadas con este radionúclido que se acumula en el sistema reticuloendotelial y emite partículas alfa a dosis anuales de 25 rads. El 59% de la dosis intravenosa se acumulaba en el hígado. Incrementa el riesgo de desarrollar angiosarcomas, carcinomas intracanaliculares y HC, con períodos de latencia entre 16 y más de 45 años. Las latencias más cortas se dan con las primeras dos neoplasias, y las más largas, con el HC.

Los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki presentan una relación dosis-respuesta entre la irradiación corporal total y la incidencia de cánceres hepáticos primarios. En contraste a lo observado en los pacientes expuestos al Thorotrast, los efectos de la irradiación externa sólo se asocian al desarrollo de HC y no al de las otras dos variedades tumorales hepáticas. Los resultados obtenidos sugieren que el riesgo asociado a la radiación es mayor en hombres y en las personas expuestas entre los 20 y 30 años. En la cohorte de seguimiento también se ha observado un mayor riesgo de cánceres hepáticos en las personas expuestas a radioterapia.

### **Alcohol**

La ingesta elevada (más de tres bebidas por día) y mantenida de alcohol, incrementa el riesgo de HC<sup>44-46</sup>. Existe escasa evidencia entre los bebedores moderados con ingestas diarias de 1-3 bebidas diarias (1 bebida: 12-13 g de etanol).

El mecanismo por el cual el alcohol incrementa el riesgo de HC no está completamente aclarado. Favorece la aparición de fibrosis y cirrosis como patrón histológico previo al desarrollo de HC. Asimismo, su metabolización a acetaldehído y la formación de radicales libres inducen la transformación tumoral. Indirectamente, también interviene en la potenciación neoplásica por los siguientes mecanismos: incremento de las concentraciones de citocromo P-450 2E1, citólisis/regeneración celular, déficits nutricionales y disminución del sistema de inmunovigilancia antitumoral.

### **Hormonas**

Los estrógenos y la progesterona, incluyendo las formulaciones de los anticonceptivos orales, han demostrado en animales de experimentación efectos inductores y promotores tumorales en los hepatocitos<sup>47,48</sup>. Estudios de casos controles en mujeres jóvenes no cirróticas, cuyo riesgo poblacional es bajísimo, en Europa y EE.UU., han asociado el uso de anovulatorios orales al desarrollo de HC. El riesgo es directamente proporcional a la duración

del tratamiento. La terapia estrogénica de sustitución posmenopáusica no incrementa el riesgo de HC.

Los esteroides androgénicos y los derivados de la testosterona se utilizan para estimular la eritropoyesis en algunas formas de anemia, como tratamiento sustitutivo en hipogonadismos, contra la osteoporosis y como dopantes para incrementar el rendimiento deportivo. El uso mantenido produce hepatitis, peliosis, cambios subcelulares en hepatocitos, hiperplasias, adenomas y HC.

### Solventes y pesticidas

Diversos solventes y pesticidas han sido asociados a un mayor riesgo de HC después de su exposición ocupacional<sup>5,11,49,50</sup>. Los principales solventes y pesticidas reconocidos por la IARC como cancerígenos hepáticos humanos son los siguientes: grupo 1 (compuestos arsenicales, cloruro de vinilo y el DDT); grupo 2-A (dibromuro de etileno y óxido de etileno), y 2-B (herbicidas clorofenólicos, kepone, mirex y TCDD).

También se ha documentado que la exposición preconcepcional y gestacional a hidrocarburos clorados, solventes, colorantes, metales y humos de soldaduras incrementa el riesgo de HB en sus descendientes.

### Tabaquismo

Aunque la bibliografía encuentra resultados dispares, la evidencia es compatible con una débil asociación entre tabaquismo pasivo y un incremento de dos veces al esperado de desarrollar HC<sup>10,51</sup>. Interacciona sinérgicamente con la exposición al VHB y VHC.

En animales el principal hepatocarcinógeno contenido en el humo del tabaco es el 4-aminobifenilo. En muestras tisulares hepáticas, la concentración de dicho carcinógeno es directamente proporcional al riesgo de desarrollar un HC. La principal fuente humana de exposición al 4-aminobifenilo es el humo de combustión del tabaco.

### Arsénico

Además de la exposición laboral ya comentada, la contaminación del agua de bebida, así como su uso sanitario (solución de Fowler), incrementan el riesgo de desarrollar angiosarcomas hepáticos<sup>6,7</sup>.

### Prematuridad y muy bajo peso al nacer

La prematuridad y pesos al nacer inferiores a 1.500 g, y especialmente 1.000 g, se asocian a un mayor riesgo de desarrollar HB comparados con los recién nacidos a término y con pesos superiores a 3.000 g<sup>1,5,52</sup>. En una revisión reciente, McLaughlin et al<sup>52</sup>, encontraron que con pesos al nacer inferiores a 1.000 g, el RR de HB era de 56,9 (IC 95%: 24,0-130,7). Se desconocen qué factores ambientales relacionados con la prematuridad incrementan la tumorigénesis hepática. Se sugiere que la nutrición parenteral mantenida genera la aparición de cirrosis secundaria y predispone al desarrollo de HB. Otros factores

posiblemente implicados son la exposición a ftalatos y la administración de oxigenoterapia y de furosemina. El crecimiento posnatal lento también se asocia a un mayor riesgo de HB.

### Factores gestacionales

Además de las exposiciones ocupacionales parentales, comentaremos brevemente los factores trasplacentarios que incrementan el riesgo de HB y HC en los descendientes<sup>5,10,11,52</sup>.

Durante el embarazo, el consumo materno elevado de alimentos con altos contenidos de nitritos y derivados n-nitrosos incrementa el riesgo de HB. Estos compuestos atraviesan fácilmente la placenta y alcanzan concentraciones fetales importantes.

También se ha documentado que el tratamiento hormonal contra la esterilidad incrementa el riesgo de HB en sus hijos. En estos casos, se sumarían las hipotéticas acciones preconcepcionales a las trasplacentarias de las primeras semanas del embarazo.

El tabaquismo parental, tanto materno (carcinogénesis preconcepcional y trasplacentaria), como paterno (carcinogénesis espermática preconcepcional), se asocian a un mayor riesgo de HB en los descendientes.

### Tremátodos

Tres parásitos humanos de la clase tremátodos (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* y *Opisthorchis felinensis*) se asocian al desarrollo de carcinomas intra-canaliculares hepáticos<sup>31,53</sup>. Los mecanismos subyacentes posiblemente implicados serían los siguientes: irritación e inflamación crónica del epitelio ductal biliar, reacciones endógenas de nitrosaminación, activación de enzimas metabolizadores e incremento del óxido nítrico.

### Cloruro de vinilo

El cloruro de vinilo forma parte del cloruro de polivinilo, compuesto muy utilizado en manufacturas industriales<sup>7,9</sup>. Los trabajadores expuestos presentan un mayor riesgo de desarrollar angiosarcomas y carcinomas intra-canaliculares, con períodos de latencia de 22 años. Para incrementar el riesgo de desarrollar HC necesita la coexistencia de otros FR como el VHB.

### PREVENCIÓN

En todo el mundo, la infección crónica por el VHB constituye el principal FR asociado al HC<sup>10,54-56</sup>. La administración universal de la vacuna contra el VHB previene en el 90% de los casos el desarrollo de las infecciones crónicas. La aplicación de la vacuna a los recién nacidos de madres portadoras del VHB protege al 75-80% de los niños, que en su ausencia, entre el 80 y el 90% se convertirían en portadores del VHB.

La vacuna contra el VHB constituye la primera inmunización que, además de estar dirigida a la protección an-

tiifeciosa, también debe considerarse como preventiva de un tipo específico de cáncer humano. El uso combinado con la vacuna contra los diferentes tipos de papilomavirus con mayor potencial oncogénico, probablemente reducirá significativamente el desarrollo de cánceres hepáticos y del cérvix uterino. En regiones con alta prevalencia de HC, la inmunización universal de recién nacidos con el VHB ha sido asociada, a los 20 años de su uso, a reducciones superiores al 50% de HC en la población adolescente.

Por la ausencia de una vacuna efectiva contra el VHC, el control de esta infección ha sido más difícil. No obstante, la universalización de los cribados en sangre y hemoderivados, donación de órganos, así como las intervenciones en grupos marginales y drogadictos han reducido las tasas de prevalencia infecciosa, y posiblemente neoplásica.

La recomendación de la abstención alcohólica durante la época pediátrica es el requisito preliminar para disminuir la ingesta en la población adulta. El consumo diario inferior a 30 gramos reduce significativamente el desarrollo de cirrosis y HC asociados.

El control y eliminación de los alimentos contaminados con AFB1, posiblemente reducirá la prevalencia de HC relacionados.

Finalmente, conviene comentar que la prevención de los FR que desencadenan partos prematuros disminuirán probablemente el posterior desarrollo de HB. Asimismo, se evita o se reduce al máximo las exposiciones ambientales preconcepcionales y gestacionales al tabaco, solventes, pesticidas, cloruro de vinilo, terapias hormonales e ingesta materna con altos contenidos en compuestos n-nitrosos, posiblemente se disminuirá la prevalencia de HB en sus descendientes.

### Agradecimientos

Los autores agradecen la profesionalidad y ayuda de M.<sup>ª</sup> José Sánchez del Corral y Gema Martínez, bibliotecarias de la Asociación Española Contra el Cáncer y del Hospital Infantil Universitario La Fe, respectivamente.

### BIBLIOGRAFÍA

- Mueller BU, López-Terrada D, Finegold MJ. Tumors of the Liver. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principle and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 887-904.
- Stiller CA, Pritchard J, Stelianova-Foucher E. Liver cancer in European children: Incidence and survival 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006;42:2115-23.
- Kramárová E, Stiller CA, Ferlay J, Parkin DM, Draper GJ, Michaelis J, et al. International Classification of Childhood Cancer. IARC Technical Report N<sup>o</sup> 29. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1996.
- Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al, editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents. Bethesda: United States SEER Program 1975-1995; 1999.
- Little J. Epidemiology of Childhood Cancer. IARC Scientific Publications N<sup>o</sup> 149. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1999.
- Loffredo C, Frank C. Liver cancer: Risk factors and prevention. En: Shields PG, editor. Cancer risk assessment. 1st ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2005. p. 621-46.
- Stuver S, Trichopoulos D. Cancer of the Liver and Biliary Tract. En: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, editors. Textbook of cancer epidemiology. 1st ed. New York: Oxford University Press; 2002. p. 212-32.
- Darbari A, Sabin KM, Shapiro CN, Schwartz KB. Epidemiology of primary hepatic malignancies. *Hepatology*. 2003;38:560-6.
- Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127:572-8.
- London WT, McGlynn KA. Liver Cancer. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, editors. Cancer epidemiology and prevention. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006. p. 763-86.
- Ross JA, Swensen AR. Prenatal epidemiology of pediatric tumors. *Curr Oncol Rep*. 2000;2:234-41.
- Nomura T. Transgenerational carcinogenesis: Induction and transmission of genetic alterations and mechanisms of carcinogenesis. *Mutation Res*. 2003;544:425-32.
- Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, Marco Macián A, García I, Castell J. Medio ambiente y cáncer pediátrico. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61:42-50.
- Plon SE, Nathanson K. Inherited susceptibility for pediatric cancer. *Cancer J*. 2005;11:255-67.
- Lapunzina Badía P, Del Campo Casanelles M, Delicado Navarro A, Fernández Toral J, García-Alix A, García Guereta L, et al. Guía clínica para el seguimiento de pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:252-9.
- De Baum MR, Tucker MA. Risk of cancer during the first four years of life in children from The Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. *J Pediatr*. 1998;132:398-400.
- Tan TY, Amor DJ. Tumour surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome and hemihyperplasia: A critical review of the evidence and suggested guidelines for local practice. *J Paediatr Child Health*. 2006;42:486-90.
- Lapunzina P. Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: A comprehensive review. *Am J Med Genet C Semin Genet*. 2005;137:53-71.
- Giardiello FM, Petersen GM, Brensinger JD, Luce MC, Cayouette MC, Bacon J, et al. Hepatoblastoma and APC gene mutation in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 1996;39:867-400.
- Morcos M, Dubois S, Bralet MP, Belghiti J, Degott C, Terris B. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis reveals a broad histologic spectrum. *Am J Clin Pathol*. 2001;116:738-43.
- Perlmutter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Semin Liver Dis*. 1998;18:217-25.
- Linet MS, Gridley G, Nyren O, Møller J, Olsen JH, Keel S, et al. Primary liver cancer, other malignancies, and mortality risks following porphyria: A cohort study in Denmark and Sweden. *Am J Epidemiol*. 1999;149:1010-5.
- Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, Thulstrup AM, Linet M, Trichopoulos D, et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: A nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998;28:921-5.
- Zen Y, Katayanagi K, Tsuneyama K, Harada K, Araki I, Nakamura Y. Hepatocellular carcinoma arising in non-alcoholic steatohepatitis. *Pathol Int*. 2001;51:127-31.

25. Harnois DM, Gores GJ, Ludwig J, Steers JL, Larusso NF, Wiesner PH. Are patients with cirrhotic stage primary sclerosing cholangitis at risk for the development of hepatocellular cancer? *J Hepatol.* 1997;27:512-6.
26. Swinney R, Hsu S, Tomlinson G. Phase I and phase II polymorphisms and childhood cancer. *J Invest Med.* 2006;54:303-20.
27. Parkin DM, Muir ES, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J. Cancer incidence in five continents. Volume VII. International Agency for Research on Cancer. Scientific Publications n° 120. Lyon: IARC Press; 1992.
28. Bunin GR. Nongenetic causes of childhood cancers: Evidence from international variation, time trends, and risk factor studies. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;199:91-103.
29. Lupberger J, Hildt E. Hepatitis B virus-induced oncogenesis. *World J Gastroenterol.* 2007;13:74-81.
30. Howley PM, Canem D, Kief E. Etiology of Cancer: Viruses. 2. DNA Viruses. En: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer principles and practice of oncology.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 158-77.
31. Hansen HV, editor. *Infections causing human cancer.* 1st ed. Weinheim: Wiley-VCH; 2006.
32. Bialek SR, Terrault NA. The changing epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis.* 2006;10:697-715.
33. Poeschla EM, Buchsacher Jr GL, Wong-Staal F. Etiology of Cancer: Viruses. 1. RNA Viruses. En: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer principles and practice of oncology.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 149-58.
34. Sung MW, Thung SN. Hepatitis Viruses. En: Kufe DW, Bast RC Jr, Hait WN, Hong WK, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al, editors. *Cancer medicine.* 7th ed. Hamilton: BC Decker Inc.; 2006. p. 323-31.
35. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infection in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 1998;75:347-54.
36. Wild CP, Turner PC. The toxicology of aflatoxins as a basis for public health decisions. *Mutagenesis.* 2002;17:471-81.
37. Wogan GN. Aflatoxins as risk factor for hepatocellular carcinoma in humans. *Cancer Res.* 1992;52:2114s-2118s.
38. Kew MC. Synergistic interaction between aflatoxin B1 and hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. *Liver Int.* 2003;23:405-9.
39. Mori M, Hara M, Wada I, Hara T, Yamamoto K, Honda M, et al. Prospective study of hepatitis B and C viral infections, cigarette smoking, alcohol consumption, and other factors associated with hepatocellular carcinoma risk in Japan. *Am J Epidemiol.* 2000;151:131-9.
40. Travis LB, Kathren RL, Boice JD. Cancer risk following exposure to Thorotrast: Overview in relation to a case report. *Health Phys.* 1992;63:89-97.
41. Lipshutz GS, Brennan TV, Warren RS. Thorotrast induced liver neoplasia: A collective review. *J Am Coll Surg.* 2002;195:713-8.
42. Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors 1958-1987. *Radiat Res.* 1994;137 Suppl 2: S17-67.
43. Cologne JB, Tokuoka S, Beebe GW, Fukuhara T, Mabuchi K. Effects of radiation on incidence of primary liver cancer among atomic bomb survivors. *Radiation Res.* 1999;152:364-73.
44. McKillop IH, Schrum LW. Alcohol and liver cancer. *Alcohol.* 2005;35:195-203.
45. Voigt MD. Alcohol in hepatocellular cancer. *Clin Liver Dis.* 2005;9:151-69.
46. Seitz HK, Stickel F. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. *Biol Chem.* 2006;387:349-60.
47. Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, Cervello M, D'Alessandro N, Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1089:228-36.
48. De Maria N, Manno M, Villa E. Sex hormones and liver cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;193:59-63.
49. Coleman WB. Mechanisms of human hepatocarcinogenesis. *Curr Mol Med.* 2003;3:573-88.
50. Berbel Tornero O, Ferrís i Tortajada J, Donat Colomer J, Ortega García JA, Verdeguer Miralles A. Factores de riesgo asociados a los tumores neonatales. Experiencia de una unidad de salud medioambiental pediátrica (PEHSU-Valencia). *An Pediatr (Barc).* 2006;64:439-48.
51. El-Zayadi AR. Heavy smoking and liver. *World J Gastroenterol.* 2006;12:6098-101.
52. McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, Nasca PC, Zdeb MS. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. *Am J Epidemiol.* 2006;163:818-28.
53. International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and helicobacter pylori. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 61. Lyon: IARC Press, 1994.
54. Fecht WJ Jr, Befeler AS. Hepatocellular carcinoma: Updates in primary prevention. *Curr Gastroenterol Rep.* 2004;6:37-43.
55. Kensler TW, Egner PA, Wang JB, Zhu YR, Zhang BC, Qian GS, et al. Strategies for chemoprevention of liver cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2002;11 Suppl 2:S58-64.
56. Yu SZ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 1995;10:674-82.